

# NUTRA CEUTICALS

από τη Φυσιολογία  
στην Κλινική πράξη

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Π. ΣΚΑΝΔΑΛΗΣ

ΠΡΩΤΗ ΕΚΔΟΣΗ



# NUTRACEUTICALS

από τη Φυσιολογία στην Κλινική πράξη

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Π. ΣΚΑΝΔΑΛΗΣ**

Πρόλογος

ΜΠΑΣΟΥΚΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ  
ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



Αθήνα 2023



### Σημείωση

Η Ιατρική είναι μια διαρκώς εξελισσόμενη επιστήμη. Δεδομένου ότι η νέα έρευνα και η κλινική εμπειρία μεταβάλλονται διαρκώς, καθίστανται αναγκαίες οι συνεχόμενες προσαρμογές στην προσέγγισή τους.

Ο συντάκτης και ο εκδότης του βιβλίου αυτού, έχουν διασταυρώσει τα αναγραφόμενα, με πηγές που θεωρούνται αξιόπιστες όσον αφορά στην προσπάθειά τους να παρέχουν πληροφορίες πλήρεις και γενικά σύμφωνες με τα αποδεκτά πρότυπα της ιατρικής επιστήμης, κατά τη χρονική περίοδο της έκδοσης.

Παρόλα αυτά, δεδομένης της πιθανότητας ανθρωπίνου λάθους ή εξελίξεων στην ιατρική επιστήμη, ούτε ο συντάκτης, ούτε ο εκδότης, ούτε κάποιος άλλος συνεργάτης, που αναμείχθηκε στην προετοιμασία της έκδοσης του βιβλίου αυτού, εγγυάται ότι οι πληροφορίες που περιλαμβάνονται στο βιβλίο αυτό, είναι από κάθε άποψη, ακριβείς και ολοκληρωμένες.

Ως εκ τούτου, δεν ευθύνονται για οποιαδήποτε λάθη ή παραλείψεις ή συνέπειες από τη χρήση των πληροφοριών που περιλαμβάνονται στο βιβλίο αυτό.

Το παρόν έργο υπόκειται σε δικαιώματα πνευματικής ιδιοκτησίας.

ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ η μερική ή ολική αντιγραφή, αναπαραγωγή ή μετάδοση του έργου σε οποιαδήποτε μορφή με οποιοδήποτε τρόπο ή μέσο, ηλεκτρονικό ή μηχανικό, περιλαμβανομένης της φωτοαντιγραφικής αναπαραγωγής, ανατύπωσης ή αποθήκευσης σε τράπεζες πληροφοριών, χωρίς την έγγραφη άδεια των κατόχων του copyright.

*Εκδότης:* Green Import, Όθωνος 133, 17343 Άγιος Δημήτριος,  
Τηλ.: 210 93 29 139, e-mail: k.skandalis@greenimport.gr, www.lamberts.gr

*Διεύθυνση σχεδιασμού:* Σοφία Κουραπίδη

*Εκτύπωση:* Μέγα Εκτυπωτική, Πλαπούτα 18, 17456 Άλιμος,  
Τηλ. & Fax: 210 99 66 722, e-mail: info@mepress.gr

ISBN 978-618-80782-1-5

Copyright © 2023 GREEN IMPORT

Πρώτη έκδοση: 2023

*Στους γονείς μου, Παναγιώτη και Σταυρούλα, που με δίδαξαν την αξία της σκληρής δουλειάς, της εντιμότητας και της ενσυναίσθησης. Στην σύζυγό μου Βιβή, για την απεριόριστη υπομονή που κατέδειξε όλα αυτά τα χρόνια. Στα πολυαγαπημένα παιδιά μου, Παναγιώτη και Στεργιάνα, στα οποία εύχομαι μια ζωή που να εμπνέεται από την αγάπη και να καθοδηγείται από τη γνώση. Στον Απόστολο και στον Γιώργο, η διαδρομή των οποίων αποτελεί σημαντικό οδηγό και χωρίς το προσωπικό τους όραμα θα ήταν αδύνατο να ολοκληρωθεί το παρόν.*

**-Κ.Π.ΣΚΑΝΔΑΛΗΣ**

# Πρόλογος

«...ούθ'έν γάρ, ώς φαμέν, μάτην ή φύσις ποιεί...»<sup>1</sup>

«*Nothing in medicine makes sense, except in the light of evolution*»<sup>2</sup>

Η εκρηκτική πρόοδος από τα μέσα του προηγούμενου αιώνα στην κατανόηση της σχέσης μεταξύ διατροφής και προστασίας της υγείας οδήγησε πριν μερικές δεκαετίες στη εισαγωγή στην επιστημονική βιβλιογραφία του καινοφανούς όρου «*nutraceuticals*», από τη σύνθεση των λέξεων *nutrition* και *pharmaceutical*, κυρίως για να υποδηλώσει συστατικά τροφίμων που ωφελούν την υγεία, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης ή/και θεραπείας ασθενειών.

Το κοινό, ειδοποιό χαρακτηριστικό των *nutraceuticals* είναι η ικανότητά τους να παρεμβαίνουν σε ζωτικές διαδικασίες του οργανισμού, πέρα και ανεξάρτητα από τις στενά διατροφικές τους ιδιότητες. Ο ρόλος τους για την ομοιοστάση γίνεται πιο κατανοητός, αν για μια στιγμή και τηρουμένων των αναλογιών τον παραλληλίσουμε με εκείνον του, επίσης με την διατροφή προσλαμβανόμενου, νερού. Τα διάφορα *nutraceuticals* παρεμβαίνουν επιλεκτικά σε κομβικά σημεία κατά μήκος βιοχημικών μονοπατιών, κεντρικής σημασίας για τη λειτουργικότητα σημαντικών ομοιοστατικών βιολογικών διαδικασιών, όπως η διατήρηση του μεγέθους των οργάνων μέσω της ρύθμισης της κυτταρικής διαφοροποίησης και απόπτωσης, η ρύθμιση του βασικού μεταβολισμού, η ανοσολογική και φλεγμονώδης απόκριση, κ.λπ. Με αυτόν τον τρόπο, τα *nutraceuticals* μπορούν να επηρεάσουν τόσο βασικές φυσιολογικές διαδικασίες, όπως η ανάπτυξη και η επακόλουθη γήρανση, όσο και να τροποποιήσουν την κλινική πορεία, αλλά και την ανταπόκριση στη θεραπεία ποικίλων ασθενειών, περιλαμβανομένων του σακχαρώδη διαβήτη, καρδιαγγειακών παθήσεων, της αθηροσκλήρωσης, εκφυλιστικών παθήσεων του νευρικού συστήματος, αλλά και των νεοπλασιών.

Το πλήθος των καλύτερα, αλλά και λιγότερο καλά, τεκμηριωμένων βιβλιογραφικών πληροφοριών σχετικά με πιθανές επωφελείς εφαρμογές διαφόρων *nutraceuticals*, σε συνδυασμό με το γενικά εξαιρετικό προφίλ ασφάλειάς τους, έχουν πολλαπλασιάσει το ενδιαφέρον του κοινού για αντίστοιχα «καταναλωτικά» προϊόντα, με συνέπεια σήμερα, η βιομηχανία των *nutraceuticals* να κατατάσσεται ανάμεσα στους ταχύτερα αναπτυσσόμενους κλάδους της βιομηχανίας παγκοσμίως.

Η ραγδαία αύξηση της κατανάλωσης *nutraceuticals*, εντούτοις, συνοδεύεται από ένα φαινομενικά παράδοξο, καθώς ο πολλαπλασιασμός της χρήσης των δεν είναι συνέπεια ιατρικών συστάσεων αλλά κυρίως απότοκο κοινωνικής, συχνά ανορθολογικής ή και μερικές φορές κατευθυνόμενης πληροφόρησης, που σε πολύ μεγάλο βαθμό λαμβάνει χώρα «κάτω από τα ραντάρ» της επίσημης ιατρικής κοινότητας. Ποιοι είναι οι λόγοι της σχετικής αδιαφορίας της ιατρικής κοινότητας για τα *nutraceuticals*; Σίγουρα περισσότεροι από ένας. Δεν πρέπει να υποτιμάται το γεγονός, ότι η κατανόηση των πολύπλοκων μηχανισμών που εμπλέκονται στη βιολογική δράση των *nutraceuticals* απαιτεί εξειδικευμένες γνώσεις από ένα ευρύ φάσμα βασικών και εφαρμοσμένων επιστημών, ώστε τελικά να αποκωδικοποιηθεί ο ρόλος τους από τη φυσιολογία και την παθοφυσιολογία έως την νοσολογία και την κλινική ιατρική. Και συνεχή ενημέρωση, καθώς, η ραγδαία πρόοδος ορισμένων κλάδων, όπως η μοριακή βιολογία, διευρύνει ταχύτατα τις γνώσεις μας σχετικά με βιολογικούς μηχανισμούς δράσης των *nutraceuticals*. Αλλά, πιθανόν ο κυριότερος λόγος για τον σχετικά υποβαθμισμένο ρόλο που παίζει σήμερα η επίσημη ιατρική κοινότητα στη διαχείριση της εφαρμογής των *nutraceuticals* στην κοινότητα, να σχετίζεται με την περιθωριακή θέση που έχουν τα θέματα διατροφής στο πρόγραμμα σπουδών των σύγχρονων ιατρικών σχολών, αλλά και στις προσφορές συνεχιζόμενης εκπαίδευσης των ιατρών. Από την άλλη πλευρά η μάλλον εθελούσια

<sup>1</sup> Αριστοτέλης, Πολιτικά Ι2, 1253a3.

<sup>2</sup> Theodosius Dobzhansky, in Dobzhansky T (1973) Amer Biol Teacher 35:125–9.

αποστασιοποίηση της επίσημης ιατρικής από τον τομέα των *nutraceuticals*, αφήνει σημαντικά περιθώρια για τη διάδοση ειδήσεων σχετικά με σχεδόν «θαυματοουργές» βιολογικές και κλινικές δράσεις διάφορων *nutraceuticals*, που όμως βασίζονται σε, στην καλύτερη περίπτωση, ανεπαρκή επιστημονικά δεδομένα, και από την πλευρά τους προσθέτουν σκεπτικισμό στους ιατρούς, σχετικά με τα «ευαγγελιζόμενα» κλινικά οφέλη τους. Το μειωμένο ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας, σε αντίθεση με το αυξανόμενο ενδιαφέρον του κοινωνικού συνόλου για το ρόλο της διατροφής στην ευεξία και την υγιή διαβίωση, έχει οδηγήσει στη διάδοση της αντίληψης ότι η χρήση των *nutraceuticals*, είναι μια διαδικασία εκτός του πλαισίου της «κλασικής» ιατρικής. Στα πλαίσια μιας δήθεν νέας, «μοντέρνας» προσέγγισης στην υγεία, όροι που προσδιορίζουν πολύπλοκους βιολογικούς μηχανισμούς, όπως αντιοξειδωτικό δυναμικό, αποτοξίνωση, «ενίσχυση» του ανοσοποιητικού κ.λπ., χρησιμοποιούνται άκριτα και συνθηματικά για να επικοινωνήσουν στο ευρύ κοινό πολυποίκιλες συνταγές *nutraceuticals*, με όρους απλουστευτικής γενικότητας. Και όλα αυτά στο πλαίσιο μιας νέας πρακτικής, που αυτοπροσδιορίζεται ποικιλότροπα, αλλά σε κάθε περίπτωση έξω και σε αντιπαράθεση με την παραδοσιακή ιατρική, σαν μια εναλλακτική, ολιστική, φυσική κ.λπ., «αναβαθμισμένη» και σε κάθε περίπτωση «πιο ανθρωποκεντρική» εκδοχή της ιατρικής. Η δυναμική της διασποράς των σχετικών (παρα)πληροφοριών έγινε ιδιαίτερα εμφανής κατά την περίοδο της πανδημίας, όταν διαδόθηκαν ευρέως διάφορα «πρωτόκολλα» διατροφικής πρόληψης και αντιμετώπισης της λοίμωξης από τον COVID-19, για τα οποία οι συντάκτες τους, έφταναν συχνά να διατείνονται ότι δύνανται ακόμη και να υποκαταστήσουν την κλασική φαρμακευτική αγωγή ή ακόμη και τον εμβολιασμό.

Εν τούτοις, οι κίνδυνοι για το κοινωνικό σύνολο από την ανεξέλεγκτη χρήση των *nutraceuticals*, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για παρασκευάσματα με υψηλές συγκεντρώσεις φαρμακολογικά δραστικών ουσιών, είναι βαθύτεροι. Και δεν περιορίζονται σε προφανείς, όπως η παροχή ιατρικών συστάσεων από άτομα χωρίς ιατρικό υπόβαθρο, ή ακόμη χειρότερα την εγκληματική σύσταση αντικατάστασης μιας συμβατικής και αποδεδειγμένα δραστικής φαρμακευτικής αγωγής, από «θεραπείες» προφανώς αμφισβητούμενης αποτελεσματικότητας. Η ευρεία, άκριτη και συχνά εν αγνοία του θεράποντος ιατρού, χρήση των *nutraceuticals* από ασθενείς, ενέχει και σημαντικούς κινδύνους εμφάνισης παρενεργειών ή αλληλεπιδράσεων με τη φαρμακευτική αγωγή, που είναι δυνατόν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της συνταγογραφούμενης θεραπείας.

Το παρόν βιβλίο του ιατρού Κωνσταντίνου Σκανδάλη απευθύνεται κυρίως στον κλινικό ιατρό, με στόχο να αποτελέσει ένα σημαντικό βοήθημα στην κατανόηση της κλινικής σημασίας των *nutraceuticals*. Πρόκειται για μια εξαιρετικά ευρεία, τεκμηριωμένη και επικαιροποιημένη μονογραφία και συνάμα κριτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, σχετικά με τη θέση των *nutraceuticals* στη σύγχρονη ιατρική πρακτική. Ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί στην παρουσίαση του μεταβολισμού και των βιοχημικών διεργασιών στις οποίες εμπλέκονται τα διάφορα *nutraceuticals*, προκειμένου να κατανοηθεί καλύτερα ο τρόπος με τον οποίο τροποποιούν τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ανάπτυξη ασθενειών. Το κείμενο αν και «εγκυκλοπαιδικών» διαστάσεων, είναι γλαφυρό και διαβάζεται εύκολα καθώς πλαισιώθηκε από ένα μεγάλο αριθμό διαγραμμάτων, πινάκων και εικόνων, που αξιοποιούνται αριστοτεχνικά από τον συγγραφέα για την παραστατική, αλλά όχι απλουστευμένη παρουσίαση, των συχνά πολύπλοκων βιοχημικών μηχανισμών δράσης των *nutraceuticals*. Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να εξάρω το γεγονός, ότι παρότι ο συγγραφέας είναι ένας άριστος γνώστης της φυσιολογίας και της παθολογίας του δέρματος, η συγκεκριμένη εξειδίκευσή του, δεν αντανακλά σε ανισοβαρή διαπραγμάτευση των οργανικών συστημάτων στην παρούσα μονογραφία.

Είμαι πεπεισμένος ότι, με τη παρούσα μονογραφία, ο Έλληνας ιατρός έχει στη διάθεσή του μια αξιόπιστη πηγή επιστημονικά τεκμηριωμένων πληροφοριών, ώστε να τον βοηθήσουν στην ορθολογική ενσωμάτωση των αρχών της διατροφής στην κλινική πράξη. Πέραν των κλινικών ιατρών, η παρούσα πραγματεία του κ. Σκανδάλη με τις λεπτομερείς βιβλιογραφικές αναφορές, αποτελεί μια ολοκληρωμένη πηγή πληροφορίας για ένα μεγάλο εύρος επαγγελματιών υγείας, όπως φαρμακοποιοί, διαιτολόγοι, νοσηλευτές κ.λπ..

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Συγγραφέα και όλη την εκδοτική ομάδα για τον επιστημονικά άρτιο αλλά και καλαίσθητο και εύχρηστο τόμο. Γνωρίζοντας τον συγγραφέα ήδη από την εποχή που ήταν φοιτητής, ας μου επιτρέψει να εκφράσω και δημόσια, την ευχή, αλλά και την ανυπομονησία, σύντομα να έχουμε στα χέρια μας την συνέχεια.

**Ιωάννης Μπασούκας**

*Ομότιμος Καθηγητής Δερματολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*

## Σημείωμα συγγραφέα

Ο καινοφανής όρος «nutraceutical» εισήχθη στη βιβλιογραφία το 1989 από τον Dr. Stephen DeFelice. Αποτελώντας σύνθεση των επιμέρους λέξεων nutrition και pharmaceutical, χρησιμοποιήθηκε για την περιγραφή τροφίμων ή συστατικών τροφής (μεμονωμένα μικροθρεπτικά συστατικά, συμπληρώματα διατροφής, λειτουργικά τρόφιμα) τα οποία παρέχουν οφέλη για την υγεία, συμπεριλαμβανομένων της πρόληψης ή/και της θεραπείας νοσημάτων.

30 χρόνια μετά, ο ρόλος της διατροφής στην ανθρώπινη υγεία είναι ευρέως αποδεκτός, καθιστώντας τα nutraceuticals ως το επίκεντρο του επιστημονικού ενδιαφέροντος και της βιοϊατρικής έρευνας. Μέρος του σημαντικού όγκου βιβλιογραφίας που προέκυψε, ανευρίσκεται πλέον και σε κλασσικά ξενόγλωσσα Ιατρικά συγγράμματα (Harrison 's Principles of Internal Medicine, 19th Edition - Dermatology Jean L. Bologna MD κ.α.), στα οποία περιγράφεται ο ρόλος των nutraceuticals στην παθοφυσιολογία (π.χ. ανεπάρκεια Q10 και μυοπάθεια από στατίνες), την πρόληψη (π.χ. λήψη προβιοτικών από κυοφορούσες με ατομικό αναμνηστικό ατοπικής δερματίτιδας και μείωση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου στα νεογνά μέσω ρύθμισης της ανοσιακής απόκρισης) και την θεραπεία μιας μεγάλης κατηγορίας νοσημάτων.

Το παρόν σύγγραμμα αποτελεί μια εις βάθος ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τον ρόλο που δύναται να επιτελέσουν τα nutraceuticals στην κλινική πράξη. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στις βιολογικές δράσεις τους και στον τρόπο με τον οποίο εμπλέκονται στην τροποποίηση της παθοφυσιολογίας των νοσημάτων, προκειμένου το σύγγραμμα να καταστεί εύχρηστο από ένα μεγάλο εύρος ιατρικών ειδικοτήτων.

Το βιβλίο διακρίνεται σε 2 επιμέρους ενότητες:

- Μια εισαγωγική ενότητα, η οποία περιλαμβάνει γενικές πληροφορίες για τα nutraceuticals και την συσχέτισή τους με την υγεία. Στην ενότητα αυτή παρέχονται επίσης γενικές πληροφορίες για τα συμπληρώματα διατροφής, τα οποία αποτελούν το κύριο μέσο σύστασης nutraceuticals στην κλινική πράξη.
- Την κύρια ενότητα στην οποία αναπτύσσονται ευρέως οι κυριότερες κατηγορίες των nutraceuticals: Βιταμίνες, Μέταλλα, Λιπαρά οξέα, Προβιοτικά, Πρεβιοτικά, Αμινοξέα και Ειδικά nutraceuticals. Η παρουσίαση του εκάστοτε nutraceutical περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τον μεταβολισμό, τις βιολογικές δράσεις, την σχέση του με την διατροφή (διατροφικές πηγές και συστάσεις), τις κλινικές εφαρμογές του και την ασφάλεια χρήσης του (ανεπιθύμητες ενέργειες, αντενδείξεις και προφυλάξεις χορήγησης, χορήγηση στην κύηση και γαλουχία και αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικές ουσίες και ουσίες διατροφικής προέλευσης).

Το κείμενο είναι εμπλουτισμένο με πληθώρα διαγραμμάτων, τα οποία παρέχουν επιπρόσθετη και λεπτομερέστερη πληροφορία, βοηθώντας ταυτόχρονα τον αναγνώστη να κατανοήσει και να αφομοιώσει την δυναμική αλληλεξάρτηση των βιολογικών μηχανισμών στους οποίους εμπλέκονται τα nutraceuticals.

Κύριος στόχος του συγγράμματος είναι να καταστεί προσιτό στον κλινικό που έρχεται για πρώτη φορά σε επαφή με τα nutraceuticals. Ταυτόχρονα ευελπιστώ να αποτελέσει σημαντικό βοήθημα, παρέχοντας τεκμηριωμένες βιβλιογραφικά απαντήσεις στα ερωτήματα που ενδέχεται να ενσκήψουν από την χρήση των nutraceuticals στην καθημέρα κλινική πράξη ή που προκύπτουν από την ευρεία χρήση των nutraceuticals από το καταναλωτικό κοινό.

Τέλος, καθώς η Ιατρική αποτελεί μια δυναμική και συνεχώς εξελισσόμενη επιστήμη, η εγγραφή στην ηλεκτρονική μορφή του βιβλίου, παρέχει στον αναγνώστη την πρόσβαση σε όλες τις μελλοντικές επικαιροποιημένες εκδόσεις.



## Περιεχόμενα

Εισαγωγή στα Nutraceuticals	69
<b>Εισαγωγή/Ορισμός</b>	<b>69</b>
<b>Ταξινόμηση των Nutraceuticals</b>	<b>69</b>
Παραδοσιακά ή φυσικά Nutraceuticals (Traditional / Natural Nutraceuticals)	69
Χημικά συστατικά (Chemical Constituents)	70
Προβιοτικοί Μικροοργανισμοί (Probiotic Microorganisms)	72
Διατροφικά ένζυμα (Nutraceutical Enzymes)	73
Μη παραδοσιακά ή τεχνητά Nutraceuticals (Non Traditional/Artificial Nutraceuticals)	73
Ενισχυμένα ή εμπλουτισμένα τρόφιμα (Fortified nutraceuticals)	73
Ανασυνδυασμένα ή νεοφανή τρόφιμα (Recombinant nutraceuticals)	74
<b>Βιολογικές δράσεις των Nutraceuticals</b>	<b>75</b>
<b>Συμπληρώματα Διατροφής</b>	<b>78</b>
Ιστορική αναδρομή	78
Βασικές έννοιες που αφορούν στα Συμπληρώματα Διατροφής	79
Ορισμός Συμπληρωμάτων Διατροφής	79
Ταξινόμηση/Είδη Συμπληρωμάτων Διατροφής	80
Διαιτητικές ή Διατροφικές Τιμές Αναφοράς (Dietary Reference Values – DRV)	80
Ρόλος των Συμπληρωμάτων Διατροφής στην κλινική πράξη	83
Σύσταση Συμπληρωμάτων Διατροφής σε υγιή πληθυσμό	83
Σύσταση Συμπληρωμάτων Διατροφής σε πάσχοντες από υποκείμενη νόσο	92
Ασφάλεια λήψης Συμπληρωμάτων Διατροφής	95
Ανεπιθύμητες ενέργειες	95
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	96
Αξιοπιστία συμπληρωμάτων	98
<b>Βιταμίνες</b>	<b>109</b>
<b>1. Εισαγωγή</b>	<b>111</b>
<b>Ορισμός/Βασικές έννοιες</b>	<b>111</b>
<b>Κατάταξη των Βιταμινών</b>	<b>111</b>
Υδατοδιαλυτές Βιταμίνες	111
Λιποδιαλυτές Βιταμίνες	111
<b>Γενικά χαρακτηριστικά των Βιταμινών</b>	<b>112</b>
Χημική δομή	112
Διατροφικές πηγές	112
Μεταβολισμός	112
Απορρόφηση - Μεταφορά	112
Αποθήκευση	112
Απέκκριση από τον οργανισμό	112
Βιολογικός ρόλος των Βιταμινών	112
<b>Ανεπάρκεια Βιταμινών</b>	<b>113</b>
<b>Βιταμίνες σε μορφή συμπληρωμάτων διατροφής</b>	<b>113</b>
<b>2. Βιταμίνη Α</b>	<b>115</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>115</b>
<b>Πρόδρομες ενώσεις Βιταμίνης Α (Ρετινόλη και Εστέρες αυτής)</b>	<b>115</b>
<b>Μεταβολισμός των πρόδρομων ενώσεων της Βιταμίνης Α</b>	<b>115</b>

Απορρόφηση	115
Αποθήκευση στο ήπαρ	117
Συστηματική κυκλοφορία	117
Ιστική κατανομή	117
Συσχέτιση μεταβολισμού της Ρετινόλης με τον Ψευδάργυρο	117
<b>Βιολογικός ρόλος Βιταμίνης Α</b>	<b>118</b>
Φυσιολογία της όρασης	118
Ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης	119
Ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης μέσω του ρετινοϊκού οξέος	119
Ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης μέσω της ρετινόλης	120
Ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης μέσω της ρετινόλης	120
Ανοσορύθμιση	120
Ενδομήτριος ανάπτυξη και οργανογένεση	121
<b>Βιταμίνη Α και διατροφή</b>	<b>121</b>
Χρησιμοποιούμενες μονάδες στην επισήμανση των τροφίμων και στον καθορισμό των διατροφικών συστάσεων	121
Ισοδύναμα δράσης Ρετινόλης (Retinol Equivalents)	121
Διεθνείς μονάδες (IU)	121
Διατροφικές συστάσεις Βιταμίνης Α	121
Διατροφικές πηγές Βιταμίνης Α	122
<b>Ανεπάρκεια Βιταμίνης Α</b>	<b>122</b>
Ορισμός	122
Πληθυσμιακή κατανομή και αιτιοπαθογένεια	122
Κλινική εικόνα	124
<b>Βιταμίνη Α στην κλινική πράξη</b>	<b>125</b>
Βρογχοπνευμονική δυσπλασία πρόωρων νεογνών	125
Ιλαρά	126
<b>Ασφάλεια λήψης Βιταμίνης Α</b>	<b>126</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	126
Τοξικότητα (Υπερβιταμίνωση Α)	126
Αύξηση κινδύνου οστεοπόρωσης	127
Αντενδείξεις	127
Προφυλάξεις	127
Άτομα που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα (καπνιστές και άτομα που έχουν εκτεθεί χρονίως σε αμιάντο).	127
Ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με συνθετικά ρετινοειδή.	127
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	127
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	127
Αλληλεπιδράσεις	128
<b>Προβιταμίνη Α (Καροτενοειδή)</b>	<b>131</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>131</b>
<b>Μεταβολισμός των Καροτενοειδών</b>	<b>131</b>
<b>Βιολογικός ρόλος των Καροτενοειδών</b>	<b>133</b>
Διατροφική πηγή Βιταμίνης Α	133
Αντιοξειδωτική ικανότητα	133
Φιλτράρισμα μπλε φωτός	133
Κυτταρική επικοινωνία	133
<b>Καροτενοειδή και Διατροφή</b>	<b>133</b>
Διατροφικές συστάσεις Καροτενοειδών	133

Διατροφικές πηγές Καροτενοειδών	133
Ανεπάρκεια Καροτενοειδών	133
<b>Καροτενοειδή στην κλινική πράξη</b>	<b>133</b>
Β-καροτένιο	133
Ερυθροποιοτική πρωτοπορφυρία	133
Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας(AMD)	134
Άσθμα επαγόμενο από άσκηση	134
Ηλιακό έγκαυμα	135
Λουτεΐνη & Ζεαξανθίνη	135
Βελτίωση όρασης και κοπιωπίας	135
Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (AMD)	135
Γνωστική λειτουργία	135
Λυκοπένιο	135
Καρκίνος του προστάτη	135
<b>Ασφάλεια λήψης Καροτενοειδών</b>	<b>136</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	136
Αντενδείξεις	136
Προφυλάξεις	136
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	136
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	137
Αλληλεπιδράσεις	137
<b>3. Βιταμίνη B1 (Θειαμίνη)</b>	<b>141</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>141</b>
<b>Μεταβολισμός Θειαμίνης</b>	<b>141</b>
Απορρόφηση Θειαμίνης	141
Συστηματική κυκλοφορία Θειαμίνης	142
Απέκκριση Θειαμίνης	143
<b>Βιολογικός ρόλος Θειαμίνης</b>	<b>143</b>
<b>Θειαμίνη και διατροφή</b>	<b>143</b>
Διατροφικές συστάσεις Θειαμίνης	143
Διατροφικές πηγές Θειαμίνης	145
<b>Ανεπάρκεια Θειαμίνης</b>	<b>145</b>
Αιτιοπαθογένεια	145
Κλινική εικόνα	146
Αξιολόγηση status της Θειαμίνης	147
Θεραπεία	147
<b>Θειαμίνη στην κλινική πράξη</b>	<b>147</b>
Πρόληψη καταρράκτη	147
Σακχαρώδης διαβήτης	147
Αγγειακές επιπλοκές σακχαρώδους διαβήτη	148
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF)	148
Μεταβολικά νοσήματα των υδατανθράκων και των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου (BCAAs)	148
<b>Ασφάλεια λήψης Θειαμίνης</b>	<b>148</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	148
Αντενδείξεις	148
Προφυλάξεις	150
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	150
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	150
Αλληλεπιδράσεις	150

<b>4. Βιταμίνη B2 (Ριβοφλαβίνη)</b>	<b>153</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>153</b>
<b>Μεταβολισμός Ριβοφλαβίνης</b>	<b>153</b>
Απορρόφηση Ριβοφλαβίνης	153
Συστηματική κυκλοφορία Ριβοφλαβίνης	155
Ιστική κατανομή και απέκκριση Ριβοφλαβίνης	155
<b>Βιολογικός ρόλος Ριβοφλαβίνης</b>	<b>155</b>
<b>Ριβοφλαβίνη και Διατροφή</b>	<b>156</b>
Διατροφικές συστάσεις Ριβοφλαβίνης	156
Διατροφικές πηγές Ριβοφλαβίνης	156
<b>Ανεπάρκεια Ριβοφλαβίνης</b>	<b>157</b>
Αιτιοπαθογένεια	157
Κλινική εικόνα	157
Αξιολόγηση status της Ριβοφλαβίνης	158
Θεραπεία	158
<b>Ριβοφλαβίνη στην κλινική πράξη</b>	<b>158</b>
Ριβοφλαβίνη και MTHFR 677C μετάλλαξη	158
Ριβοφλαβίνη και μείωση ομοκυστεΐνης σε ομοζυγώτες για την MTHFR 677C μετάλλαξη	159
Ριβοφλαβίνη και μείωση υπέρτασης σε ομοζυγώτες για την MTHFR 677C μετάλλαξη	159
Μείωση της συχνότητας των κρίσεων ημικρανίας	159
Μεταβολικά νοσήματα	160
Κερατόκωνος	160
<b>Ασφάλεια λήψης Ριβοφλαβίνης</b>	<b>162</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	162
Αντενδείξεις	162
Προφυλάξεις	162
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	162
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	162
Αλληλεπιδράσεις	163
Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις	163
<b>5. Βιταμίνη B3 (Νιασίνη)</b>	<b>167</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>167</b>
<b>Μεταβολισμός Νιασίνης</b>	<b>167</b>
Απορρόφηση Νιασίνης	167
Συστηματική κυκλοφορία Νιασίνης	168
Ιστική κατανομή Νιασίνης	168
Απέκκριση Νιασίνης	168
<b>Βιολογικός ρόλος Νιασίνης</b>	<b>170</b>
Βιολογικές δράσεις NAD και NADP	170
NAD και NADP ως συνένζυμα σε αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων (Οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις)	170
NAD ως υπόστρωμα ενζύμων που συμμετέχουν σε μη οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις	170
NAD ως συνδέτης	170
Υπολιπιδαιμική δράση Νικοτινικού οξέος	171
<b>Νιασίνη και διατροφή</b>	<b>172</b>
Διατροφικές συστάσεις Νιασίνης	172
Διατροφικές πηγές Νιασίνης	173
<b>Ανεπάρκεια Νιασίνης</b>	<b>174</b>
Αιτιοπαθογένεια	174

Κλινική εικόνα	174
Θεραπεία	174
<b>Νιασίνη στην κλινική πράξη</b>	<b>174</b>
Θεραπεία υπερλιπιδαιμίας	174
Τροποποίηση κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου	174
Καρκίνος	175
Σχιζοφρένεια	175
HIV/AIDS	175
Σύνδρομο λιποδυστροφίας σχετιζόμενο με αντιρετροϊκή αγωγή	176
Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές	177
<b>Ασφάλεια λήψης Νιασίνης</b>	<b>177</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	177
Νικοτινικό Οξύ	177
Νικοτιναμίδιο	178
Αντενδείξεις	178
Νικοτινικό Οξύ	178
Νικοτιναμίδιο	178
Προφυλάξεις	178
Νικοτινικό Οξύ	178
Νικοτιναμίδιο	178
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	178
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	179
Αλληλεπιδράσεις	179
<b>6. Βιταμίνη B5 (Παντοθενικό οξύ)</b>	<b>183</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>183</b>
<b>Μεταβολισμός Παντοθενικού οξέος</b>	<b>183</b>
Απορρόφηση Παντοθενικού οξέος	183
Συστηματική κυκλοφορία και ιστική κατανομή Παντοθενικού οξέος	183
<b>Βιολογικός ρόλος Παντοθενικού οξέος</b>	<b>183</b>
Συνένζυμο A (CoA)	183
Συνένζυμο A (CoA) και ακετυλίωση πρωτεϊνών	183
Συνένζυμο A (CoA) και φωσφοπαντεθεινυλίωση	186
<b>Παντοθενικό Οξύ και διατροφή</b>	<b>186</b>
Διατροφικές συστάσεις Παντοθενικού Οξέος	186
Διατροφικές πηγές Παντοθενικού Οξέος	186
<b>Ανεπάρκεια Παντοθενικού Οξέος</b>	<b>188</b>
Αιτιοπαθογένεια	188
Ανεπάρκεια Παντοθενικού οξέος και απόκριση στο στρες	189
Αξιολόγηση status του Παντοθενικού οξέος	189
<b>Παντοθενικό οξύ στην κλινική πράξη</b>	<b>189</b>
Υπερλιπιδαιμία	189
Κόπωση / Αυξημένες νοπτικές ανάγκες	189
<b>Ασφάλεια λήψης</b>	<b>190</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	190
Παντοθενικό οξύ	190
Παντεθίνη	190
Αντενδείξεις	190
Προφυλάξεις	190
Παντοθενικό οξύ	190

Παντεθίνη	190
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	190
Παντοθενικό οξύ	190
Παντεθίνη	190
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)	190
Αλληλεπιδράσεις	190
<b>7. Βιταμίνη B6 (Πυριδοξίνη)</b>	<b>193</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>193</b>
<b>Μεταβολισμός Βιταμίνης B6</b>	<b>193</b>
Απορρόφηση Βιταμίνης B6	193
Ενδοκυττάριος μεταβολισμός Βιταμίνης B6	194
Συστηματική κυκλοφορία, ιστική κατανομή και απέκκριση Βιταμίνης B6	194
<b>Βιολογικός ρόλος Βιταμίνης B6</b>	<b>194</b>
Σύνθεση νευροδιαβιβαστών	196
Σύνθεση και λειτουργία αιμοσφαιρίνης	196
Μεταβολισμός τρυπτοφάνης	196
Ρύθμιση δραστηριότητας στεροειδών ορμονών	196
Σύνθεση νουκλεϊκών οξέων	196
Μεταβολισμός ομοκυστεΐνης	196
<b>Βιταμίνη B6 και διατροφή</b>	<b>198</b>
Διατροφικές συστάσεις Βιταμίνης B6	198
Διατροφικές πηγές Βιταμίνης B6	199
<b>Ανεπάρκεια Βιταμίνης B6</b>	<b>200</b>
Αιτιοπαθογένεια	200
Κλινική εικόνα	201
Αξιολόγηση status της Βιταμίνης B6	201
Θεραπεία	201
<b>Βιταμίνη B6 στην κλινική πράξη</b>	<b>201</b>
Φυσιολογική ανοσολογική λειτουργία	201
Αντιμετώπιση υπερομοκυστεΐναιμίας	201
Προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο (PMS)	202
Έμεση και ναυτία	202
Συγγενής σιδηροβλαστική αναιμία που ανταποκρίνεται στην πυριδοξίνη	202
Γενετικά σύνδρομα μεταβολισμού	203
<b>Ασφάλεια λήψης Βιταμίνης B6</b>	<b>203</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	203
Αντενδείξεις	203
Προφυλάξεις	203
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	203
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)	203
Αλληλεπιδράσεις	203
Αντισυλληπτικά από του στόματος (OCs) και status Βιταμίνης B6	205
<b>8. Βιταμίνη B7 (Βιοτίνη)</b>	<b>207</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>207</b>
<b>Μεταβολισμός Βιοτίνης</b>	<b>207</b>
Απορρόφηση Βιοτίνης	207
Ενδοκυττάριος μεταβολισμός Βιοτίνης	208
Συστηματική κυκλοφορία, ιστική κατανομή και απέκκριση Βιοτίνης	210
<b>Βιολογικός ρόλος Βιοτίνης</b>	<b>210</b>

Βιοτινυλίωση καρβοξυλασών	210
Βιοτινυλίωση ιστονών	210
<b>Βιοτίνη και διατροφή</b>	<b>212</b>
Διατροφικές συστάσεις Βιοτίνης	212
Διατροφικές πηγές Βιοτίνης	212
<b>Ανεπάρκεια Βιοτίνης</b>	<b>213</b>
Αιτιοπαθογένεια	213
Κύηση και ανεπάρκεια Βιοτίνης	214
Νεογνά και ανεπάρκεια Βιοτίνης	214
Κλινική εικόνα	214
Αξιολόγηση status της Βιοτίνης	214
Θεραπεία	214
<b>Βιοτίνη στην κλινική πράξη</b>	<b>215</b>
Παθήσεις ονύχων και τριχών	215
Ευθραυστότητα ονύχων (Ονυχόσχαση)	215
Σύνδρομο τριχών που δεν μπορούν να χτενιστούν (Uncombable Hair Syndrome)	215
Νόσος βασικών γαγγλίων που ανταποκρίνεται στην Βιοτίνη	215
Σακχαρώδης διαβήτης	215
Σκλήρυνση κατά πλάκας	216
<b>Ασφάλεια λήψης Βιοτίνης</b>	<b>216</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	216
Αντενδείξεις	216
Προφυλάξεις	216
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	216
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)	217
Αλληλεπιδράσεις	217
<b>9. Ινοσιτόλη (Βιταμίνη B8-Μυοϊνοσιτόλη)</b>	<b>221</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>221</b>
<b>Μεταβολισμός Μυοϊνοσιτόλης</b>	<b>222</b>
Μυοϊνοσιτόλη διατροφικής προελεύσεως	222
Ενδογενής σύνθεση Μυοϊνοσιτόλης	222
Συστηματική κυκλοφορία και κυτταρική πρόσληψη Μυοϊνοσιτόλης	223
Απέκκριση Μυοϊνοσιτόλης	223
<b>Βιολογικός ρόλος Μυοϊνοσιτόλης</b>	<b>223</b>
Δράση ως ωσμολύτης	223
Μεταγωγή κυτταρικού σήματος	223
PIPs (Ομάδα Φωσφορικής Φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης)	223
IPs (Ομάδα Φωσφορικής Ινοσιτόλης)	223
Φωσφογλυκάνες (GPI και IPGs)	223
<b>Μυοϊνοσιτόλη και διατροφή</b>	<b>225</b>
Διατροφικές συστάσεις Μυοϊνοσιτόλης	225
Διατροφικές πηγές Μυοϊνοσιτόλης	225
<b>Ανεπάρκεια Μυοϊνοσιτόλης</b>	<b>226</b>
<b>Μυοϊνοσιτόλη στην κλινική πράξη</b>	<b>227</b>
Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)	227
Το «ωοθηκικό παράδοξο της D-Chiro-ινοσιτόλης» (D-Chiro-Inositol Ovary Paradox)	227
Διαβήτης κύησης	228
Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας πρόωρων νεογνών	228
Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα	228

Νευροψυχιατρικά νοσήματα	229
<b>Ασφάλεια λήψης Μυοϊνοσιτόλης</b>	<b>229</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	229
Αντενδείξεις	229
Προφυλάξεις	229
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	229
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)	230
Αλληλεπιδράσεις	230
<b>10. Φολικά (Φολικό Οξύ/Φυλλικό Οξύ/Βιταμίνη B9)</b>	<b>233</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>233</b>
<b>Μεταβολισμός Φολικών</b>	<b>233</b>
Απορρόφηση Φολικών	233
Συστηματική κυκλοφορία Φολικών	235
Κυτταρική πρόσληψη και ιστική κατανομή Φολικών	235
<b>Βιολογικός ρόλος Φολικού οξέος</b>	<b>237</b>
Μεταβολισμός νουκλεϊκών οξέων	237
Μεταβολισμός αμινοξέων	238
<b>Φολικό οξύ και διατροφή</b>	<b>238</b>
Χρησιμοποιούμενες μονάδες στην επισήμανση των τροφίμων και στον καθορισμό των διατροφικών συστάσεων	238
Διατροφικές συστάσεις Φολικού οξέος	238
Διατροφικές πηγές Φολικού οξέος	239
<b>Ανεπάρκεια Φολικού οξέος</b>	<b>240</b>
Αιτιοπαθογένεια	240
Κλινική εικόνα	241
Αξιολόγηση του status του Φολικού οξέος	242
Θεραπεία	242
<b>Φυλλικό οξύ στην κλινική πράξη</b>	<b>242</b>
Κύηση	242
Υπερομοκυστεϊναιμία και καρδιαγγειακά συμβάματα	242
Άνοια/Νόσος Alzheimer	243
Καρκίνος	243
Πολυμορφισμός του γονιδίου MTHFR και καρκίνος	243
Μεταβολικά νοσήματα διαταραχής του μεταβολισμού του Φολικού	245
<b>Ασφάλεια λήψης Φυλλικού οξέος</b>	<b>245</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	245
Τροποποίηση κλινικής εικόνας σε ασθενείς με ανεπάρκεια B12	245
Αντιδράσεις υπερευαισθησίας	245
Μη ανηγμένη μορφή Φυλλικού στην κυκλοφορία και ανεπιθύμητες ενέργειες	245
Αντενδείξεις	246
Προφυλάξεις	246
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	246
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)	246
Αλληλεπιδράσεις	246
<b>11. Βιταμίνη B12 (Κοβαλαμίνη)</b>	<b>251</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>251</b>
<b>Μεταβολισμός Βιταμίνης B12</b>	<b>252</b>
Απορρόφηση Βιταμίνης B12	252
Συστηματική κυκλοφορία Βιταμίνης B12	252



Ιστική πρόσληψη Βιταμίνης B12	252
Αποθήκευση και απέκκριση Βιταμίνης B12	254
<b>Βιολογικός ρόλος Βιταμίνης B12</b>	<b>254</b>
Αντίδραση της συνθάσης της μεθειονίνης	254
Αντίδραση της μουτάσης του μεθυλομηλόνυλο-συνενζύμου A	254
<b>Βιταμίνη B12 και διατροφή</b>	<b>254</b>
Διατροφικές συστάσεις Βιταμίνης B12	254
Διατροφικές πηγές Βιταμίνης B12	254
<b>Ανεπάρκεια Βιταμίνης B12</b>	<b>257</b>
Αιτιοπαθογένεια	257
Κλινική εικόνα	258
Αξιολόγηση του status της Βιταμίνης B12	259
Θεραπεία	259
<b>Βιταμίνη B12 στην κλινική πράξη</b>	<b>260</b>
Αντιμετώπιση υπερομοκυστεϊναιμίας	260
Άνοια/Νόσος Alzheimer	260
Κατάθλιψη	261
<b>Ασφάλεια λήψης Βιταμίνης B12</b>	<b>261</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	261
Βιταμίνη B12 και ακμή	261
Αντενδείξεις	261
Προφυλάξεις	261
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	261
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)	261
Αλληλεπιδράσεις	261
<b>12. Χολίνη</b>	<b>267</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>267</b>
<b>Μεταβολισμός Χολίνης</b>	<b>267</b>
Ενδογενής σύνθεση Χολίνης	267
Εξωγενής πρόσληψη, απορρόφηση και ιστική κατανομή Χολίνης	267
Βιοσύνθεση και μεταβολισμός μορίων που συντίθενται από Χολίνη	268
Απέκκριση Χολίνης	269
<b>Βιολογικός ρόλος Χολίνης</b>	<b>269</b>
Δομική και λειτουργική ακεραιότητα των κυτταρικών μεμβρανών	269
Μετάδοση κυτταρικού σήματος	271
Σύνθεση της ακετυλοχολίνης και χολινεργική νευρομεταβίβαση	272
Σύνθεση VLDL λιποπρωτεϊνών	272
Συμμετοχή σε αντιδράσεις μεθυλίωσης	272
Ρύθμιση ωσμωτικής πίεσης	272
Σύνθεση του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor, PAF)	272
Σύνθεση του επιφανειοδραστικού παράγοντα (Surfactant)	273
<b>Χολίνη και διατροφή</b>	<b>273</b>
Διατροφικές συστάσεις Χολίνης	273
Διατροφικές πηγές Χολίνης	274
<b>Ανεπάρκεια Χολίνης</b>	<b>275</b>
Αιτιοπαθογένεια	275
Κλινική εικόνα	275
Αξιολόγηση του status της Χολίνης	275
<b>Χολίνη στην κλινική πράξη</b>	<b>275</b>

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος (Non alcoholic Fatty Liver Disease - NAFLD)	276
Υπερομοκυστεϊναιμία	277
Δυσπλασίες του νωτιαίου σωλήνα (NTDs)	277
Εγκεφαλοαγγειακή νόσος	277
Νόσος Alzheimer (AD)	277
<b>Ασφάλεια λήψης Χολίνης</b>	<b>278</b>
<b>(συμπεριλαμβανομένων της φωσφατιδυλοχολίνης και της CDP-χολίνης)</b>	<b>278</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	278
Χολίνη, Φωσφατιδυλοχολίνη και καρδιαγγειακός κίνδυνος	278
Αντενδείξεις	278
Προφυλάξεις	279
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	279
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)	279
Αλληλεπιδράσεις	279
<b>13. Βιταμίνη C (Ασκορβικό Οξύ)</b>	<b>283</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>283</b>
<b>Μεταβολισμός Βιταμίνης C</b>	<b>284</b>
Απορρόφηση Βιταμίνης C	284
Συστηματική κυκλοφορία Βιταμίνης C	284
Ιστική κατανομή Βιταμίνης C	285
Απέκκριση Βιταμίνης C	285
<b>Βιολογικός ρόλος Βιταμίνης C</b>	<b>287</b>
Δράση ως αναγωγικός παράγοντας	287
Δράση ως αναγωγικός συμπαράγοντας	288
Ανοσοτροποποιτική δράση	288
Αύξηση της απορρόφησης μη-αιμικού σιδήρου	289
<b>Βιταμίνη C και διατροφή</b>	<b>289</b>
Διατροφικές συστάσεις Βιταμίνης C	289
Διατροφικές πηγές Βιταμίνης C	289
Συμπληρώματα διατροφής Βιταμίνης C	289
<b>Ανεπάρκεια και έλλειψη Βιταμίνης C</b>	<b>291</b>
Ανεπάρκεια Βιταμίνης C	291
Έλλειψη Βιταμίνης C	292
Αιτιοπαθογένεια	292
Κλινική εικόνα	292
Θεραπεία	292
Αξιολόγηση του status της Βιταμίνης C	292
<b>Βιταμίνη C στην κλινική πράξη</b>	<b>292</b>
Μελαγχρωματικές πορφυρικές δερματοπάθειες	292
Κοινό κρυσολόγημα	292
Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (Age-related macular degeneration-AMD)	293
Καρκίνος	293
Πρόληψη καρκίνου	293
Θεραπεία καρκίνου	293
Καρδιαγγειακή νόσος	294
Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	294
Υπέρταση	294
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)	294
Υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα	294

Σήψη και σππτικό σοκ	295
Δηλητηρίαση από μόλυβδο	295
<b>Ασφάλεια λήψης Βιταμίνης C</b>	<b>295</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	295
Αντενδείξεις	296
Προφυλάξεις	296
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	296
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)	296
Αλληλεπιδράσεις	297
<b>14. Βιταμίνη D</b>	<b>301</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>301</b>
<b>Ιστορικά στοιχεία</b>	<b>301</b>
<b>Μεταβολισμός Βιταμίνης D</b>	<b>302</b>
Οι μεταβολίτες της Βιταμίνης D	302
Σύνθεση της Βιταμίνης D3 στο δέρμα	302
Μετατροπή της χοληκαλσιφερόλης και της εργοκαλσιφερόλης στην ενεργό μορφή	302
Νεφρική / Ενδοκρινής βιοσυνθετική οδός	305
Εξωνεφρική/Παρακρινής ή Αυτοκρινής βιοσυνθετική οδός	307
Συστηματική κυκλοφορία Βιταμίνης D και μεταβολιτών	308
Δεσμευτική πρωτεΐνη της Βιταμίνης D (VDBP) και ρόλος της στην βιολογική δραστηριότητα της Βιταμίνης D	308
Μηχανισμός βιολογικής δράσης του ενεργού μεταβολίτη	309
Γενομικές δράσεις (Genomic action)	309
Μη γενομικές δράσεις (Non genomic action)	309
Καταβολισμός και απέκκριση της Βιταμίνης D	309
<b>Πηγές Βιταμίνης D</b>	<b>309</b>
Διατροφικές πηγές Βιταμίνης D	309
Βιταμίνη D σε μορφή συμπληρώματος διατροφής	310
Ενδογενώς συντιθέμενη Βιταμίνη D και παράγοντες που επηρεάζουν την ενδογενή σύνθεση	312
<b>Επίπεδα Βιταμίνης D και συσχέτιση με τον κίνδυνο νόσου</b>	<b>314</b>
Μέτρηση επιπέδων της 25-OH-Βιταμίνης D του πλάσματος	314
Καθορισμός του status Βιταμίνης D με βάση τα επίπεδα της 25-OH-Βιταμίνης D του πλάσματος	314
Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ανεπάρκειας ή έλλειψης Βιταμίνης D	314
Επίπτωση ανεπάρκειας Βιταμίνης D	316
Επίπτωση ανεπάρκειας Βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό	316
Επίπτωση ανεπάρκειας Βιταμίνης D στην κύηση	316
Επίπτωση ανεπάρκειας Βιταμίνης D στην παιδική ηλικία	316
Νοσήματα σχετιζόμενα με έλλειψη ή ανεπάρκεια Βιταμίνης D	317
Διαιτητική (σιτιογενής) ραχίτιδα και οστεομαλακία	317
Οστεοπόρωση	318
Status της Βιταμίνης D και διασφάλιση της δημόσιας υγείας/Εξωσκελετικές δράσεις Βιταμίνης D	319
Status Βιταμίνης D και καρκίνος	320
Βιταμίνη D και ανοσολογική λειτουργία	321
Βιταμίνη D και νευρολογικές παθήσεις	323
Βιταμίνη D και καρδιαγγειακή νόσος	325
Βιταμίνη D και γονιμότητα	325
Βιταμίνη D και επιπλοκές κύησης	325
Βιταμίνη D και ανάπτυξη πλακούντα, εμβρυϊκός προγραμματισμός και επιγενετική τροποποίηση	326
Βιταμίνη D και σακχαρώδης διαβήτης	326

Ενδείξεις καθορισμού του status της Βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό	326
<b>Διατροφικές συστάσεις Βιταμίνης D</b>	<b>326</b>
Διατροφικές συστάσεις στην κύηση και γαλουχία	327
<b>Θεραπεία έλλειψης ή ανεπάρκειας Βιταμίνης D</b>	<b>329</b>
Χρησιμοποιούμενες μορφές Βιταμίνης D	329
Φυσιολογία αύξησης των επιπέδων της 25(OH)D του πλάσματος	329
Κατευθυντήριες οδηγίες Endocrine Society	329
Κατευθυντήριες οδηγίες Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας	329
Ημερήσια χορήγηση χαμηλής δόσης έναντι της εβδομαδιαίας ή μηνιαίας ή ετήσιας χορήγησης υψηλών δόσεων	330
<b>Ασφάλεια λήψης Βιταμίνης D</b>	<b>330</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	330
Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την λαμβανόμενη δόση	330
Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τα επίπεδα 25(OH)D του πλάσματος	337
Θεραπευτική αντιμετώπιση υπερβιταμίνωσης D	337
Αντενδείξεις	337
Προφυλάξεις	337
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	338
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)	338
Αλληλεπιδράσεις	338
Βιταμίνη D και Μαγνήσιο	339
Βιταμίνη D και Βιταμίνη A	339
<b>15. Βιταμίνη E</b>	<b>347</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>347</b>
<b>Μεταβολισμός Βιταμίνης E</b>	<b>347</b>
Απορρόφηση Βιταμίνης E	347
Ηπατικός μεταβολισμός Βιταμίνης E	349
Συστηματική κυκλοφορία Βιταμίνης E	349
Ιστική πρόσληψη, κατανομή και αποθήκευση Βιταμίνης E	350
Καταβολισμός Βιταμίνης E	350
<b>Βιολογικός ρόλος Βιταμίνης E</b>	<b>350</b>
Βιολογικός ρόλος α-τοκοφερόλης	350
Φυσική vs Συνθετική α-τοκοφερόλη	350
Αντιοξειδωτική δράση	350
Διατήρηση σταθερότητας κυτταρικών μεμβρανών	352
Μεταβολισμός των προσταγλανδινών	352
Λοιπές βιολογικές λειτουργίες	352
Βιολογικός ρόλος των υπόλοιπων μορφών της Βιταμίνης E	352
γ-τοκοφερόλη	352
Τοκοτριενόλες	354
<b>Βιταμίνη E και διατροφή</b>	<b>354</b>
Διατροφικές συστάσεις Βιταμίνης E	354
Διατροφικές ανάγκες Βιταμίνης E και συσχέτιση με την διατροφική πρόσληψη των PUFA	355
Διατροφικές πηγές Βιταμίνης E	355
<b>Ανεπάρκεια Βιταμίνης E</b>	<b>356</b>
Αιτιοπαθογένεια	356
Κλινική εικόνα	356
Αξιολόγηση status της Βιταμίνης E	357
Θεραπεία	357

<b>Οριακή πρόσληψη Βιταμίνης Ε</b>	<b>357</b>
<b>Βιταμίνη Ε στην κλινική πράξη</b>	<b>357</b>
<b>Βιταμίνη Ε και πρόληψη νοσημάτων</b>	<b>357</b>
Έκπτωση της σχετιζόμενης με την ηλικία ανοσολογικής λειτουργίας	357
Καρδιαγγειακή νόσος	358
Πρωτογενής πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου (Υγιείς Ενήλικες)	358
Δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου (άτομα υψηλού κινδύνου ή νοσούντα από καρδιαγγειακή νόσο)	358
Καρκίνος	359
<b>Βιταμίνη Ε στην θεραπεία νοσημάτων</b>	<b>359</b>
Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας	359
Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος (Non alcoholic Fatty Liver Disease-NAFLD)	359
Έκπτωση γνωστικών λειτουργιών και νόσος Alzheimer (AD)	359
<b>Ασφάλεια λήψης Βιταμίνης Ε</b>	<b>360</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	360
Βιταμίνη Ε και αύξηση κινδύνου αιμορραγίας	360
Βιταμίνη Ε και αύξηση κινδύνου καρκίνου προστάτη στον άνδρα	360
Βιταμίνη Ε και αύξηση θνησιμότητας οιασδήποτε αιτιολογίας	360
Αντενδείξεις	361
Προφυλάξεις	361
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)	361
Αλληλεπιδράσεις	362
<b>16. Βιταμίνη Κ</b>	<b>367</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>367</b>
<b>Μεταβολισμός Βιταμίνης Κ</b>	<b>368</b>
Απορρόφηση Βιταμίνης Κ	368
Ενδογενείς παραγόμενες μενακινόνες	368
Ηπατικός μεταβολισμός Βιταμίνης Κ	369
Συστηματική κυκλοφορία Βιταμίνης Κ	369
Ιστική κατανομή Βιταμίνης Κ	369
ΜΚ-4	369
<b>Βιολογικός ρόλος Βιταμίνης Κ</b>	<b>369</b>
Ηπατικές VKDPs	373
Βιταμίνη Κ και πήξη του αίματος	373
Εξωηπατικές VKDPs	374
<b>Βιταμίνη Κ και διατροφή</b>	<b>374</b>
Διατροφικές συστάσεις	374
Διατροφικές πηγές Βιταμίνης Κ	374
Διατροφικές πηγές Βιταμίνης Κ <sub>1</sub>	374
Διατροφικές πηγές Βιταμίνης Κ <sub>2</sub>	375
Βιταμίνη Κ σε συμπληρώματα/φαρμακευτικά σκευάσματα	376
<b>Ανεπάρκεια Βιταμίνης Κ</b>	<b>376</b>
Ανεπάρκεια Βιταμίνης Κ στους ενήλικες	376
Αιτιοπαθογένεια	376
Κλινική εικόνα	376
Αξιολόγηση status Βιταμίνης Κ	376
Ανεπάρκεια Βιταμίνης Κ στα νεογνά	377
Χορήγηση Κ <sub>1</sub> στα νεογνά και κίνδυνος καρκίνου	377
Υποκλινική ανεπάρκεια Βιταμίνης Κ	377

<b>Βιταμίνη Κ στην κλινική πράξη</b>	<b>378</b>
Βιταμίνη Κ και οστική υγεία	378
Υποκαρβοξυλιωμένη οστεοκαλσίνη και status της Βιταμίνης Κ	378
Οστεοκαλσίνη και οστική υγεία	379
Κ <sub>1</sub> και οστεοπόρωση	379
Κ <sub>2</sub> και οστεοπόρωση	379
Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ και οστική υγεία	379
Βιταμίνη Κ και αγγειακή επασβεστώση	380
Ρόλος της πρωτεΐνης του υποστρώματος του καρβοξυ-γλουταμινικού οξέος (Matrix Carboxyglutamic Acid protein, MGP ή Matrix Gla Protein) στην παθοφυσιολογία των αγγειακών επασβεστώσεων	380
<b>Ασφάλεια λήψης Βιταμίνης Κ</b>	<b>382</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	382
Αντενδείξεις	382
Προφυλάξεις	382
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)	382
Αλληλεπιδράσεις	382
<b>Μέταλλα</b>	<b>389</b>
<b>17. Εισαγωγή</b>	<b>391</b>
<b>Ορισμός/Βασικές έννοιες</b>	<b>391</b>
Ταξινόμηση μετάλλων (ως Nutraceuticals)	393
Διατροφική πρόσληψη των μετάλλων	394
Βιολογικός ρόλος των μετάλλων	394
Τοξικότητα	395
<b>18. Ασβέστιο</b>	<b>397</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>397</b>
<b>Μεταβολισμός Άσβεστίου</b>	<b>397</b>
Άπορρόφηση Άσβεστίου	397
Διακυτταρική Οδός / Ενεργός μεταφορά	398
Παρακυτταρική Οδός / Παθητική διάχυση	398
Παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Άσβεστίου	399
Αποθήκευση Άσβεστίου στον οργανισμό	400
Απέκκριση Άσβεστίου	401
Νεφρική απέκκριση Άσβεστίου	401
Απέκκριση Άσβεστίου μέσω της εφίδρωσης	402
Απέκκριση Άσβεστίου μέσω του γαστρεντερικού	402
<b>Ομοιοστασία του Άσβεστίου</b>	<b>402</b>
Σχέση Άσβεστίου - Φωσφόρου /Ισοζύγιο φωσφορικών (phosphate balance ) και γινόμενο διαλυτότητας	403
<b>Βιολογικός ρόλος Άσβεστίου</b>	<b>403</b>
Εξωκυττάριο ασβέστιο	404
Ενδοκυττάριο ασβέστιο	404
<b>Άσβέστιο και διατροφή</b>	<b>405</b>
Διατροφικές συστάσεις Άσβεστίου	405
Διατροφικές πηγές Άσβεστίου	405
Άσβέστιο σε συμπληρώματα διατροφής	406
<b>Ανεπάρκεια Άσβεστίου</b>	<b>406</b>
Διατροφική ανεπάρκεια Άσβεστίου	406

Υπασβεσταιμία	407
Αίτια υπασβεσταιμίας	407
Κλινική εικόνα υπασβεσταιμίας	407
Θεραπεία υπασβεσταιμίας	409
<b>Ασβέστιο στην κλινική πράξη</b>	<b>409</b>
Οστεοπόρωση	409
Ασβέστιο και πρόληψη οστεοπόρωσης	409
Ασβέστιο και θεραπεία οστεοπόρωσης	410
Υπερτασική νόσος κύησης	410
Δηλητηρίαση από μόλυβδο	412
Προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο (PMS) και προεμμηνορροϊκή δυσφορική διαταραχή (PMDD)	413
<b>Ασφάλεια λήψης Ασβεστίου</b>	<b>413</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	413
Τοξικότητα/Υπερασβεσταιμία	413
Συμπληρώματα Ασβεστίου, υπερασβεστιουρία και έκπτωση νεφρικής λειτουργίας	415
Συμπληρώματα Ασβεστίου και νεφρολιθίαση	416
Συμπληρώματα Ασβεστίου και κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου	416
Ασβέστιο και κίνδυνος καρκίνου προστάτη	416
Συμπληρώματα Ασβεστίου και αύξηση κίνδυνου έκθεσης σε μόλυβδο	417
Αντενδείξεις	417
Προφυλάξεις	417
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	417
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	418
Αλληλεπιδράσεις	418
Ινουλίνη και Ασβέστιο	418
<b>19. Μαγνήσιο</b>	<b>423</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>423</b>
<b>Μεταβολισμός Μαγνησίου</b>	<b>424</b>
Απορρόφηση Μαγνησίου	424
Διακυτταρική Οδός / Ενεργός μεταφορά	424
Παρακυτταρική Οδός / Παθητική διάχυση	424
Στιβάδα επιδιάλυτωσης Μαγνησίου	425
Παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Μαγνησίου	426
Ιστική κατανομή και αποθήκευση Μαγνησίου	426
Απέκκριση Μαγνησίου	427
Νεφρική απέκκριση Μαγνησίου	427
Απέκκριση Μαγνησίου μέσω του γαστρεντερικού	427
Απέκκριση Μαγνησίου μέσω της εφίδρωσης	427
<b>Βιολογικός ρόλος Μαγνησίου</b>	<b>427</b>
<b>Μαγνήσιο και διατροφή</b>	<b>428</b>
Διατροφικές συστάσεις Μαγνησίου	428
Διατροφικές πηγές Μαγνησίου	429
Μαγνήσιο στα συμπληρώματα διατροφής	429
<b>Ανεπάρκεια Μαγνησίου</b>	<b>429</b>
Αξιολόγηση status του Μαγνησίου του οργανισμού	429
Υποκλινική ανεπάρκεια Μαγνησίου	430
Υπομαγνησισαμία	433
Αίτια υπομαγνησισαμίας	433
Κλινική εικόνα υπομαγνησισαμίας	433

Θεραπεία υπομαγνησισαιμίας	435
<b>Μαγνήσιο στην κλινική πράξη</b>	<b>435</b>
Μαγνήσιο και ενδοκρινολογικά νοσήματα	435
Μεταβολικό σύνδρομο	435
Σακχαρώδης διαβήτης	436
Οστεοπόρωση	436
Εξαρτώμενη από μαγνήσιο, ραχίτιδα ανθεκτική στη βιταμίνη D (Magnesium-dependent vitamin-D-resistant rickets)	436
Μαγνήσιο και καρδιαγγειακό σύστημα	437
Υπέρταση	437
Αθρωμάτωση και καρδιαγγειακή νόσος	437
Αρρυθμίες	439
Προεκλαμψία - εκλαμψία	439
Βρογχικό άσθμα	439
Μαγνήσιο και νευρολογικές παθήσεις	442
Ημικρανία	442
Κατάθλιψη	442
Αϋπνία και σύνδρομο ανήσυχων ποδιών	443
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	443
Ινομυαλγία	444
Μαγνήσιο, μυϊκό σύστημα και άσκηση	444
Βελτίωση αθλητικής απόδοσης	444
Μυϊκές κράμπες	445
<b>Ασφάλεια λήψης Μαγνησίου</b>	<b>445</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	445
Τοξικότητα (Υπερμαγνησισαιμία)	445
Αντενδείξεις	446
Προφυλάξεις	446
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	446
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	446
Αλληλεπιδράσεις	446
Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις	448
<b>20. Σίδηρος</b>	<b>455</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>455</b>
<b>Μεταβολισμός Σιδήρου</b>	<b>455</b>
Απορρόφηση Σιδήρου	455
Απορρόφηση μη αιμικού (ανόργανου) Σιδήρου	455
Απορρόφηση αιμικού (οργανικού) Σιδήρου	456
Απορρόφηση Φερριτίνης	456
Μεταβολική τύχη Σιδήρου στο εσωτερικό των εντεροκυττάρων	456
Έξοδος Σιδήρου από το εντεροκύτταρο και είσοδος του στην συστηματική κυκλοφορία	456
Παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Σιδήρου της τροφής	456
<b>Φερριτίνη</b>	<b>457</b>
Συστηματική κυκλοφορία και κυτταρική πρόσληψη του Σιδήρου	459
Ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα	461
Ενδοκυττάριος μεταβολισμός και αποθήκευση του Σιδήρου	461
Ασταθής δεξαμενή σιδήρου	461
Φερριτίνη	461
Ενσωμάτωση του ενδοκυττάρου Σιδήρου σε πρωτεΐνες	462



Ιστική κατανομή και ανακύκλωση του Σιδήρου	464
<b>Ρύθμιση της ομοιοστασίας του Σιδήρου</b>	<b>465</b>
Εξωκυτάρια ρύθμιση της ομοιοστασίας του Σιδήρου	466
Ενδοκυτάρια ρύθμιση της ομοιοστασίας του Σιδήρου	467
Πρωτεΐνες που μετέχουν στον μεταβολισμό του Σιδήρου	468
<b>Σίδηρος και διατροφή</b>	<b>468</b>
Διατροφικές συστάσεις Σιδήρου	468
Διατροφικές πηγές Σιδήρου	468
Διατροφικές πηγές αιμικού σιδήρου (Heme Iron)	468
Διατροφικές πηγές μη αιμικού σιδήρου (non Heme Iron)	469
Σίδηρος σε συμπληρώματα διατροφής και φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα για χορήγηση από του στόματος	469
Σίδηρος χρησιμοποιούμενος σε παρεντερικά σκευάσματα	469
<b>Ανεπάρκεια Σιδήρου (Σιδηροπενία)</b>	<b>470</b>
Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της ανεπάρκειας Σιδήρου	470
Αιτιοπαθογένεια σιδηροπενίας	471
Σιδηροπενία που προκύπτει από αυξημένες ανάγκες του οργανισμού	471
Σιδηροπενία που προκύπτει από ανεπαρκή διατροφική πρόσληψη ή απορρόφηση/ διαθεσιμότητα του σιδήρου ή παθολογική λειτουργία μεταφορικών	472
Σιδηροπενία που προκύπτει λόγω απώλειας αίματος	474
Κλινική εικόνα της σιδηροπενίας	475
Αξιολόγηση του status του Σιδήρου του οργανισμού	475
Θεραπεία σιδηροπενίας/σιδηροπενικής αναιμίας	476
Διερεύνηση του αιτίου της σιδηροπενίας	476
Αποκατάσταση ελλείμματος Σιδήρου και αναπλήρωση των αποθηκών	477
<b>Σίδηρος στην κλινική πράξη</b>	<b>477</b>
Πρόληψη επιπλοκών της κύησης	477
Διασφάλιση της φυσιολογικής ψυχοκινητικής, γνωστικής και πνευματικής ανάπτυξης των παιδιών	479
Πρόληψη και θεραπεία σιδηροπενίας και σιδηροπενικής αναιμίας περιγεννητικής, νεογνικής και βρεφικής περιόδου	479
Ανάγκες σε Σίδηρο στην περιγεννητική, νεογνική και βρεφική περίοδο	479
Αιτιοπαθογένεια έλλειψης Σιδήρου κατά τη περιγεννητική, νεογνική και βρεφική περίοδο	480
Πρόληψη σιδηροπενίας και σιδηροπενικής αναιμίας στην περιγεννητική, νεογνική και βρεφική περίοδο	480
Διάγνωση σιδηροπενίας και σιδηροπενικής αναιμίας στην περιγεννητική περίοδο	481
Θεραπεία	482
Δηλητηρίαση από μόλυβδο	482
Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (Restless legs syndrome-RLS)	482
<b>Σίδηρος και αθλητές</b>	<b>484</b>
<b>Υπερφόρτωση με Σίδηρο (Iron Overload)</b>	<b>485</b>
Πρωτοπαθής υπερφόρτωση Σιδήρου	485
Κληρονομική αιμοχρωμάτωση	485
Ασερουλοπλασμιναιμία	485
Υπό/α-τρανσφερριναίμια	485
Δευτεροπαθής υπερφόρτωση Σιδήρου	486
Χρόνια μετάγγιση αίματος	486
Μη αποδοτική ερυθροποίηση	486
<b>Σίδηρος και κίνδυνος χρόνιας νόσου</b>	<b>487</b>
Σίδηρος και καρκίνος	487
Σίδηρος και καρδιαγγειακός κίνδυνος	487
Σίδηρος, μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδης διαβήτης τύπου II	487

Σίδηρος και νευροεκφυλιστικά νοσήματα	487
<b>Ασφάλεια λήψης Σιδήρου</b>	<b>488</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	488
Ανεπιθύμητες ενέργειες σε, από του στόματος, χορήγηση σιδήρου	488
Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παρεντερική χορήγηση σιδήρου	488
Σίδηρος και αύξηση της πιθανότητας νόσωσης από ελονοσία σε ενδημικές περιοχές	488
Τοξικότητα	488
Αντενδείξεις	490
Προφυλάξεις	490
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	490
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	490
Αλληλεπιδράσεις	490
<b>21. Ψευδάργυρος</b>	<b>499</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>499</b>
<b>Μεταβολισμός Ψευδαργύρου</b>	<b>499</b>
Απορρόφηση Ψευδαργύρου	499
Παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Ψευδαργύρου	499
Συστηματική κυκλοφορία Ψευδαργύρου	500
Ιστική κατανομή Ψευδαργύρου	500
Αποθήκευση Ψευδαργύρου	500
Απέκκριση Ψευδαργύρου	501
<b>Ομοιοστασία Ψευδαργύρου</b>	<b>502</b>
Συστηματική ρύθμιση της ομοιοστασίας του Ψευδαργύρου	502
Ρύθμιση της ενδοκυττάριας ομοιοστασίας του Ψευδαργύρου	502
<b>Βιολογικός ρόλος Ψευδαργύρου</b>	<b>504</b>
Καταλυτικός ρόλος του Ψευδαργύρου	504
Δομικός ρόλος του Ψευδαργύρου	504
Ρυθμιστικός ρόλος του Ψευδαργύρου	504
Δάκτυλα Ψευδαργύρου και μεταγραφικοί παράγοντες	504
<b>Ψευδάργυρος και διατροφή</b>	<b>506</b>
Διατροφικές συστάσεις Ψευδαργύρου	506
Διατροφικές πηγές Ψευδαργύρου	507
Ψευδάργυρος στα συμπληρώματα διατροφής	507
<b>Ανεπάρκεια Ψευδαργύρου</b>	<b>508</b>
Αξιολόγηση status Ψευδαργύρου του οργανισμού	508
Επίπεδα Ψευδαργύρου πλάσματος	508
Μέτρηση επιπέδων Ψευδαργύρου τριχών του τριχωτού της κεφαλής	509
Μέτρηση επιπέδων Ψευδαργύρου ούρων	509
Αιτιοπαθογένεια	509
Συγγενής ανεπάρκεια Ψευδαργύρου (Εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα)	509
Επίκτητος ανεπάρκεια Ψευδαργύρου	509
Κλινική εικόνα	511
<b>Ψευδάργυρος στην κλινική πράξη</b>	<b>511</b>
<b>Ψευδάργυρος και πρόληψη νοσημάτων</b>	<b>511</b>
Επιπλοκές κύησης	511
Διαταραχή φυσιολογικής σωματικής ανάπτυξης	512
Διαταραχή πνευματικής και ψυχοκινητικής ανάπτυξης των παιδιών	512
Διαταραχή ανοσιακής απόκρισης	512
Διαρροϊκά σύνδρομα σε παιδιά	513

Παιδική πνευμονία	513
Διαταραχή ανοσιακής απόκρισης σχετιζόμενη με την ηλικία	513
<b>Ψευδάργυρος και θεραπεία νοσημάτων</b>	<b>514</b>
Νόσος Wilson	514
Σακχαρώδης διαβήτης	514
Ρόλος ψευδαργύρου στον μεταβολισμό της γλυκόζης	514
Συσχέτιση διατροφικής πρόσληψης ψευδαργύρου και κίνδυνος σακχαρώδους διαβήτη II	514
Φυσιολογία ψευδαργύρου σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη II	514
Χορήγηση Ψευδαργύρου σε πάσχοντες από μεταβολικό σύνδρομο	514
Χορήγηση Ψευδαργύρου σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη II	515
Χορήγηση Ψευδαργύρου σε πάσχουσες από διαβήτη κύησης	515
Κοινό κρυολόγημα	515
Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (Age-related macular degeneration -AMD)	515
Νόσος Alzheimer	516
Σήψη/νεογνική σήψη	516
Δερματικές παθήσεις	517
Δρεπανοκυτταρική αναιμία	517
Ενίσχυση ανδρικής γονιμότητας	517
Ψευδάργυρος και όρχεις	519
Ψευδάργυρος και τεστοστερόνη	519
Ψευδάργυρος και προστατικός αδένας	519
Ρόλος του Ψευδαργύρου στα ποιοτικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά του σπέρματος	520
Ψευδάργυρος και ανδρική γονιμότητα	520
<b>Ασφάλεια λήψης Ψευδαργύρου</b>	<b>522</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	522
Τοξικότητα	522
Αντενδείξεις	523
Προφυλάξεις	523
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	523
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	523
Αλληλεπιδράσεις	524
Ψευδάργυρος και Βιταμίνη Α	524
Ψευδάργυρος, Φολικό και Φυλλικό οξύ	524
<b>22. Σελήνιο</b>	<b>533</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>533</b>
<b>Μεταβολισμός Σεληνίου</b>	<b>533</b>
Παράγοντες που καθορίζουν την περιεκτικότητα της τροφής σε Σελήνιο	533
Απορρόφηση Σεληνίου	534
Ηπατικός μεταβολισμός Σεληνίου	536
Συστηματική κυκλοφορία Σεληνίου	536
Ιστική κατανομή Σεληνίου	537
Αποθήκευση Σεληνίου	538
Απέκκριση Σεληνίου	538
<b>Ομοιοστασία Σεληνίου</b>	<b>538</b>
<b>Βιολογικός ρόλος Σεληνίου</b>	<b>538</b>
Ρύθμιση της σύνθεσης των σελινοπρωτεϊνών	540
<b>Σελήνιο και διατροφή</b>	<b>546</b>
Διατροφικές συστάσεις Σεληνίου	546
Διατροφικές πηγές Σεληνίου	546
Σελήνιο στα συμπληρώματα διατροφής	547

<b>Ανεπάρκεια Σεληνίου</b>	<b>547</b>
Αξιολόγηση status Σεληνίου του οργανισμού	547
Σελήνιο ορού/πλάσματος	547
Δραστικότητα υπεροξειδάσης γλουταθειόνης	548
Συγκέντρωση της SEPP1 του πλάσματος	548
Μέτρηση Σεληνίου ούρων	548
Μέτρηση της συγκέντρωσης του Σεληνίου των νυχιών των κάτω άκρων	548
Αιτιοπαθογένεια	548
Κλινική εικόνα	549
<b>Σελήνιο στην κλινική πράξη</b>	<b>549</b>
<b>Σελήνιο και πρόληψη νοσημάτων</b>	<b>549</b>
Καρκίνος	549
Καρδιαγγειακή νόσος	550
<b>Σελήνιο και θεραπεία νοσημάτων</b>	<b>551</b>
HIV/AIDS	551
Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης, σήψη και σηπτικό σοκ	551
Νοσήματα θυρεοειδούς αδένος	552
Σελήνιο και φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία	552
Σελήνιο και βρογχοκήλη	552
Σελήνιο και υποθυρεοειδισμός	552
Σελήνιο και αυτοάνοσες θυρεοειδοπάθειες	552
Σελήνιο και σύνδρομο χαμηλής T3	553
Σελήνιο και καρκίνος θυρεοειδούς	553
<b>Ασφάλεια λήψης Σεληνίου</b>	<b>553</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	553
Σελήνιο και κίνδυνος σακχαρώδους διαβήτη τύπου II	554
Τοξικότητα	554
Αντενδείξεις	555
Προφυλάξεις	555
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	555
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	555
Αλληλεπιδράσεις	555
Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις	556
<b>23. Ιώδιο</b>	<b>561</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>561</b>
<b>Κύκλος Ιωδίου στη φύση</b>	<b>561</b>
<b>Μεταβολισμός Ιωδίου</b>	<b>562</b>
Απορρόφηση Ιωδίου	562
Συστηματική κυκλοφορία Ιωδίου	563
Ιστική κατανομή, αποθήκευση και απέκκριση Ιωδίου	564
<b>Πρόσληψη Ιωδίου από τον θυρεοειδή και βιοσύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών</b>	<b>566</b>
Θυρεοειδής αδένος	566
Βιοσύνθεση και έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών	566
Είσοδος Ιωδίου στο εσωτερικό του θυλακικού κυττάρου	566
Είσοδος Ιωδίου στο κολλοειδές και οξειδωση	569
Σχηματισμός MIT/DIT και θυρεοειδικών ορμονών	569
Απελευθέρωση των T3 και T4 στην συστηματική κυκλοφορία	569
Συστηματική κυκλοφορία θυρεοειδικών ορμονών	569
Περιφερικός μεταβολισμός θυρεοειδικών ορμονών	570

Ρύθμιση σύνθεσης θυρεοειδικών ορμονών	572
<b>Βιολογικός ρόλος Ιωδίου</b>	<b>572</b>
Δράσεις στο βασικό μεταβολικό ρυθμό	573
Καρδιαγγειακές δράσεις	573
Επίδραση στην εμβρυϊκή ανάπτυξη	573
Επίδραση στον ενδιάμεσο μεταβολισμό	573
Μεταβολισμός υδατανθράκων	573
Μεταβολισμός πρωτεϊνών	573
Μεταβολισμός λίπους	573
Σκελετική ανάπτυξη και ωρίμανση	573
Επίδραση στο γαστρεντερικό σύστημα	574
<b>Ιώδιο και διατροφή</b>	<b>574</b>
Διατροφικές συστάσεις Ιωδίου	574
Διατροφικές πηγές Ιωδίου	574
Ιωδιούχο άλας	575
Ιώδιο στα συμπληρώματα διατροφής	575
<b>Ανεπάρκεια Ιωδίου (Ιωδοπενία-ID) και Ιωδοπενικές διαταραχές (IDD-Iodine Deficiency Disorders, IDD)</b>	<b>576</b>
Αξιολόγηση status Ιωδίου του οργανισμού	576
Συγκέντρωση Ιωδίου ούρων	576
Μέτρηση TSH και θυρεοσφαιρίνης (Tg) ορού	576
Προσδιορισμός μεγέθους θυρεοειδούς αδένα	577
Παγκόσμιος επιπολασμός ιωδοπενίας	577
Ιωδοπενία και Ελλάδα	577
Άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ιωδοπενίας	577
Επιπτώσεις της ιωδοπενίας στον άνθρωπο	579
Πρόληψη ιωδοπενίας στον γενικό πληθυσμό	580
Ιωδιούχο άλας	580
Λοιπές στρατηγικές	581
<b>Ιώδιο στην κλινική πράξη</b>	<b>581</b>
<b>Ιώδιο και πρόληψη νοσημάτων</b>	<b>581</b>
Ιώδιο και κύηση	581
Ανάπτυξη γνωστικών λειτουργιών κατά την παιδική ηλικία	583
Πρόληψη από επαγόμενο από ραδιενέργεια καρκίνο του θυρεοειδούς	584
<b>Ιώδιο και θεραπεία νοσημάτων</b>	<b>585</b>
Ινοκυστική μαστοπάθεια	585
<b>Ασφάλεια λήψης Ιωδίου</b>	<b>586</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	586
Διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας	586
Λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες	587
Τοξικότητα	587
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	587
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	587
Αλληλεπιδράσεις	587
Σίδηρος και Ιώδιο	587
Βιταμίνη Α και Ιώδιο	589
Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις	589

## **24. Χρώμιο** **593**

### **Εισαγωγή** **593**

<b>Μεταβολισμός Χρωμίου</b>	<b>593</b>
Απορρόφηση Χρωμίου	593
Συστηματική κυκλοφορία, ιστική κατανομή και αποθήκευση Χρωμίου	594
Απέκκριση Χρωμίου	594
<b>Βιολογικός ρόλος Χρωμίου</b>	<b>596</b>
<b>Χρώμιο και διατροφή</b>	<b>596</b>
Διατροφικές συστάσεις Χρωμίου	596
Διατροφικές πηγές Χρωμίου	597
Χρώμιο στα συμπληρώματα διατροφής	597
<b>Ανεπάρκεια Χρωμίου</b>	<b>598</b>
Αξιολόγηση status Χρωμίου του οργανισμού	598
Αιτιοπαθογένεια και κλινική εικόνα	598
<b>Χρώμιο στην κλινική πράξη</b>	<b>599</b>
Χρώμιο και σακχαρώδης διαβήτης τύπου II	599
Χρώμιο και μεταβολισμός των λιπιδίων	599
Χρώμιο, άλιπος μάζα και σωματικό λίπος	599
<b>Ασφάλεια λήψης Χρωμίου</b>	<b>600</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	600
Αντενδείξεις	600
Προφυλάξεις	600
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	600
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	600
Αλληλεπιδράσεις	600
Χρώμιο και Σίδηρος	601
Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις	601
<b>25. Μαγγάνιο</b>	<b>605</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>605</b>
<b>Μεταβολισμός Μαγγανίου</b>	<b>605</b>
Απορρόφηση Μαγγανίου	605
Παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Μαγγανίου	605
Συστηματική κυκλοφορία Μαγγανίου	606
Ιστική κατανομή και αποθήκευση Μαγγανίου	606
Απέκκριση Μαγγανίου	606
Αλληλεπιδράσεις μεταβολισμού του Μαγγανίου και του Σιδήρου	606
<b>Βιολογικός ρόλος Μαγγανίου</b>	<b>608</b>
Αντιοξειδωτική δράση	608
Ρύθμιση μεταβολικών αντιδράσεων	608
Σύνθεση πρωτεογλυκανών	608
Φυσιολογική επούλωση	608
<b>Μαγγάνιο και διατροφή</b>	<b>608</b>
Διατροφικές συστάσεις Μαγγανίου	608
Διατροφικές πηγές Μαγγανίου	608
Μαγγάνιο στο πόσιμο νερό	609
Μαγγάνιο στο μητρικό γάλα και στις βρεφικές φόρμουλες	609
Μαγγάνιο στα συμπληρώματα διατροφής	610
<b>Ανεπάρκεια Μαγγανίου</b>	<b>610</b>
Αξιολόγηση status Μαγγανίου του οργανισμού	610
Συγκέντρωση Μαγγανίου ορού / πλάσματος / αίματος και ούρων	610
Δραστικότητα MnSOD (Manganese - dependent Superoxide Dismutase)	610

Μέτρηση Μαγγανίου κοπράνων	610
Συγκέντρωση Μαγγανίου στα μαλλιά και στα νύχια των κάτω άκρων / MRI εγκεφάλου	610
Αιτιοπαθογένεια και κλινική εικόνα	610
<b>Μαγγάνιο στην κλινική πράξη</b>	<b>610</b>
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II	610
Οστεοπόρωση	611
<b>Ασφάλεια λήψης Μαγγανίου</b>	<b>611</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	611
Τοξικότητα	611
Αντενδείξεις	612
Προφυλάξεις	612
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	613
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	613
Αλληλεπιδράσεις	613
Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις	614
<b>26. Χαλκός</b>	<b>617</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>617</b>
<b>Μεταβολισμός Χαλκού</b>	<b>617</b>
Απορρόφηση Χαλκού	617
Παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Χαλκού	618
Συστηματική κυκλοφορία Χαλκού	619
Ιστική κατανομή Χαλκού	619
Ηπατικός μεταβολισμός και αποθήκευση Χαλκού	619
Αποθήκευση Χαλκού στο ήπαρ, κατά την διάρκεια της ενδομήτριας ζωής	621
Απέκκριση Χαλκού	621
<b>Βιολογικός ρόλος Χαλκού</b>	<b>622</b>
Παραγωγή κυτταρικής ενέργειας	622
Σχηματισμός του συνδετικού ιστού	622
Μεταβολισμός Σιδήρου	622
Λειτουργία κεντρικού νευρικού συστήματος	622
Αντιοξειδωτική προστασία	622
Ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης	624
<b>Χαλκός και διατροφή</b>	<b>624</b>
Διατροφικές συστάσεις Χαλκού	624
Διατροφικές πηγές Χαλκού	624
Χαλκός στα συμπληρώματα διατροφής	625
<b>Ανεπάρκεια Χαλκού</b>	<b>625</b>
Αξιολόγηση status Χαλκού του οργανισμού	625
Συγκέντρωση Χαλκού ορού / πλάσματος	625
Συγκέντρωση και δραστικότητα σερουλοπλασμίνης πλάσματος / ορού	626
Συγκέντρωση και δραστικότητα δισμουτάσης του υπεροξειδίου των ερυθρών αιμοσφαιρίων	626
Λοιποί βιοδείκτες	626
Αιτιοπαθογένεια και κλινική εικόνα	626
Συγγενής ανεπάρκεια χαλκού (νόσος Menkes (MD) ή νόσος σγουρών μαλλιών (Kinky hair Disease))	626
Επίκτητος ανεπάρκεια Χαλκού	626
<b>Χαλκός στην κλινική πράξη</b>	<b>628</b>
Φυσιολογική λειτουργία ανοσοποιητικού συστήματος	628
Νόσος Alzheimer (AD)	628
Καρδιαγγειακή νόσος	629

Οστεοπόρωση	629
<b>Ασφάλεια λήψης Χαλκού</b>	<b>630</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	630
Τοξικότητα	630
Αντενδείξεις	631
Προφυλάξεις	631
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	631
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	631
Αλληλεπιδράσεις	631
Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις	632
<b>27. Μολυβδαίνιο</b>	<b>637</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>637</b>
<b>Μεταβολισμός Μολυβδαίνιου</b>	<b>637</b>
Απορρόφηση Μολυβδαίνιου	637
Παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Μολυβδαίνιου	637
Συστηματική κυκλοφορία Μολυβδαίνιου	637
Ιστική κατανομή και αποθήκευση Μολυβδαίνιου	638
Απέκκριση Μολυβδαίνιου	638
<b>Βιολογικός ρόλος Μολυβδαίνιου</b>	<b>640</b>
<b>Μολυβδαίνιο και διατροφή</b>	<b>640</b>
Διατροφικές συστάσεις Μολυβδαίνιου	640
Διατροφικές πηγές Μολυβδαίνιου	640
Μολυβδαίνιο στα συμπληρώματα διατροφής	640
<b>Ανεπάρκεια Μολυβδαίνιου</b>	<b>642</b>
Αξιολόγηση status Μολυβδαίνιου του οργανισμού	642
Βιοδείκτες πρόσφατης διατροφικής πρόσληψης	642
Βιοδείκτες αξιολόγησης του status Μολυβδαίνιου του οργανισμού	642
Αιτιοπαθογένεια και κλινική εικόνα	643
Συγγενής ανεπάρκεια Μολυβδαίνιου (Ανεπάρκεια του συμπαραγόντα του μολυβδαίνιου)	643
Επίκτητος ανεπάρκεια Μολυβδαίνιου	643
<b>Μολυβδαίνιο στην κλινική πράξη</b>	<b>643</b>
Καρκίνος του οισοφάγου	643
Αύξηση προσδόκιμου ζωής	643
<b>Ασφάλεια λήψης Μολυβδαίνιου</b>	<b>644</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	644
Τοξικότητα	644
Αντενδείξεις	644
Προφυλάξεις	644
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	644
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	644
Αλληλεπιδράσεις	645
Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις	646
<b>28. Βόριο</b>	<b>649</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>649</b>
<b>Μεταβολισμός Βορίου</b>	<b>649</b>
Απορρόφηση Βορίου	649
Συστηματική κυκλοφορία και ιστική κατανομή Βορίου	649
Απέκκριση Βορίου	649
<b>Βιολογικός ρόλος Βορίου</b>	<b>649</b>



<b>Βόριο και διατροφή</b>	<b>651</b>
Διατροφικές συστάσεις Βορίου	651
Διατροφικές πηγές Βορίου	651
Βόριο στα συμπληρώματα διατροφής	651
<b>Ανεπάρκεια Βορίου</b>	<b>651</b>
Αξιολόγηση status Βορίου του οργανισμού	651
Κλινική εικόνα	651
<b>Βόριο στην κλινική πράξη</b>	<b>651</b>
Εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα	651
Οστικός μεταβολισμός	652
<b>Ασφάλεια λήψης Βορίου</b>	<b>652</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	652
Τοξικότητα	652
Αντενδείξεις	652
Προφυλάξεις	652
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	652
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	653
Αλληλεπιδράσεις	653
<b>29. Βανάδιο</b>	<b>657</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>657</b>
<b>Μεταβολισμός Βαναδίου</b>	<b>657</b>
Απορρόφηση Βαναδίου	657
Συστηματική κυκλοφορία Βαναδίου	657
Ενδοκυττάριος μεταβολισμός Βαναδίου	657
Ιστική κατανομή Βαναδίου	657
Απέκκριση Βαναδίου	657
<b>Βιολογικός ρόλος Βαναδίου</b>	<b>657</b>
<b>Βανάδιο και διατροφή</b>	<b>658</b>
Διατροφικές συστάσεις Βαναδίου	658
Διατροφικές πηγές Βαναδίου	658
Βανάδιο στα συμπληρώματα διατροφής	660
<b>Ανεπάρκεια Βαναδίου</b>	<b>660</b>
Αξιολόγηση status Βαναδίου του οργανισμού	660
Κλινική εικόνα	660
<b>Βανάδιο στην κλινική πράξη</b>	<b>660</b>
Σακχαρώδης διαβήτης	660
Καρκίνος	660
<b>Ασφάλεια λήψης Βαναδίου</b>	<b>661</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	661
Βανάδιο και συσχέτιση με μανιοκατάθλιψη (The Vanadium Hypothesis)	662
Τοξικότητα	662
Αντενδείξεις	663
Προφυλάξεις	663
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	663
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	663
Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις	664
Αλληλεπιδράσεις	664
<b>30. Πυρίτιο</b>	<b>667</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>667</b>

<b>Μεταβολισμός Πυριτίου</b>	<b>667</b>
Απορρόφηση Πυριτίου	667
Παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Πυριτίου	667
Συστηματική κυκλοφορία και ιστική κατανομή Πυριτίου	668
Απέκκριση Πυριτίου	668
<b>Βιολογικός ρόλος Πυριτίου</b>	<b>668</b>
<b>Πυρίτιο και Διατροφή</b>	<b>670</b>
Διατροφικές συστάσεις Πυριτίου	670
Διατροφικές πηγές Πυριτίου	670
Πυρίτιο τροφής, νερού και ποτών	670
Πρόσθετα πυριτίου στην βιομηχανία τροφίμων	670
Πυρίτιο στα συμπληρώματα διατροφής	670
<b>Ανεπάρκεια Πυριτίου</b>	<b>671</b>
Αξιολόγηση status Πυριτίου του οργανισμού	671
Κλινική εικόνα	671
<b>Μη διατροφικές πηγές Πυριτίου</b>	<b>671</b>
Φάρμακα με Πυρίτιο	671
Καλλυντικά/Προϊόντα ατομικής υγιεινής με Πυρίτιο	671
Περιβαλλοντική έκθεση σε Πυρίτιο	671
Πυρίτιο εδάφους	671
Σκόνη	671
<b>Πυρίτιο στην κλινική πράξη</b>	<b>672</b>
Οστεοπόρωση	672
Ρόλος του Πυριτίου στα οστικά μοσχεύματα	672
Φωτογήρανση / Ευθραυστότητα νυχιών-μαλλιών	672
Νόσος του Alzheimer	674
<b>Ασφάλεια λήψης Πυριτίου</b>	<b>675</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	675
Τοξικότητα	675
Τοξικότητα απόρροια περιβαλλοντικής έκθεσης σε Πυρίτιο	675
Αντενδείξεις	675
Προφυλάξεις	675
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	675
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	675
Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις	676
Αλληλεπιδράσεις	676
<b>31. Φώσφορος</b>	<b>679</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>679</b>
<b>Μεταβολισμός Φωσφόρου</b>	<b>679</b>
Απορρόφηση Φωσφόρου	679
Παρακυτταρική Οδός / Παθητική διάχυση	679
Διακυτταρική Οδός / Ενεργός μεταφορά	679
Παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Φωσφόρου	681
Συστηματική κυκλοφορία Φωσφόρου	682
Ιστική κατανομή Φωσφόρου	683
Απέκκριση Φωσφόρου	684
Νεφρική οδός απέκκρισης του Φωσφόρου	684
Γαστρεντερική οδός απέκκρισης του Φωσφόρου	684
Απέκκριση Φωσφόρου μέσω της εφίδρωσης	684

<b>Ομοιοστασία του Φωσφόρου</b>	<b>684</b>
<b>Βιολογικός ρόλος Φωσφόρου</b>	<b>686</b>
<b>Φώσφορος και διατροφή</b>	<b>687</b>
Διατροφικές συστάσεις Φωσφόρου	687
Διατροφικές πηγές Φωσφόρου	688
Φώσφορος σε συμπληρώματα διατροφής	689
<b>Ανεπάρκεια Φωσφόρου</b>	<b>689</b>
Αξιολόγηση status Φωσφόρου του οργανισμού	689
Διατροφική ανεπάρκεια Φωσφόρου	690
Υποφωσφαταιμία	690
Αίτια υποφωσφαταιμίας	690
Κλινική εικόνα υποφωσφαταιμίας	691
Θεραπεία υποφωσφαταιμίας	692
<b>Φώσφορος στην κλινική πράξη</b>	<b>692</b>
<b>Ασφάλεια λήψης Φωσφόρου</b>	<b>692</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	692
Φώσφορος και καρδιαγγειακός κίνδυνος στον γενικό πληθυσμό	692
Τοξικότητα/Υπερφωσφαταιμία	692
Υπερφωσφαταιμία σε πάσχοντες από νεφρική νόσο	693
Αντενδείξεις	695
Προφυλάξεις	695
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	695
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	695
Αλληλεπιδράσεις	695
Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις	696
<b>32. Κάλιο</b>	<b>701</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>701</b>
<b>Μεταβολισμός Καλίου</b>	<b>701</b>
Απορρόφηση Καλίου	701
Συστηματική κυκλοφορία Καλίου	701
Ιστική κατανομή Καλίου	701
Απέκκριση Καλίου	702
Νεφρική οδός απέκκρισης του Καλίου	702
Γαστρεντερική οδός απέκκρισης του Καλίου	702
Απέκκριση Καλίου μέσω της εφίδρωσης	703
<b>Ομοιοστασία του Καλίου</b>	<b>703</b>
Εξωνεφρική ρύθμιση της ομοιοστασίας του Καλίου	703
Παράγοντες που επηρεάζουν την διαμεμβρανική μετακίνηση του Καλίου	703
Νεφρική ρύθμιση της ομοιοστασίας του Καλίου	705
Ομοιοστασία του Καλίου μετά το γεύμα	707
<b>Βιολογικός ρόλος Καλίου</b>	<b>708</b>
Κάλιο, δυναμικό ηρεμίας και ενέργειας	708
Δυναμικό ηρεμίας	708
Διεγερσιμότητα-Δυναμικό ενέργειας	709
Μηχανισμός γένεσης του δυναμικού ηρεμίας και του δυναμικού ενέργειας στα διεγέρσιμα κύτταρα	709
<b>Κάλιο και διατροφή</b>	<b>711</b>
Διατροφικές συστάσεις Καλίου	711
Διατροφικές πηγές Καλίου	711
Κάλιο σε συμπληρώματα διατροφής	711

Κάλιο στα υποκατάστατα άλατος	712
<b>Ανεπάρκεια Καλίου</b>	<b>712</b>
Αξιολόγηση status Καλίου του οργανισμού	712
Διατροφική ανεπάρκεια Καλίου	713
Υποκαλιαιμία	713
Αίτια υποκαλιαιμίας	713
Κλινική εικόνα υποκαλιαιμίας	714
Θεραπεία υποκαλιαιμίας	715
<b>Κάλιο στην κλινική πράξη</b>	<b>715</b>
Διατροφική πρόσληψη Καλίου και κίνδυνος νόσου	715
Νεφρολιθίαση	715
Οστική υγεία/Οστεοπόρωση	716
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	716
Αρτηριακή υπέρταση	716
<b>Ασφάλεια λήψης Καλίου</b>	<b>717</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	717
Τοξικότητα/Υπερκαλιαιμία	717
Αντενδείξεις	719
Προφυλάξεις	719
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	719
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	719
Αλληλεπιδράσεις	719
Φάρμακα που προκαλούν υπερκαλιαιμία	720
<b>33. Νάτριο / Χλώριο</b>	<b>725</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>725</b>
<b>Μεταβολισμός και ομοιοστασία Νατρίου</b>	<b>725</b>
Απορρόφηση Νατρίου	725
Συστηματική κυκλοφορία Νατρίου	726
Ιστική κατανομή Νατρίου	726
Ομοιοστασία Νατρίου	726
Ρύθμιση ωσμωτικότητας	727
Ρύθμιση όγκου	727
Απέκκριση Νατρίου	728
Νεφρική οδός απέκκρισης Νατρίου	728
Γαστρεντερική οδός απέκκρισης Νατρίου	728
Απέκκριση νατρίου μέσω της εφίδρωσης	728
<b>Μεταβολισμός και ομοιοστασία του Χλωρίου</b>	<b>728</b>
Απορρόφηση Χλωρίου	728
Συστηματική κυκλοφορία Χλωρίου	729
Ιστική κατανομή Χλωρίου	729
Απέκκριση Χλωρίου	729
Νεφρική οδός απέκκρισης του Χλωρίου	729
Γαστρεντερική οδός απέκκρισης του Χλωρίου	731
Απέκκριση Χλωρίου μέσω της εφίδρωσης	731
<b>Βιολογικός ρόλος Νατρίου και Χλωρίου</b>	<b>731</b>
Βιολογικός ρόλος Νατρίου	731
Βιολογικός ρόλος Χλωρίου	731
<b>Νάτριο, Χλώριο και διατροφή</b>	<b>732</b>
Διατροφικές συστάσεις Νατρίου και Χλωρίου	732

Διατροφικές πηγές Νατρίου και Χλωρίου	734
<b>Ανεπάρκεια Νατρίου</b>	<b>734</b>
Αξιολόγηση διατροφικής πρόσληψης και status Νατρίου του οργανισμού	734
Υπονατριαιμία	734
Αίτια υπονατριαιμίας	734
Κλινική εικόνα υπονατριαιμίας	736
Θεραπεία υπονατριαιμίας	737
<b>Ανεπάρκεια Χλωρίου</b>	<b>737</b>
Αξιολόγηση διατροφικής πρόσληψης και status Χλωρίου του οργανισμού	737
Διατροφική ανεπάρκεια Χλωρίου	737
Υποχλωραιμία	738
<b>Διατροφική πρόσληψη άλατος Χλωριούχου Νατρίου και κίνδυνος νόσου</b>	<b>738</b>
Αρτηριακή υπέρταση	738
Ενδοθλιακή δυσλειτουργία	738
Καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα	739
Καρκίνος στομάχου	739
Οστεοπόρωση	739
Νεφρολιθίαση	739
<b>Διατροφικές συστάσεις Νατρίου / Χλωρίου και κίνδυνος νόσου</b>	<b>740</b>
<b>Τοξικότητα</b>	<b>742</b>
Τοξικότητα Χλωριούχου Νατρίου	742
Υπερνατριαιμία	742
Υπερχλωραιμία	743
<b>Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις Νατρίου και Χλωρίου</b>	<b>743</b>
Φάρμακα που προκαλούν υπονατριαιμία	744
Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις	745

## Λιπαρά Οξέα 749

<b>34. Ω-3 και Ω-6 Λιπαρά Οξέα</b>	<b>751</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>751</b>
<b>Βασικές έννοιες γύρω από τα Λιπαρά Οξέα</b>	<b>751</b>
Λιπίδια	751
Ταξινόμηση των Λιπιδίων	751
Λιπαρά Οξέα	752
Δομή Λιπαρών Οξέων	752
Ονοματολογία Λιπαρών Οξέων	753
<b>Ω-3 και Ω-6 Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα</b>	<b>753</b>
Ταξινόμηση	753
Σύνθεση και μεταβολισμός των Ω3 και Ω6 Πολυακόρεστων Λιπαρών Οξέων	755
Βιολογικές δράσεις Ω-3 και Ω-6 Πολυακόρεστων Λιπαρών Οξέων	758
Δομή και λειτουργία κυτταρικής μεμβράνης	758
Σύνθεση οξυλιπινών	759
Σύνθεση των εξειδικευμένων προκατασταλτικών λιπιδικών μεσολαβητών (Specialized Proresolving Mediators, SPMs)	759
Σύνθεση ισοπροστανίνων	760
Ρύθμιση γονιδιακής έκφρασης	761
<b>Συσχέτιση των Ω-3 και Ω-6 Λιπαρών Οξέων με τη φλεγμονώδη απόκριση</b>	<b>761</b>
Ο ρόλος των Ω-3 στην τροποποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης	761
Τροποποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης μέσω της τροποποίησης του μεταβολισμού	

των εικοσανοειδών	761
Τροποποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης μέσω μηχανισμών πλέον της τροποποίησης της παραγωγής των εικοσανοειδών	763
γ-Λινολενικό οξύ (GLA) και τροποποίηση φλεγμονώδους απόκρισης	764
<b>Ω-3 και Ω-6 Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα και διατροφή</b>	<b>765</b>
Διατροφικές πηγές	765
Διατροφικές πηγές Ω-3 Πολυακόρεστων Λιπαρών Οξέων	765
Διατροφικές πηγές Ω-6 Πολυακόρεστων Λιπαρών Οξέων	766
Συμπληρώματα Διατροφής Ω-3 και Ω-6 Πολυακόρεστων Λιπαρών Οξέων	767
Συμπληρώματα Ω-3 Λιπαρών Οξέων	767
Συμπληρώματα Ω-6 Λιπαρών Οξέων	768
Διατροφικές συστάσεις	768
Διατροφικές συστάσεις από την EFSA	768
Διατροφικές συστάσεις από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB)	769
Διατροφικές συστάσεις που διατυπώνονται στις Αμερικάνικες Κατευθυντήριες Διατροφικές οδηγίες, 2015-2020 (Dietary Guidelines for Americans, 2015-2020)	769
Διατροφικές συστάσεις Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας	770
Διατροφικές συστάσεις από λοιπούς Οργανισμούς	770
Διατροφική ανεπάρκεια	771
Διατροφική ανεπάρκεια απαραίτητων Λιπαρών Οξέων	771
Διατροφική ανεπάρκεια Ω-3 Λιπαρών Οξέων	771
Omega 3 Index (Δείκτης Ωμέγα 3)	771
<b>Ω-3 Λιπαρά Οξέα στην κλινική πράξη</b>	<b>772</b>
Ω-3 Λιπαρά Οξέα και πρωτογενής πρόληψη	772
Ρόλος των Ω-3 Λιπαρών Οξέων στην έκβαση της κύησης και στην αναπτυξιακή εξέλιξη πρώιμης παιδικής ηλικίας	772
Πρόληψη της Καρδιαγγειακής νόσου	773
Πρόληψη του μεταβολικού συνδρόμου	777
Πρόληψη της γνωστικής μείωσης και της νόσου του Alzheimer	777
Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (Age-Related Macular Degeneration /AMD)	778
Ω-3 Λιπαρά Οξέα στη θεραπεία νοσημάτων	778
Υπερτριγλυκεριδαμία	778
Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση ήπατος (NAFLD)	779
Χρόνια φλεγμονώδη Νοσήματα	780
Ξηροφθαλμία	783
IgA νεφροπάθεια	783
Νευροψυχιατρικές νόσοι	783
<b>Ω-6 Λιπαρά Οξέα στην κλινική πράξη</b>	<b>784</b>
Προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο (PMS)	785
Μαστωδυνία (Μασταλγία)	786
Εξάψεις εμμηνόπαυσης	786
Χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα (ατοπική δερματίτιδα / ρευματοειδής αρθρίτιδα / άσθμα)	787
Διαβητική νευροπάθεια	787
Καρκίνος	787
<b>Ασφάλεια λήψης Ω-3 Λιπαρών Οξέων</b>	<b>788</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	788
Ανεπιθύμητες ενέργειες Flax seed oil	788
Ανεπιθύμητες ενέργειες ιχθυελαίων	788
Ω-3 Λιπαρά Οξέα, κίνδυνος αιμορραγίας και συγχορήγηση με αντιπηκτικά	788
Ιχθυέλαια και ανοσοκαταστολή	788

Ιχθυέλαια και περιβαλλοντικές επιμολύνσεις	789
Ω-3 Λιπαρά Οξέα και κίνδυνος καρκίνου προστάτη	790
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	790
Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)	791
Αλληλεπιδράσεις	791
Αντιπηκτικά	791
Βιταμίνη Ε	791
<b>Ασφάλεια χορήγησης GLA (γ-λινολενικού οξέος)</b>	<b>791</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	791
Προφυλάξεις	791
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	792
Αλληλεπιδράσεις	792

## Προβιοτικά-Πρεβιοτικά-Συμβιοτικά 803

<b>35. Προβιοτικά - Πρεβιοτικά - Συμβιοτικά</b>	<b>805</b>
<b>Εντερικό μικροβίωμα (gut microbiome) και εντερική μικροβιοκοινότητα (gut microbiota)</b>	<b>805</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>805</b>
<b>Ονομασία / Ταξινόμηση εντερικού μικροβιώματος</b>	<b>805</b>
<b>Φυσιολογία εντερικού μικροβιώματος</b>	<b>806</b>
Σύσταση εντερικού μικροβιώματος	806
Ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος κατά μήκος του πεπτικού σωλήνα	807
Ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος μεταξύ του βλεννογόνου και του αυλού του πεπτικού σωλήνα	807
Παράγοντες που επηρεάζουν την σύσταση του εντερικού μικροβιώματος	809
Φυσιολογικές λειτουργίες εντερικού μικροβιώματος	811
Διασφάλιση της δομικής ακεραιότητας του βλεννογόνιου εντερικού φραγμού	811
Αντιμικροβιακή προστασία	813
Μεταβολικές λειτουργίες	814
Ανοσολογικές λειτουργίες	820
Λειτουργία του άξονα εγκεφάλου-εντέρου (εγκεφαλοεντερικός άξονας/Gut-Brain Axis)	822
<b>Διαταραχή εντερικού μικροβιώματος (δυσβίωση) και νόσος</b>	<b>825</b>
Δυσβίωση και νοσήματα του γαστρεντερικού	825
Φλεγμονώδης νόσος εντέρου	825
Καρκίνος παχέος εντέρου	826
Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ)	826
Λοίμωξη από Clostridium difficile	828
Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος (Non Alcoholic Fatty Liver Disease - NAFLD)	828
Κοιλιοκάκη	829
Χοληδοχολιθίαση	831
Κίρρωση ήπατος	831
Δυσβίωση και νοσήματα του μεταβολισμού	832
Παχυσαρκία	832
Σακχαρώδης διαβήτης I & II	833
Δυσβίωση και νοσήματα διαταραχής της ανοσιακής απόκρισης (αλλεργίες, αυτοάνοσα και αυτοφλεγμονώδη νοσήματα)	833
Δυσβίωση και νευροψυχιατρικά νοσήματα	834
Πολλαπλή σκλήρυνση (MS)	834
Νόσος του Parkinson (PD) και λοιπές συνουκλείνοπάθειες	834
Νόσος Alzheimer (AD)	836

Αυτισμός	837
Ψυχιατρικά νοσήματα	837
<b>Προβιοτικά</b>	<b>839</b>
<b>Εισαγωγή/Ορισμός</b>	<b>839</b>
<b>Είδη Προβιοτικών</b>	<b>839</b>
Γένος Lactobacillus	839
Γένος Bifidobacterium	840
Saccharomyces cerevisiae boulardii	840
<b>Μηχανισμοί βιολογικής δράσης των Προβιοτικών</b>	<b>840</b>
Διασφάλιση της δομικής ακεραιότητας του βλεννογόνιου εντερικού φραγμού	840
Αντιμικροβιακή προστασία	841
Επίδραση επί των μεταβολικών λειτουργιών του ξενιστή	841
Επίδραση επί της λειτουργίας του ανοσοποιητικού	842
Επίδραση Προβιοτικών επί της εγγενούς (εμφύτου) ανοσίας	842
Επίδραση Προβιοτικών επί της επικτήτου ανοσίας	842
Επίδραση επί της λειτουργίας του άξονα εγκεφάλου-εντέρου (Εγκεφαλοεντερικός άξονας/Gut-Brain Axis)	842
<b>Κριτήρια ταξινόμησης ενός μικροοργανισμού ως Προβιοτικού</b>	<b>842</b>
<b>Προβιοτικά στην κλινική πράξη</b>	<b>842</b>
Προβιοτικά και νοσήματα του γαστρεντερικού	843
Διάρροια	843
Εκρίζωση H. pylori	845
Φλεγμονώδης νόσος εντέρου	845
Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου	845
Δυσανεξία στην λακτόζη	845
Κοιλιοκάκη	846
Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος (Non Alcoholic Fatty Liver Disease-NAFLD)	846
Κίρρωση ήπατος, ηπατική εγκεφαλοπάθεια και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα	847
Καρκίνος παχέος εντέρου	849
Λειτουργική δυσκοιλιότητα	849
Βρεφικοί κολικοί	850
Προβιοτικά και νοσήματα του μεταβολισμού	850
Παχυσαρκία	850
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II	850
Προβιοτικά και νοσήματα διαταραχής της ανοσιακής απόκρισης	850
Αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα	850
Ατοπική δερματίτιδα	851
Ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA)	851
Συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος	851
Ψωρίαση	851
Προβιοτικά και νευροψυχιατρικά νοσήματα	852
Πολλαπλή σκλήρυνση (MS)	852
Νόσος του Parkinson (PD)	852
Νόσος Alzheimer (AD)	852
Αυτισμός	852
Ψυχιατρικές παθήσεις	852
<b>Ενστάσεις σχετικά με την χρήση των Προβιοτικών στην κλινική πράξη</b>	<b>854</b>
Ενστάσεις σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα των Προβιοτικών	854
Ενστάσεις σχετικά με την ασφάλεια χρήσης των Προβιοτικών	855
Ανεπιθύμητες ενέργειες	855



Ποιότητα παρασκευής Προβιοτικών σκευασμάτων	856
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	856
<b>Πρεβιοτικά</b>	<b>857</b>
<b>Εισαγωγή/Ορισμός</b>	<b>857</b>
<b>Είδη Πρεβιοτικών</b>	<b>858</b>
Φυσικά Πρεβιοτικά	858
Γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες (Galacto-oligosaccharides / GOS)	858
Φρουκτάνες (Ινουλίνη και Φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες / FOS)	859
Ολιγοσακχαρίτες σόγιας (Soybean oligosaccharides / SOS)	859
Ανθεκτικό άμυλο (Resistant starch / RS)	860
Γλυκομαννάνες	860
Αραβινο-ολιγοσακχαρίτες (AOS)	860
Συνθετικά Πρεβιοτικά	860
Λακτοσοουκρόζη	860
Λακτουλόζη και Λακτιλόλη	860
Ισομαλτο-ολιγοσακχαρίτες (IMO)	861
Γλυκο-ολιγοσακχαρίτες (GLO)	861
Ξυλο-ολιγοσακχαρίτες (XOS)	861
<b>Μηχανισμοί βιολογικής δράσης των Πρεβιοτικών</b>	<b>861</b>
Άμεσοι μηχανισμοί δράσης Πρεβιοτικών	861
Περιορισμός θερμιδικής πρόσληψης	861
Άμεση αντιοξειδωτική δράση	861
Αναστολή προσκόλλησης παθογόνων (δράση ως «υποδοχέας δόλωμα»)	861
Ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες	861
Υπακτικές ιδιότητες	862
Έμμεσοι μηχανισμοί δράσης Πρεβιοτικών	862
Τροποποίηση πληθυσμού εντερικού μικροβιώματος	863
Τροποποίηση της μεταβολικής δραστηριότητας των βακτηρίων του εντερικού μικροβιώματος	863
<b>Πρεβιοτικά στην κλινική πράξη</b>	<b>864</b>
Πρεβιοτικά και νοσήματα του γαστρεντερικού	864
Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ)	864
Νόσος του Crohn (CD)	864
Καρκίνος παχέος εντέρου	864
Νεκρωτική εντεροκολίτιδα	864
Λειτουργική δυσκοιλιότητα	865
Πρεβιοτικά και ανοσορύθμιση	865
Πρεβιοτικά και νευρολογικές παθήσεις	865
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	866
Υπολιπιδαιμική δράση Πρεβιοτικών	867
Πρεβιοτικά και οστικός μεταβολισμός	867
Πρεβιοτικά και απορρόφηση ασβεστίου	867
Πρεβιοτικά, οστική πυκνότητα και δείκτες οστικού μεταβολισμού	867
<b>Παράγοντες που επηρεάζουν την κλινική αποτελεσματικότητα των Πρεβιοτικών</b>	<b>869</b>
<b>Ασφάλεια λήψης Πρεβιοτικών</b>	<b>869</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	869
Αλληλεπιδράσεις	869
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	869
Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά	869
<b>Συμβιοτικά</b>	<b>871</b>

<b>Εισαγωγή/Ορισμός</b>	<b>871</b>
Είδη Συμβιοτικών	871
Μηχανισμοί βιολογικής δράσης των Συμβιοτικών	871
Συμβιοτικά στην κλινική πράξη	872
Ασφάλεια λήψης Συμβιοτικών	872
<b>Αμινοξέα</b>	<b>891</b>
<b>36. Εισαγωγή</b>	<b>893</b>
<b>Ορισμός</b>	<b>893</b>
<b>Ταξινόμηση των αμινοξέων</b>	<b>893</b>
Πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα	893
<b>Μεταβολισμός πρωτεϊνογενετικών αμινοξέων</b>	<b>895</b>
Δεξαμενή αμινοξέων	897
Απορρόφηση αμινοξέων της διατροφής	897
Ενδοκυττάρια πρωτεόλυση	899
Ενδογενής σύνθεση πρωτεϊνογενετικών αμινοξέων	899
Πρωτεϊνοσύνθεση	899
Μεταβολική επεξεργασία αμινοξέων στο ήπαρ	900
Ρύθμιση της συγκέντρωσης αμινοξέων στο πλάσμα	901
Ο ρόλος των σκελετικών μυών ως αποθήκες αμινοξέων	901
Ισοζύγιο αζώτου	901
Καταβολισμός αμινοξέων	901
Αποκαρβοξυλίωση	902
Τρανσαμίνωση	902
Κύκλος ουρίας	903
<b>37. Καρνιτίνη</b>	<b>909</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>909</b>
<b>Μεταβολισμός Καρνιτίνης</b>	<b>909</b>
Ενδογενής βιοσύνθεση Καρνιτίνης	909
Εξωγενώς προσλαμβανόμενη Καρνιτίνη	911
Διατροφικές πηγές Καρνιτίνης	911
Συμπληρώματα διατροφής Καρνιτίνης	911
Ιστική κατανομή Καρνιτίνης	912
Απέκκριση Καρνιτίνης	912
<b>Βιολογικός ρόλος Καρνιτίνης</b>	<b>912</b>
β-οξειδωση λιπαρών οξέων μέσης και μακράς αλύσου (Medium / Long Chain Fatty Acids) και παραγωγή κυτταρικής ενέργειας	912
Ρυθμιστική επίδραση επί του μεταβολισμού μέσω ρύθμισης της συγκέντρωσης των ακετυλομάδων (Ρυθμιστική δράση επί του λόγου: ακέτυλο CoA / CoA)	914
Άμεση αντιοξειδωτική δράση	915
<b>Ανεπάρκεια Καρνιτίνης (Υποκαρνιτιναιμία)</b>	<b>915</b>
Πρωτοπαθής ανεπάρκεια Καρνιτίνης	915
Συστηματική ανεπάρκεια Καρνιτίνης	915
Μυοπαθητικού τύπου ανεπάρκεια Καρνιτίνης	916
Δευτεροπαθής ανεπάρκεια Καρνιτίνης	917
Φάρμακα και ανεπάρκεια Καρνιτίνης	917
Αιμοκάθαρση και ανεπάρκεια Καρνιτίνης	917
<b>Καρνιτίνη στην κλινική πράξη</b>	<b>917</b>

Σακχαρώδης διαβήτης	918
Στεφανιαία νόσος	918
Στηθάγχη	918
Έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM)	918
Καρδιακή ανεπάρκεια	919
Περιφερική αρτηριακή νόσος (ΠΑΝ) των κάτω άκρων	919
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	919
Περιφερική νευροπάθεια	919
Νευροπάθεια επαγόμενη από νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)	919
Διαβητική νευροπάθεια	920
Περιφερική νευροπάθεια επαγόμενη από χημειοθεραπεία	920
Κατάθλιψη	920
Άνοια και νόσος Alzheimer	921
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	921
Ανδρική Υπογονιμότητα	921
Σύνδρομο ευθραυστότητας ηλικιωμένων (Frailty)	922
<b>Ασφάλεια λήψης Καρνιτίνης</b>	<b>922</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	922
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	922
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	922
<b>38. Αργινίνη</b>	<b>927</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>927</b>
<b>Μεταβολισμός Αργινίνης</b>	<b>927</b>
Ενδογενής βιοσύνθεση Αργινίνης	928
Εξωγενώς προσλαμβανόμενη Αργινίνη	929
Διατροφικές πηγές Αργινίνης	929
Συμπληρώματα διατροφής Αργινίνης	929
Απορρόφηση και συστηματική κυκλοφορία Αργινίνης	929
Ενδοκυττάρια δεξαμενή Αργινίνης	929
Ενδοκυττάριος μεταβολισμός Αργινίνης	929
Απέκκριση Αργινίνης	931
Ρύθμιση του μεταβολισμού της Αργινίνης	931
<b>Βιολογικός ρόλος Αργινίνης</b>	<b>932</b>
Αργινίνη και πρωτεϊνοσύνθεση	932
Αργινίνη και σύνθεση βιολογικών δρώντων μορίων	932
Κρεατίνη	932
NO (Νιτρικό Οξειδίο ή Οξειδίο του Αζώτου)	933
<b>Ανεπάρκεια Αργινίνης</b>	<b>937</b>
Αιτιοπαθογένεια	937
Μειωμένη διατροφική πρόσληψη Αργινίνης	937
Διαταραχή του μεταβολικού άξονα εντέρου-νεφρών	937
Αυξημένος καταβολισμός της Αργινίνης μέσω του μονοπατιού της αργινάσης	938
Αξιολόγηση status της Αργινίνης	938
Κλινική εικόνα	938
<b>Αργινίνη στην κλινική πράξη</b>	<b>939</b>
Καρδιαγγειακή νόσος	939
Ανδρική υπογονιμότητα	940
Ενδομήτριος καθυστέρηση ανάπτυξη (IUGR)	941
Προεκλαμψία	941

Πρόωρος τοκετός	942
Πρόωρα νεογνά	942
Παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο	943
Δρεπανοκυτταρική αναιμία	944
Σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης	944
Έγκαυμα	944
Σύνδρομο MELAS	944
Αργινίνη και λειτουργία ανοσοποιητικού	945
Αργινίνη και λειτουργία σκελετικών μυών	945
Αργινίνη και καρκινογένεση	945
<b>Ασφάλεια λήψης Αργινίνης</b>	<b>946</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	946
Αντενδείξεις	946
Προφυλάξεις	946
Καρκίνος	946
Σήψη	947
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	947
Αλληλεπιδράσεις	947
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	947
Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά	947
<b>39. Γλουταμίνη</b>	<b>953</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>953</b>
<b>Μεταβολισμός Γλουταμίνης</b>	<b>953</b>
Ενδογενής βιοσύνθεση και υδρόλυση Γλουταμίνης	953
Εξωγενώς προσλαμβανόμενη Γλουταμίνη	956
Διατροφικές πηγές Γλουταμίνης	956
Συμπληρώματα διατροφής και διαλύματα εντερικής και παρεντερικής σίτισης Γλουταμίνης	956
Απορρόφηση Γλουταμίνης	956
Όργανα-κλειδιά του μεταβολισμού της Γλουταμίνης	958
Έντερο	958
Σκελετικοί μύες	958
Ήπαρ	958
Νεφροί	960
<b>Μεταβολισμός Γλουταμίνης σε συνθήκες καταβολικού στρες</b>	<b>961</b>
<b>Βιολογικός Ρόλος Γλουταμίνης</b>	<b>961</b>
Επίδραση της Γλουταμίνης στην κυτταρική ομοιοστασία	961
Κυτταρικός μεταβολισμός	961
Κυτταρική διαφοροποίηση	963
Πρωτεϊνοσύνθεση και πρωτεόλυση	963
Κυτταρική άμυνα και επιδιόρθωση	963
Ο βιολογικός ρόλος της Γλουταμίνης σε επίπεδο ιστών και οργάνων	965
Ρύθμιση ανοσολογικής λειτουργίας	965
Διαφύλαξη ακεραιότητας και λειτουργίας του εντερικού φραγμού	965
Μεταβολισμός της γλυκόζης	966
<b>Γλουταμίνη στην κλινική πράξη</b>	<b>967</b>
Βαρέως πάσχων ασθενής	967
Φλεγμονώδης νόσος εντέρου	968
Ακτινική εντερίτιδα	968
Στοματική βλεννογονίτιδα	969

Δρεπανοκυτταρική αναιμία	970
<b>Χρήση της Γλουταμίνης στην αθλητική διατροφή</b>	<b>970</b>
Βελτίωση ανοσοποιητικής λειτουργίας του αθλητή	970
Βελτίωση της αθλητικής απόδοσης	972
Βελτίωση αναερόβιας ικανότητας	972
Βελτίωση αερόβιας ικανότητας	973
Μείωση της κόπωσης του αθλητή	973
Βελτίωση του καθυστερημένου μυϊκού πόνου	974
<b>Ασφάλεια λήψης Γλουταμίνης</b>	<b>975</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	975
Βραχυχρόνια χορήγηση	975
Μακροχρόνια χορήγηση	975
Αντενδείξεις	975
Προφυλάξεις	976
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	976
Αλληλεπιδράσεις	976
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	976
Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά	976
<b>40. Μεθειονίνη</b>	<b>985</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>985</b>
<b>Μεταβολισμός Μεθειονίνης</b>	<b>985</b>
Εξωγενώς προσλαμβανόμενη Μεθειονίνη	985
Διατροφικές πηγές Μεθειονίνης	985
Συμπληρώματα διατροφής Μεθειονίνης	985
Απορρόφηση Μεθειονίνης	985
Ενδοκυττάριος μεταβολισμός Μεθειονίνης	986
<b>Βιολογικός ρόλος Μεθειονίνης</b>	<b>988</b>
Πρωτεϊνοσύνθεση	988
Σύνθεση SAMe	988
Σύνθεση πουρινών και πυριμιδινών	988
Διατήρηση του δυναμικού οξειδοαναγωγής των κυττάρων	989
Σύνθεση H <sub>2</sub> S	989
<b>Διατροφικές συστάσεις Μεθειονίνης</b>	<b>989</b>
<b>Μεθειονίνη στην κλινική πράξη</b>	<b>990</b>
Δηλητηρίαση από παρακεταμόλη	990
Νευροπάθεια και μυελονευροπάθεια από χρόνια έκθεση σε υποξείδιο του αζώτου (N <sub>2</sub> O)	990
<b>S-αδενосуλομεθειονίνη (SAMe) στην κλινική πράξη</b>	<b>991</b>
Νευροψυχιατρικά νοσήματα	992
Κατάθλιψη	993
Σχιζοφρένεια	994
Σύνδρομο μικροελλείμματος 22q11.2	994
Ηπατοπάθειες	995
Ενδοπατική χολόσταση	996
Αλκοολική κίρρωση	996
Οστεοαρθρίτιδα	996
Ινομυαλγία	996
<b>Ασφάλεια λήψης Μεθειονίνης</b>	<b>996</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	996
Συσχέτιση συμπληρωματικής λήψης Μεθειονίνης και αύξησης των επιπέδων Ομοκυστεΐνης	

του πλάσματος	996
Αντενδείξεις	997
Προφυλάξεις	997
Μεθειονίνη και καρκίνος	997
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	998
Αλληλεπιδράσεις	998
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	998
Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά	998
<b>Ασφάλεια λήψης SAMe</b>	<b>999</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	999
Αντενδείξεις	999
Προφυλάξεις	999
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	999
Αλληλεπιδράσεις	999
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	999
Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά	1000
<b>41. Λυσίνη</b>	<b>1005</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>1005</b>
<b>Μεταβολισμός Λυσίνης</b>	<b>1005</b>
Εξωγενώς προσλαμβανόμενη Λυσίνη	1005
Διατροφικές πηγές Λυσίνης	1005
Συμπληρώματα διατροφής Λυσίνης	1005
Απορρόφηση Λυσίνης	1006
Ιστική κατανομή Λυσίνης	1006
Ενδοκυττάριος μεταβολισμός Λυσίνης	1006
<b>Βιολογικός ρόλος Λυσίνης</b>	<b>1006</b>
Πρωτεϊνοσύνθεση	1006
Σύνθεση της Καρνιτίνης	1008
Ομοιοστασία ασβεστίου	1009
<b>Διατροφικές συστάσεις Λυσίνης</b>	<b>1009</b>
<b>Λυσίνη στην κλινική πράξη</b>	<b>1010</b>
Δευτεροπαθής ερπητική λοίμωξη στόματος (δευτεροπαθής ερπητική ουλοστοματίτιδα και επιχειλίος έρπης)	1010
Οστεοπόρωση	1011
Αντιμετώπιση άγχους / στρες	1011
Σχιζοφρένεια	1011
<b>Ασφάλεια λήψης Λυσίνης</b>	<b>1012</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	1012
Βραχυπρόθεσμη χορήγηση	1012
Μακροπρόθεσμη χορήγηση	1012
Αντενδείξεις	1012
Προφυλάξεις	1012
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	1013
Αλληλεπιδράσεις	1013
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	1013
Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά	1013
<b>42. Κυστεΐνη και NAC (N-ακετυλοκυστεΐνη)</b>	<b>1017</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>1017</b>
Κυστεΐνη	1017
N-ακετυλοκυστεΐνη ή Ακετυλοκυστεΐνη (N-Acetyl Cysteine, NAC)	1017

<b>Μεταβολισμός Κυστεΐνης</b>	<b>1018</b>
Ενδογενής βιοσύνθεση Κυστεΐνης	1018
Εξωγενώς προσλαμβανόμενη Κυστεΐνη	1018
Διατροφικές πηγές Κυστεΐνης και NAC	1018
Συμπληρώματα διατροφής Κυστεΐνης και NAC	1018
Απορρόφηση Κυστεΐνης και NAC	1018
Ενδοκυττάριος μεταβολισμός Κυστεΐνης	1020
<b>Βιολογικός ρόλος Κυστεΐνης</b>	<b>1021</b>
Πρωτεϊνοσύνθεση	1021
Κυστεϊνυλίωση των πρωτεϊνών	1022
Διατήρηση του δυναμικού οξειδοαναγωγής των κυττάρων	1022
Σύνθεση του H <sub>2</sub> S και των αντιδραστικών ενώσεων θείου (Reactive Sulfur Species - RSS)	1024
Σύνθεση της Ταυρίνης	1024
<b>Διατροφικές συστάσεις Κυστεΐνης</b>	<b>1025</b>
<b>Κυστεΐνη στην κλινική πράξη</b>	<b>1026</b>
Ερυθροποιητική πρωτοπορφυρία	1026
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II	1026
Δομή και ενίσχυση της αντοχής της τρίχας	1026
Επιτάχυνση επούλωσης κερατοειδούς μετά από φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή	1027
<b>NAC στην κλινική πράξη</b>	<b>1028</b>
Βλεννόλυση	1028
Κυστική ίνωση	1028
Δηλητηρίαση από παρακεταμόλη	1029
Νεφροπάθεια από σκιαγραφικό (Contrast Induced Nephropathy - CIN)	1029
Νευροψυχιατρικά νοσήματα	1031
Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)	1032
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)	1032
Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (ΙΠΙ)	1033
Ενίσχυση αθλητικής απόδοσης	1033
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II (Μείωση Καρδιαγγειακού Κινδύνου)	1033
Λοιπές χρήσεις	1034
<b>Ασφάλεια λήψης Κυστεΐνης</b>	<b>1034</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	1034
Αντενδείξεις	1034
Προφυλάξεις	1034
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	1034
Αλληλεπιδράσεις	1034
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	1034
Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά	1034
<b>Ασφάλεια λήψης NAC</b>	<b>1034</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	1034
Αντενδείξεις	1035
Προφυλάξεις	1035
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	1035
Αλληλεπιδράσεις	1035
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	1035
Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά	1035
<b>43. Φαινυλαλανίνη και Τυροσίνη</b>	<b>1041</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>1041</b>

<b>Μεταβολισμός Φαινυλαλανίνης</b>	<b>1041</b>
<b>Μεταβολισμός Τυροσίνης</b>	<b>1043</b>
Πρωτεϊνοσύνθεση	1043
Σύνθεση θυρεοειδών ορμονών	1043
Σύνθεση κατεχολαμινών	1043
Σύνθεση μελανίνης (Μελανινογένεση)	1045
Οξειδωτικός καταβολισμός Τυροσίνης	1046
<b>Συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού της Φαινυλαλανίνης και Τυροσίνης</b>	<b>1046</b>
Υπερφαινυλαλανιναιμίες	1049
Τυροσιναιμίες (Tyrosinosis)	1050
Αλκαπτονουρία	1050
Οφθαλμοδερματικός αλφισμός (ΟΔΑ, Oculocutaneous Albinism - OCA)	1051
<b>Βιολογικός ρόλος Φαινυλαλανίνης και Τυροσίνης</b>	<b>1051</b>
<b>Φαινυλαλανίνη, Τυροσίνη και Διατροφή</b>	<b>1054</b>
Διατροφικές πηγές Φαινυλαλανίνης και Τυροσίνης	1054
Συμπληρώματα διατροφής Φαινυλαλανίνης και Τυροσίνης	1055
Διατροφικές συστάσεις Φαινυλαλανίνης και Τυροσίνης	1055
<b>Φαινυλαλανίνη και Τυροσίνη στην κλινική πράξη</b>	<b>1055</b>
Φαινυλαλανίνη στην κλινική πράξη	1056
Κατάθλιψη	1056
Λεύκη	1057
Αναλγητική δράση	1058
Τυροσίνη στην κλινική πράξη	1058
Βελτίωση θερμορύθμισης στους ηλικιωμένους κατόπιν έκθεσης στο ψύχος	1058
Πρόληψη της βραχυπρόθεσμης διαταραχής της γνωστικής λειτουργίας σε νοητικά απαιτητικές καταστάσεις και σε καταστάσεις στρες	1059
<b>Ασφάλεια λήψης Φαινυλαλανίνης και Τυροσίνης</b>	<b>1059</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	1059
Ανεπιθύμητες ενέργειες Φαινυλαλανίνης	1059
Ανεπιθύμητες ενέργειες Τυροσίνης	1059
Αντενδείξεις	1059
Αντενδείξεις χορήγησης Φαινυλαλανίνης	1059
Αντενδείξεις χορήγησης Τυροσίνης	1059
Προφυλάξεις	1060
Προφυλάξεις χορήγησης Φαινυλαλανίνης	1060
Προφυλάξεις χορήγησης Τυροσίνης	1060
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	1060
Αλληλεπιδράσεις	1060
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις Φαινυλαλανίνης	1060
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις Τυροσίνης	1061
Αλληλεπιδράσεις Τυροσίνης με μικροθρεπτικά συστατικά	1061
<b>44. Αμινοξέα Διακλαδισμένης Αλύσου (Branched-Chain Amino Acids, BCAAs)</b>	<b>1065</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>1065</b>
<b>Μεταβολισμός των BCAAs</b>	<b>1065</b>
Η κατανομή των BCAAs στον ανθρώπινο οργανισμό	1066
Καταβολισμός των BCAAs	1066
Τρανσαμίνωση των BCAAs	1066
Οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση των α-κετοξέων διακλαδισμένης αλύσου	1067
Συσχέτιση του μεταβολισμού των BCAAs με την ινσουλίνη	1069



<b>Συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού των BCAAs</b>	<b>1070</b>
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού των BCAAs σε παθολογικές καταστάσεις</b>	<b>1070</b>
<b>Βιολογικός ρόλος BCAAs</b>	<b>1072</b>
Ρυθμιστική επίδραση των BCAAs επί του μεταβολισμού	1072
Ρυθμιστική επίδραση των BCAAs επί του μεταβολισμού των πρωτεϊνών	1072
Ρυθμιστική επίδραση των BCAAs επί του μεταβολισμού των λιπών και των υδατανθράκων	1073
Βιολογικές δράσεις των BCAAs που επάγονται μέσω σύνθεσης Αλανίνης και Γλουταμίνης	1073
Επίδραση των BCAAs στην λειτουργία του ανοσοποιητικού	1073
Επίδραση των BCAAs στην λειτουργία του ΚΝΣ	1073
Ανταγωνισμός με Αρωματικά Αμινοξέα	1073
Ρύθμιση μεταβολισμού γλουταμινικού	1074
Επίδραση των BCAAs στο έντερο	1076
<b>BCAAs και Διατροφή</b>	<b>1076</b>
Διατροφικές πηγές BCAAs	1076
Συμπληρώματα διατροφής BCAAs	1076
Διατροφικές συστάσεις BCAAs	1076
<b>BCAAs στην κλινική πράξη</b>	<b>1077</b>
Κίρρωση ήπατος	1077
Όψιμη δυσκινησία	1079
Μυϊκή ατροφία	1079
Υπερμεταβολικές καταστάσεις συνοδευόμενες από σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS)	1080
Τραυματική εγκεφαλική βλάβη	1082
Επιληψία	1082
BCAAs, κετογονική δίαιτα και επιληψία	1084
Φαιυλκετονουρία	1084
Διπολική διαταραχή (Μανία)	1086
<b>Χρήση των BCAAs στην αθλητική διατροφή</b>	<b>1086</b>
Μείωση της κόπωσης του αθλητή	1086
Αύξηση μυϊκής μάζας και μυϊκή ενδυνάμωση	1087
Βελτίωση του καθυστερημένου μυϊκού πόνου	1087
<b>Ασφάλεια λήψης BCAAs</b>	<b>1088</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	1088
Συσχέτιση BCAAs και πλάγιας μυατροφικής σκλήρυνσης (ALS)	1088
Αντενδείξεις	1088
Προφυλάξεις	1089
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	1089
Αλληλεπιδράσεις	1089
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	1089
Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά	1089
<b>45. Ιστιδίνη</b>	<b>1097</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>1097</b>
<b>Μεταβολισμός Ιστιδίνης</b>	<b>1097</b>
Δεξαμενή Ιστιδίνης	1097
Αναβολική χρήση Ιστιδίνης	1097
Σύνθεση πρωτεϊνών και πεπτιδίων πλούσια σε ιστιδίνη (HIS-Rich Proteins and Peptides)	1097
Σύνθεση διπεπτιδίων Ιστιδίνης (HIS-Containing Dipeptides (HIS-CD))	1098
Σύνθεση Ισταμίνης	1099
Καταβολισμός Ιστιδίνης	1102

Κύριο/μείζον καταβολικό μονοπάτι Ιστιδίνης (Major Pathway of HIS degradation)	1102
Δευτερεύον/έλασσον καταβολικό μονοπάτι Ιστιδίνης (Minor Pathway of HIS degradation)	1104
Λοιπά καταβολικά μονοπάτια Ιστιδίνης	1104
<b>Συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού της Ιστιδίνης</b>	<b>1104</b>
Ιστιδιναιμία	1104
Ουροκανική οξουρία	1104
Φορμαμινογλουταμινική οξουρία	1104
<b>Βιολογικός ρόλος Ιστιδίνης</b>	<b>1104</b>
Ρύθμιση pH	1104
Χηλίωση μεταλλικών ιόντων	1105
Αντιοξειδωτική δράση	1105
Πρωτεϊνοσύνθεση και σύνθεση διπεπτιδίων Ιστιδίνης	1105
Σύνθεση Ισταμίνης	1106
Σύνθεση μεταβολικών Ιστιδίνης	1106
<b>Ιστιδίνη και Διατροφή</b>	<b>1106</b>
Διατροφικές πηγές Ιστιδίνης	1106
Συμπληρώματα διατροφής Ιστιδίνης	1106
Διατροφικές συστάσεις Ιστιδίνης	1106
<b>Ιστιδίνη στην κλινική πράξη</b>	<b>1106</b>
Ατοπική δερματίτιδα	1106
Αύξηση της αποτελεσματικότητας της Μεθοτρεξάτης	1107
Μεταβολικό σύνδρομο	1108
Αναιμία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας	1109
Συγγενής ανεπάρκεια χαλκού (νόσος Menkes (MD) ή νόσος σγουρών μαλλιών (Kinky hair Disease)	1109
<b>Χρήση της Ιστιδίνης στην αθλητική διατροφή</b>	<b>1109</b>
Μείωση της κόπωσης του αθλητή	1109
<b>Ασφάλεια λήψης Ιστιδίνης</b>	<b>1110</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	1110
Αντενδείξεις	1110
Προφυλάξεις	1110
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	1110
Αλληλεπιδράσεις	1110
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	1110
Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά	1110
<b>46. Τρυπτοφάνη και 5-υδροξυτρυπτοφάνη (5-HTP)</b>	<b>1115</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>1115</b>
<b>Μεταβολισμός Τρυπτοφάνης</b>	<b>1115</b>
Μεταβολισμός Τρυπτοφάνης από το εντερικό μικροβίωμα	1115
Απορρόφηση Τρυπτοφάνης	1116
Συστηματική κυκλοφορία Τρυπτοφάνης	1116
Είσοδος Τρυπτοφάνης στο ΚΝΣ	1116
Μεταβολική τύχη Τρυπτοφάνης	1116
Πρωτεϊνοσύνθεση	1117
Μη πρωτεϊνογενετικά μεταβολικά μονοπάτια	1117
<b>Βιολογικός ρόλος Τρυπτοφάνης</b>	<b>1117</b>
Μεταβολίτες που προκύπτουν από το μονοπάτι της Κινουρενίνης (KYN)	1117
Κινουρενίνη	1119
Κινουρενικό οξύ (Kynurenic acid - KYNA)	1119
Κινολινικό οξύ (Quinolinic acid - QUIN)	1119

NAD (νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτιδίο) και NADP (φωσφορικό νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτιδίο)	1119
Λοιποί Μεταβολίτες Τρυπτοφάνης	1120
Σεροτονίνη (ή 5-υδροξυτρυπταμίνη (5-HT))	1120
Τρυπταμίνη	1121
Μελατονίνη	1121
Λοιποί μεταβολίτες	1121
<b>Τρυπτοφάνη και Διατροφή</b>	<b>1124</b>
Διατροφικές πηγές Τρυπτοφάνης	1124
Τρυπτοφάνη στα συμπληρώματα διατροφής	1124
Διατροφικές συστάσεις Τρυπτοφάνης	1124
<b>Τρυπτοφάνη και σεροτονινεργική λειτουργία στο ΚΝΣ</b>	<b>1124</b>
Πειραματικές μέθοδοι τροποποίησης του μεταβολισμού της Τρυπτοφάνης στο ΚΝΣ:	
οξεία εξάντληση Τρυπτοφάνης και φόρτιση Τρυπτοφάνης	1124
Οξεία εξάντληση Τρυπτοφάνης και επηρεασμός φυσιολογικών λειτουργιών	1126
Εξάντληση Τρυπτοφάνης και διάθεση	1126
Εξάντληση Τρυπτοφάνης, γνωστική λειτουργία και μνήμη	1127
Εξάντληση Τρυπτοφάνης και συμπεριφορά	1128
<b>Τρυπτοφάνη στην κλινική πράξη</b>	<b>1128</b>
Κατάθλιψη και λοιπές διαταραχές του συναισθήματος	1128
Διαταραχές του ύπνου	1129
Λοιπές χρήσεις	1129
<b>5-HTP στην κλινική πράξη</b>	<b>1129</b>
Κατάθλιψη	1129
Αγχώδεις διαταραχές	1131
Ημικρανία	1131
Διαταραχές ύπνου	1131
Λοιπές χρήσεις	1131
<b>Ασφάλεια λήψης Τρυπτοφάνης και 5-HTP</b>	<b>1132</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	1132
Συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες	1132
Συσχέτιση της Τρυπτοφάνης και της 5-HTP με το σύνδρομο πωσινοφιλίας-μυαλγίας (Eosinophilia-myalgia syndrome (EMS))	1132
Σύνδρομο σεροτονίνης	1133
Αντενδείξεις	1133
Προφυλάξεις	1133
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	1133
Αλληλεπιδράσεις	1133
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	1133
Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά	1134
<b>47. Ταυρίνη</b>	<b>1141</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>1141</b>
<b>Μεταβολισμός Ταυρίνης</b>	<b>1141</b>
Ενδογενής βιοσύνθεση Ταυρίνης	1141
Εξωγενώς προσλαμβανόμενη Ταυρίνη	1143
Διατροφικές πηγές	1143
Βρεφικές φόρμουλες διατροφής και διαλύματα ολικής παρεντερικής σίτισης	1144
Συμπληρώματα διατροφής Ταυρίνης	1144
Απορρόφηση Ταυρίνης	1144

Συστηματική κυκλοφορία και ιστική πρόσληψη Ταυρίνης	1144
Ιστική κατανομή Ταυρίνης	1145
Ρύθμιση της ομοιοστασίας και απέκκρισης της Ταυρίνης	1145
<b>Βιολογικός ρόλος Ταυρίνης</b>	<b>1146</b>
Σύζευξη χολικών οξέων	1146
Ωσμορύθμιση	1146
Ρύθμιση της ενδοκυττάριας ομοιοστασίας του ασβεστίου	1148
Αντιοξειδωτική δράση	1148
Ρυθμιστική επίδραση επί της ομοιόστασης του πρωτεώματος (κυτταρική πρωτεόσταση)	1149
Ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης	1149
Ρύθμιση μεταβολισμού	1149
<b>Ανεπάρκεια Ταυρίνης</b>	<b>1149</b>
<b>Ταυρίνη στην κλινική πράξη</b>	<b>1150</b>
Νευρολογικά νοσήματα	1150
Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	1151
Νόσος Parkinson	1151
Επιληψία	1151
Ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της ηλεκτρικής ημιαλδεΐδης (SSADH)	1152
Εκφύλιση αμφιβληστροειδούς	1152
Καρδιαγγειακά Νοσήματα	1152
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	1152
Αρτηριακή υπέρταση	1153
Αθηροσκλήρυνση	1153
Βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης μυοκαρδίου	1154
Αρρυθμίες	1154
Σύνδρομο MELAS	1154
Σακχαρώδης διαβήτης	1155
Φλεγμονώδεις παθήσεις	1155
Ηπατικές νόσοι	1156
Μυϊκή δυστροφία Duchenne (DMD)	1157
Μυοτονικά σύνδρομα	1157
Βελτίωση αθλητικής απόδοσης	1157
<b>Ασφάλεια λήψης Ταυρίνης</b>	<b>1157</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	1157
Αντενδείξεις	1157
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	1157
Αλληλεπιδράσεις	1158
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	1158
Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά	1158
<b>48. Ορνιθίνη</b>	<b>1165</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>1165</b>
<b>Μεταβολισμός Ορνιθίνης</b>	<b>1165</b>
Ενδογενής βιοσύνθεση Ορνιθίνης	1165
Βιοσύνθεση Ορνιθίνης από Αργινίνη	1165
Βιοσύνθεση της κρεατίνης	1165
Εξωγενώς προσλαμβανόμενη Ορνιθίνη	1165
Διατροφικές πηγές Ορνιθίνης	1165
Συμπληρώματα διατροφής Ορνιθίνης	1165

Απορρόφηση και συστηματική κυκλοφορία Ορνιθίνης	1165
Μεταβολική τύχη Ορνιθίνης	1167
<b>Συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού της Ορνιθίνης</b>	<b>1167</b>
Γυρεοειδής ατροφία του χοριοειδούς και του αμφιβληστροειδούς (Gyrate Atrophy of the choroid and retina-HOGA)	1167
Σύνδρομο υπερορνιθιναιμίας–υπεραμμωνιαϊμίας–ομοκυτρουλινουρίας (HHH/Hyperornithinemia, Hyperammonemia, Homocitrullinuria)	1167
Ανεπάρκεια της τρανσκαρβαμυλάσης της ορνιθίνης (OTC deficiency)	1168
<b>Βιολογικός ρόλος Ορνιθίνης</b>	<b>1169</b>
<b>Ορνιθίνη στην κλινική πράξη</b>	<b>1169</b>
Μείωση της κόπωσης του αθλητή	1169
Βελτίωση της ποιότητας και αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με κόπωση διαταραχών του ύπνου	1169
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	1170
<b>Ασφάλεια λήψης Ορνιθίνης</b>	<b>1170</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	1170
Ορνιθίνη και εκφύλιση αμφιβληστροειδούς	1170
Αντενδείξεις	1170
Προφυλάξεις	1170
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	1171
Αλληλεπιδράσεις	1171
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	1171
Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά	1171
<b>49. Θεανίνη</b>	<b>1173</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>1173</b>
<b>Μεταβολισμός Θεανίνης</b>	<b>1173</b>
Απορρόφηση Θεανίνης	1173
Συστηματική κυκλοφορία Θεανίνης και είσοδος στο ΚΝΣ	1173
Καταβολισμός και απέκκριση Θεανίνης	1173
<b>Βιολογικός ρόλος Θεανίνης</b>	<b>1174</b>
Θεανίνη και ΚΝΣ	1174
Ρυθμιστική επίδραση επί των νευροδιαβιβαστών στο ΚΝΣ	1174
Αύξηση των α-εγκεφαλικών κυμάτων	1174
Ανοσοτροποποιητική δράση Θεανίνης	1177
Αγγειοδιασταλτική δράση Θεανίνης	1177
<b>Θεανίνη και διατροφή</b>	<b>1178</b>
Διατροφικές πηγές Θεανίνης	1178
Συμπληρώματα διατροφής Θεανίνης	1178
<b>Θεανίνη στην κλινική πράξη</b>	<b>1178</b>
Τροποποίηση της αντίδρασης στο stress (Stress response) και βελτίωση των επιπέδων άγχους	1178
Ενίσχυση γνωστικών λειτουργιών (ενεργός μνήμη, εστιασμένη προσοχή και λήψη αποφάσεων)	1179
Ανοσοενίσχυση	1179
Καρκίνος	1180
Πιθανές μελλοντικές κλινικές χρήσεις	1180
<b>Ασφάλεια λήψης Θεανίνης</b>	<b>1180</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	1180
Αντενδείξεις	1180
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	1180
Αλληλεπιδράσεις	1180
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	1180

Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά	1181
<b>Ειδικά Nutraceuticals</b>	<b>1185</b>
<b>50. Λιποϊκό οξύ</b>	<b>1187</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>1187</b>
<b>Μεταβολισμός Λιποϊκού οξέος</b>	<b>1187</b>
Ενδογενής βιοσύνθεση Λιποϊκού οξέος	1187
Εξωγενώς προσλαμβανόμενο Λιποϊκό οξύ	1190
Διατροφικές πηγές Λιποϊκού οξέος	1190
Συμπληρώματα διατροφής Λιποϊκού οξέος	1190
Απορρόφηση Λιποϊκού οξέος	1190
Συστηματική κυκλοφορία Λιποϊκού οξέος	1191
Ιστική πρόσληψη, καταβολισμός και απέκκριση του Λιποϊκού οξέος	1191
<b>Βιολογικός ρόλος Λιποϊκού οξέος</b>	<b>1191</b>
Βιολογικός ρόλος του Λιποϊκού οξέος που βρίσκεται συνδεδεμένο με πρωτεΐνες	1191
Το σύστημα διάσπασης της γλυκίνης	1193
Τα 4 συμπλέγματα της αφυδρογονάσης του α-κετοξέος	1193
Βιολογικός ρόλος ελεύθερου Λιποϊκού οξέος	1193
Αντιοξειδωτική δράση	1194
Ρυθμιστική επίδραση επί της κυτταρικής πρόσληψης γλυκόζης	1196
Ρυθμιστική επίδραση επί άλλων σηματοδοτικών μονοπατιών	1196
<b>Ανεπάρκεια Λιποϊκού οξέος (Lipoic acid deficiency)</b>	<b>1197</b>
<b>Λιποϊκό οξύ στην κλινική πράξη</b>	<b>1198</b>
Σακχαρώδης διαβήτης	1198
Ρύθμιση επιπέδων σακχάρου	1198
Βελτίωση ενδοθηλιακής λειτουργίας	1198
Διαβητική νευροπάθεια	1198
Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια	1201
Ριζοπάθειες/ριζίτιδες και συμπιεστικές νευροπάθειες	1201
Αυχενική ριζοπάθεια	1202
Οσφυϊκή ριζοπάθεια	1202
Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα	1202
Πολλαπλή σκλήρυνση	1202
Νόσος Alzheimer και λοιπές μορφές άνοιας	1202
Παχυσαρκία	1203
<b>Ασφάλεια λήψης Λιποϊκού οξέος</b>	<b>1204</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	1204
Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες	1204
Σύνδρομο αυτοανοσίας ινσουλίνης (Insulin Autoimmune Syndrome (IAS) - Hirata Disease)	1204
Τοξικότητα	1204
Προφυλάξεις	1204
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	1204
Αλληλεπιδράσεις	1204
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	1204
Αλληλεπιδράσεις με μικρο- και μακροθρεπτικά συστατικά	1205
<b>51. Ουμπικινόνη (Συνένζυμο Q<sub>10</sub> - Coenzyme Q<sub>10</sub> ή CoQ<sub>10</sub>)</b>	<b>1211</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>1211</b>
<b>Μεταβολισμός CoQ<sub>10</sub></b>	<b>1211</b>

Ενδογενής βιοσύνθεση CoQ <sub>10</sub>	1211
Εξωγενώς προσλαμβανόμενο CoQ <sub>10</sub>	1212
Διατροφικές πηγές CoQ <sub>10</sub>	1212
Συμπληρώματα διατροφής CoQ <sub>10</sub>	1212
Απορρόφηση CoQ <sub>10</sub>	1214
Συστηματική κυκλοφορία CoQ <sub>10</sub>	1214
Ιστική πρόσληψη του CoQ <sub>10</sub>	1215
Ιστική κατανομή του CoQ <sub>10</sub>	1215
Καταβολισμός και απέκκριση του CoQ <sub>10</sub>	1216
<b>Βιολογικός ρόλος CoQ<sub>10</sub></b>	<b>1216</b>
Παραγωγή ATP	1216
Λυσοσωμική λειτουργία	1216
Σύνθεση Πυριμιδινών	1218
Αντιοξειδωτική λειτουργία	1218
<b>Ανεπάρκεια CoQ<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub> deficiency)</b>	<b>1219</b>
Συγγενής ανεπάρκεια CoQ <sub>10</sub>	1219
Πρωτοπαθής ανεπάρκεια CoQ <sub>10</sub>	1220
Δευτεροπαθής ανεπάρκεια CoQ <sub>10</sub>	1220
Επίκτητος ανεπάρκεια CoQ <sub>10</sub>	1220
<b>CoQ<sub>10</sub> στην κλινική πράξη</b>	<b>1220</b>
Καρδιαγγειακά νοσήματα	1220
Τροποποίηση παραγόντων και δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου	1220
Αθρωμάτωση	1221
Στηθάγχη	1221
Καρδιακή ανεπάρκεια	1221
Σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης μυοκαρδίου	1222
Νευροεκφυλιστικά Νοσήματα	1222
Νόσος Parkinson	1222
Νόσος Huntington	1223
Αταξία του Friedreich's	1223
Συγγενής Ανεπάρκεια CoQ <sub>10</sub>	1223
Πρωτοπαθής ανεπάρκεια CoQ <sub>10</sub>	1223
Δευτεροπαθής ανεπάρκεια CoQ <sub>10</sub>	1223
Μυοπάθεια από στατίνες (Statin Induced Myopathy)	1224
Γυναικεία υπογονιμότητα	1227
Ενίσχυση αθλητικής απόδοσης	1228
Πρόληψη καρδιοτοξικότητας από ανθρακυκλίνες	1229
<b>Ασφάλεια λήψης CoQ<sub>10</sub></b>	<b>1230</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	1230
Τοξικότητα	1230
Προφυλάξεις	1231
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	1231
Αλληλεπιδράσεις	1231
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	1231
Αλληλεπιδράσεις με μικρο- και μακροθρεπτικά συστατικά	1231
<b>52. Φλαβονοειδή</b>	<b>1239</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>1239</b>
<b>Χημική δομή Φλαβονοειδών</b>	<b>1239</b>
<b>Ταξινόμηση Φλαβονοειδών</b>	<b>1240</b>

Ισοφλαβόνες	1240
Φλαβόνες	1240
Φλαβονόλες	1242
Φλαβανόνες	1242
Φλαβανόλες (Flavan-3-ols)	1243
Ανθοκυανιδίνες	1244
<b>Μεταβολισμός Φλαβονοειδών</b>	<b>1244</b>
Απορρόφηση Φλαβονοειδών	1246
Μετα-απορροφητικός μεταβολισμός Φλαβονοειδών	1247
Συστηματική κυκλοφορία Φλαβονοειδών	1247
Απέκκριση Φλαβονοειδών	1247
<b>Βιολογικός ρόλος Φλαβονοειδών</b>	<b>1247</b>
Αντιοξειδωτική δράση	1247
Άμεση αντιοξειδωτική δράση	1249
Έμμεση αντιοξειδωτική δράση	1249
Επίδραση επί ενδοκυττάρων σηματοδοτικών μονοπατιών	1249
<b>Φλαβονοειδή και διατροφή</b>	<b>1250</b>
Διατροφικές πηγές Φλαβονοειδών	1250
Συμπληρώματα διατροφής Φλαβονοειδών	1252
Συμπληρώματα διατροφής με Ισοφλαβόνες	1252
Συμπληρώματα διατροφής με Φλαβόνες	1252
Συμπληρώματα διατροφής με Φλαβονόλες	1252
Συμπληρώματα διατροφής με Φλαβανόνες	1252
Συμπληρώματα διατροφής με Φλαβανόλες (Flavan-3-ols)	1252
Συμπληρώματα διατροφής με Ανθοκυανιδίνες	1254
<b>Φλαβονοειδή στην κλινική πράξη</b>	<b>1255</b>
Φλαβονοειδή και καρδιαγγειακή νόσος	1255
Το «Γαλλικό παράδοξο»	1255
Καρδιοπροστατευτικοί μηχανισμοί Φλαβονοειδών	1255
Τροποποίηση παραγόντων και δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου	1256
Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου	1257
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II	1257
Πρόληψη σακχαρώδους διαβήτη τύπου II	1257
Φλαβονοειδή και γλυκαιμικός έλεγχος	1258
Πρόληψη καρκίνου	1258
Ισοφλαβόνες και καρκίνος μαστού	1259
Ισοφλαβόνες και καρκίνος ενδομητρίου	1259
Ισοφλαβόνες και καρκίνος προστάτη	1259
Πρόληψη έκπτωσης γνωστικών λειτουργιών	1260
Αιμορροϊδοπάθεια	1260
Χρόνια φλεβική ανεπάρκεια	1261
<b>Κλινικές εφαρμογές συγκεκριμένων Φλαβονοειδών</b>	<b>1262</b>
Κερσετίνη και τροποποίηση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής	1262
Ρουτίνη και νόσος του Shamberg	1262
Προανθοκυανιδίνες και επανειλημμένες ουρολοιμώξεις	1262
Ισοφλαβόνες σόγιας και αγγειοκινητικά συμπτώματα εμμηνόπαυσης	1263
Κατεχίνες πράσινου τσαγιού και απώλεια βάρους	1265
<b>Ασφάλεια λήψης Φλαβονοειδών</b>	<b>1267</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	1267
Ανεπιθύμητες ενέργειες από διατροφική πρόσληψη Φλαβονοειδών	1267



Ανεπιθύμητες ενέργειες σε πρόσληψη Φλαβονοειδών από συμπληρώματα διατροφής	1267
Προφυλάξεις	1270
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	1270
Αλληλεπιδράσεις	1270
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	1270
Αλληλεπιδράσεις Φλαβονοειδών με μικρο- και μακροθρεπτικά συστατικά	1272
<b>53. Φυτοστερόλες</b>	<b>1287</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>1287</b>
<b>Χημική δομή Φυτοστερολών</b>	<b>1287</b>
<b>Μεταβολισμός Φυτοστερολών</b>	<b>1288</b>
Απορρόφηση και εντεροπατικός κύκλος Φυτοστερολών	1288
Συστηματική κυκλοφορία Φυτοστερολών	1289
<b>Συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού των Φυτοστερολών (Σιτοστερολαιμία)</b>	<b>1289</b>
<b>Βιολογικές δράσεις Φυτοστερολών</b>	<b>1289</b>
Υποχοληστερολαιμική δράση	1289
Βιολογικές δράσεις που δεν σχετίζονται με την υποχοληστερολαιμική επίδραση	1291
<b>Φυτοστερόλες και Διατροφή</b>	<b>1291</b>
Διατροφικές πηγές Φυτοστερολών	1291
Φυτοστερόλες σε εμπλουτισμένα τρόφιμα	1292
Συμπληρώματα διατροφής Φυτοστερολών	1293
<b>Φυτοστερόλες στην κλινική πράξη</b>	<b>1293</b>
Υπολιπιδαιμική δράση	1293
Χαρακτηριστικά υποχοληστερολαιμικής δράσης Φυτοστερολών	1293
Συχορήγηση Φυτοστερολών με υπολιπιδαιμική φαρμακολογική αγωγή	1293
Παράγοντες που επηρεάζουν την υποχοληστερολαιμική δράση των Φυτοστερολών	1294
Επίδραση Φυτοστερολών επί των λοιπών λιπιδίων	1294
Υπολιπιδαιμική δράση Φυτοστερολών και μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου	1295
Καλοήθης υπερπλασία προστάτη	1296
Φυτοστερόλες και πρόληψη καρκίνου	1296
<b>Ασφάλεια λήψης Φυτοστερολών</b>	<b>1296</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	1296
Φυτοστερόλες και διαταραχή του status των λιποδιαλυτών βιταμινών	1296
Φυτοστερόλες και διαταραχή απορρόφησης των καροτενοειδών	1297
Φυτοστερόλες και αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου	1297
Φυτοστερόλες και αύξηση του κινδύνου αιμόλυσης	1297
Αντενδείξεις	1298
Προφυλάξεις	1298
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	1298
Αλληλεπιδράσεις	1298
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	1298
Αλληλεπιδράσεις με μικρο- και μακροθρεπτικά συστατικά	1298
<b>54. β-Γλυκάνες</b>	<b>1303</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>1303</b>
<b>Μοριακή δομή των β-Γλυκανών</b>	<b>1303</b>
<b>Ταξινόμηση των β-Γλυκανών</b>	<b>1304</b>
β-Γλυκάνες των δημητριακών (1,3/1,4 β-γλυκάνες)	1307
β-Γλυκάνες που προέρχονται από υπόλοιπες πηγές	1307
<b>Βιολογικές δράσεις των β-Γλυκανών</b>	<b>1309</b>

Συσχέτιση των δομικών χαρακτηριστικών με τη βιοδραστικότητα των β-Γλυκανών (structure-activity relationship)	1309
Συσχέτιση της προέλευσης με τη βιοδραστικότητα των β-Γλυκανών	1309
Βιολογικές δράσεις των β-Γλυκανών των δημητριακών (1,3/1,4 β γλυκάνες)	1309
Υποχοληστερολαιμική δράση	1309
Μείωση της μεταγευματικής γλυκαιμικής απόκρισης	1314
Πρεβιοτική δράση	1315
Περιορισμοί στην αξιολόγηση των ερευνητικών δεδομένων	1316
Βιολογικές δράσεις των β-Γλυκανών των ζυμών και των μυκήτων (1,3/1,6 β γλυκάνες)	1316
Μηχανισμοί ενίσχυσης της έμφυτης ανοσολογικής απόκρισης	1316
Τροποποιητική δράση επί της επίκτητης ανοσολογικής απόκρισης	1320
Κλινικές εφαρμογές των ανοσοτροποποιητικών ιδιοτήτων των 1,3/1,6 β-γλυκανών	1321
<b>Ασφάλεια λήψης β-Γλυκανών</b>	<b>1325</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	1325
Προφυλάξεις	1325
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	1326
Αλληλεπιδράσεις	1326
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	1326
Αλληλεπιδράσεις με μικρο- και μακροθρεπτικά συστατικά	1326
<b>55. Γλυκοζαμίνη</b>	<b>1335</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>1335</b>
<b>Βιολογικός ρόλος της Γλυκοζαμίνης</b>	<b>1335</b>
Γλυκοζαμινογλυκάνες (GAG`s)	1335
Ταξινόμηση και χημική δομή Γλυκοζαμινογλυκανών	1335
Σύνθεση Γλυκοζαμινογλυκανών	1336
Βιολογικός ρόλος Γλυκοζαμινογλυκανών	1336
Πρωτεογλυκάνες (PG`s)	1337
Δομή και ταξινόμηση Πρωτεογλυκανών	1337
Βιολογικός ρόλος Πρωτεογλυκανών	1338
<b>Γλυκοζαμίνη στα συμπληρώματα διατροφής</b>	<b>1338</b>
Μορφές Γλυκοζαμίνης στα συμπληρώματα διατροφής	1338
Θειική Γλυκοζαμίνη	1338
Υδροχλωρική Γλυκοζαμίνη	1340
<b>Φαρμακοκινητική Γλυκοζαμίνης</b>	<b>1340</b>
Απορρόφηση Γλυκοζαμίνης	1340
Συστηματική κυκλοφορία και ιστική κατανομή της Γλυκοζαμίνης	1340
Απέκκριση της Γλυκοζαμίνης	1341
<b>Γλυκοζαμίνη στην κλινική πράξη</b>	<b>1341</b>
Εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα	1341
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	1342
Πρόληψη των κακώσεων του αρθρικού χόνδρου στους αθλητές	1342
Νόσος Kashin-Beck (KBD)	1343
<b>Γλυκοζαμίνη και μείωση της θνησιμότητας</b>	<b>1343</b>
<b>Ασφάλεια λήψης Γλυκοζαμίνης</b>	<b>1343</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	1343
Αντενδείξεις	1343
Προφυλάξεις	1343
Ιστορικό αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα οστρακοειδή	1343
Μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδης διαβήτης	1344

Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	1345
Αλληλεπιδράσεις	1345
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	1345
Αλληλεπιδράσεις με μικρο- και μακροθρεπτικά συστατικά	1345
<b>56. Βρομελαΐνη</b>	<b>1351</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>1351</b>
<b>Φυσικοχημικά χαρακτηριστικά Βρομελαΐνης</b>	<b>1351</b>
<b>Βρομελαΐνη στα συμπληρώματα διατροφής</b>	<b>1351</b>
<b>Μεταβολισμός Βρομελαΐνης</b>	<b>1352</b>
Απορρόφηση Βρομελαΐνης	1352
Συστηματική κυκλοφορία και ιστική κατανομή Βρομελαΐνης	1352
<b>Βιολογικές δράσεις Βρομελαΐνης</b>	<b>1352</b>
Μηχανισμοί δράσης της Βρομελαΐνης	1352
Πρωτεολυτική δράση Βρομελαΐνης	1352
Μη πρωτεολυτική δράση Βρομελαΐνης	1352
Τροποποιητική δράση επί της φλεγμονώδους και ανοσολογικής απόκρισης	1354
Αντικαρκινική δράση	1355
Αντιδιαρροϊκή δράση	1355
Ενίσχυση της δράσης των αντιβιοτικών	1355
<b>Βρομελαΐνη στην κλινική πράξη</b>	<b>1355</b>
Χρόνια λειχηνοειδής πιτυρίαση (Pityriasis Lichenoides Chronica -PLC)	1355
Εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα και ρευματοειδής αρθρίτιδα	1356
Χρήση ως πεπτικό ένζυμο	1356
Παραρινοκολπίτιδα	1356
<b>Ασφάλεια λήψης Βρομελαΐνης</b>	<b>1356</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	1356
Αντενδείξεις	1356
Προφυλάξεις	1356
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	1356
Αλληλεπιδράσεις	1357
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	1357
Αλληλεπιδράσεις με μικρο- και μακροθρεπτικά συστατικά	1357
<b>57. Παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο (PEA)</b>	<b>1361</b>
<b>Εισαγωγή</b>	<b>1361</b>
<b>Ενδογενής βιοσύνθεση Παλμιτοϋλαιθανολαμίδιου</b>	<b>1361</b>
<b>Εξωγενώς λαμβανόμενο Παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο</b>	<b>1362</b>
<b>Φαρμακοκινητική Παλμιτοϋλαιθανολαμίδιου</b>	<b>1362</b>
Απορρόφηση Παλμιτοϋλαιθανολαμίδιου	1362
Ιστική κατανομή του Παλμιτοϋλαιθανολαμίδιου	1363
Ενδοκυττάριας μεταβολισμός του Παλμιτοϋλαιθανολαμίδιου	1364
Απέκκριση του Παλμιτοϋλαιθανολαμίδιου	1365
<b>Βιολογική δράση του Παλμιτοϋλαιθανολαμίδιου</b>	<b>1365</b>
Άμεσοι μοριακοί στόχοι του Παλμιτοϋλαιθανολαμίδιου	1365
PPAR- $\alpha$	1365
GPR55	1367
Έμμεσοι μοριακοί στόχοι του Παλμιτοϋλαιθανολαμίδιου	1368
CB <sub>1</sub> και CB <sub>2</sub> υποδοχείς	1368
Παροδικός υποδοχέας βανιλλοειδών τύπου 1-TRPV1	1368
<b>Παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο στην κλινική πράξη</b>	<b>1369</b>

Αναλγησία	1369
Λοιπές χρήσεις	1370
<b>Ασφάλεια λήψης Παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου</b>	<b>1371</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες	1371
Προφυλάξεις	1371
Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία	1371
Αλληλεπιδράσεις	1371
<b>Index</b>	<b>1377</b>



Γενικό μέρος  
Εισαγωγή στα Nutraceuticals



# Εισαγωγή στα Nutraceuticals

## Εισαγωγή/Ορισμός

Τα «nutraceuticals» (ελλ. μετάφραση: τροφοφάρμακα) αποτελούν μια καινοφανή ορολογία, η οποία εισήχθη στη βιβλιογραφία το 1989 από τον Dr. Stephen DeFelice<sup>(1,2)</sup>. Ετυμολογικά προκύπτει από την σύνθεση των επιμέρους λέξεων «nutrition» και «pharmaceuticals», αντικατοπτρίζοντας τον ορισμό τους, ως «τροφίμων ή συστατικών τροφής (μεμονωμένα μικροθρεπτικά συστατικά, συμπληρώματα διατροφής, λειτουργικά τρόφιμα) τα οποία παρέχουν οφέλη για την υγεία, συμπεριλαμβανομένων της πρόληψης ή/και της θεραπείας νοσημάτων<sup>(3,4)</sup>».

Ένα nutraceutical μπορεί να είναι ένα τρόφιμο, πλούσιο σε βιοενεργά (βιοδραστικά) συστατικά (π.χ. σπιρουλίνα) ή ένα συγκεκριμένο βιοενεργό συστατικό του τροφίμου (π.χ. Ω3 λιπαρά οξέα, πολυφαινόλες). Ωστόσο με τον συγκεκριμένο όρο περιγράφεται μια μεγάλη ποικιλία προϊόντων της βιομηχανίας της διατροφής τροφίμων, όπως τα τρόφιμα ειδικής διατροφής, τα συμπληρώματα διατροφής, τα εμπλουτισμένα τρόφιμα, τα ενισχυμένα τρόφιμα, τα βότανα και τα γενετικά τροποποιημένα τρόφιμα, δημιουργώντας σημαντική βιβλιογραφική σύγχυση. Στο παρόν σύγγραμμα ο όρος χρησιμοποιείται ως συνώνυμος των βιοενεργών συστατικών διατροφικής προελεύσεως τα οποία χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένες βιολογικές δράσεις.

Κοινό χαρακτηριστικό των nutraceuticals είναι η ιδιότητα τους να παρέχουν οφέλη για την υγεία, τα οποία υπερβαίνουν των θρεπτικών ιδιοτήτων τους, επηρεάζοντας μηχανισμούς που εμπλέκονται σε πολλαπλά βιολογικά μονοπάτια (π.χ. τροποποίηση ανοσιακής και φλεγμονώδους απόκρισης, ρύθμιση κυτταρικής διαφοροποίησης και απόπτωσης κλπ). Με τον τρόπο αυτό δύναται να επηρεάσουν τόσο φυσιολογικές βιολογικές λειτουργίες (όπως την γήρανση), όσο και την πιθανότη-

τα εμφάνισης, την θεραπεία και την πρόγνωση μιας ευρείας γκάμας νοσημάτων (όπως ο διαβήτης, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η αθηροσκλήρυνση, τα νευρολογικά νοσήματα και ο καρκίνος)<sup>(5-9)</sup> (**Εικόνα 1**).

Οι δυνητικά θεραπευτικές χρήσεις, σε συνδυασμό με το εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας και το αυξανόμενο ενδιαφέρον των καταναλωτών κατέστησαν την βιομηχανία των nutraceuticals, ως μια εκ των ταχύτερα αναπτυσσόμενων βιομηχανιών παγκοσμίως. Συγκεκριμένα το μέγεθος της παγκόσμιας αγοράς το 2017 κυμαίνονταν στα 379 δισεκατομμύρια δολάρια και αναμένεται να αυξηθεί στα 734 δισεκατομμύρια δολάρια έως το 2026.

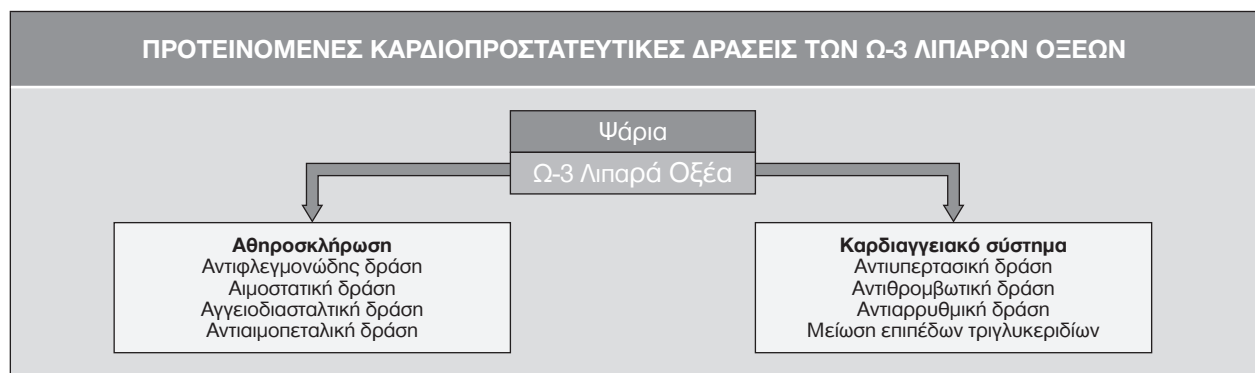
## Ταξινόμηση των Nutraceuticals

Στη βιβλιογραφία ανευρίσκονται αρκετά συστήματα ταξινόμησης των nutraceuticals, αναλόγως προελεύσεως, χημικής δομής, τρόπου παρασκευής κλπ. Ο τρόπος ταξινόμησης που χρησιμοποιείται συνήθως περιλαμβάνει τον διαχωρισμό τους αναλόγως του εάν η διατροφική τους πηγή είναι φυσική (Παραδοσιακά ή φυσικά nutraceuticals - Traditional / Natural Nutraceuticals) ή έχει υποστεί επεξεργασία (Μη παραδοσιακά ή τεχνητά nutraceuticals - Non Traditional/ Artificial Nutraceuticals) (**Εικόνα 2**).

## Παραδοσιακά ή φυσικά Nutraceuticals (Traditional / Natural Nutraceuticals)

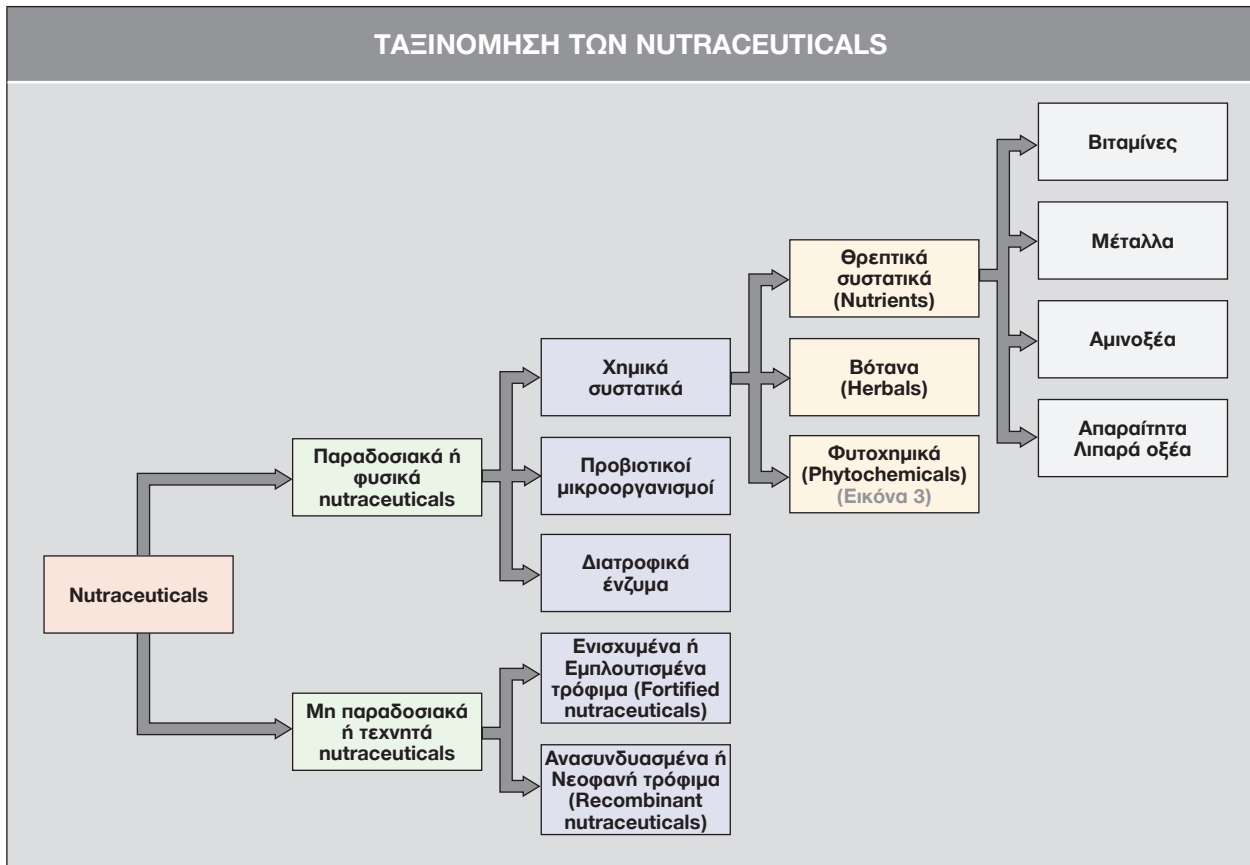
Τα παραδοσιακά ή φυσικά nutraceuticals ανευρίσκονται φυσιολογικά σε πληθώρα διατροφικών πηγών. Διακρίνονται περαιτέρω σε:

- Χημικά συστατικά (Μικροθρεπτικά συστατικά, Βότανα και Φυτοχημικά)
- Προβιοτικούς μικροοργανισμούς



**Εικόνα 1:** Προτεινόμενες βιολογικές δράσεις των Ω-3 Λιπαρών Οξέων, οι οποίες εμπλέκονται στην υγεία του καρδιαγγειακού συστήματος.





Εικόνα 2: Ταξινόμηση των Nutraceuticals αναλόγως πηγής προέλευσης.

- Διατροφικά ένζυμα

Στην κατηγορία των παραδοσιακών nutraceuticals ταξινομούνται τα συμπληρώματα διατροφής, παρά το γεγονός ότι αποτελούν προϊόντα βιομηχανικής επεξεργασίας.

### Χημικά συστατικά (Chemical Constituents)

**α) (Μίκρο-) Θρεπτικά συστατικά (Nutrients):** Στην υποκατηγορία αυτή υπάγονται οι βιταμίνες, τα μέταλλα, τα αμινοξέα και τα απαραίτητα λιπαρά οξέα, δηλαδή ουσίες με επιβεβαιωμένη θρεπτική επίδραση. Πέραν της θρεπτικής τους δράσης, εμπλέκονται σε πολλαπλές βιολογικές λειτουργίες και ομοιοστατικούς μηχανισμούς, συμβάλλοντας στην πρόληψη μιας ευρείας κατηγορίας νοσημάτων.

**β) Βότανα (Herbals):** Τα βότανα αποτελούν μέρος της διατροφικής κουλτούρας σε πολλές περιοχές παγκοσμίως. Πέραν της χρήσης τους στην διατροφή, πολλά βότανα αποτελούν μέρος παραδοσιακών ιατρικών πρακτικών, γεγονός που οφείλεται στην ύπαρξη χημικών ενώσεων με φαρμακολογικές ιδιότητες. Συγκεκριμένα κάθε βότανο οφείλει τη φαρμακευτική του δράση σε μια ή περισσότερες ομάδες χημικών ουσιών. Οι ουσίες

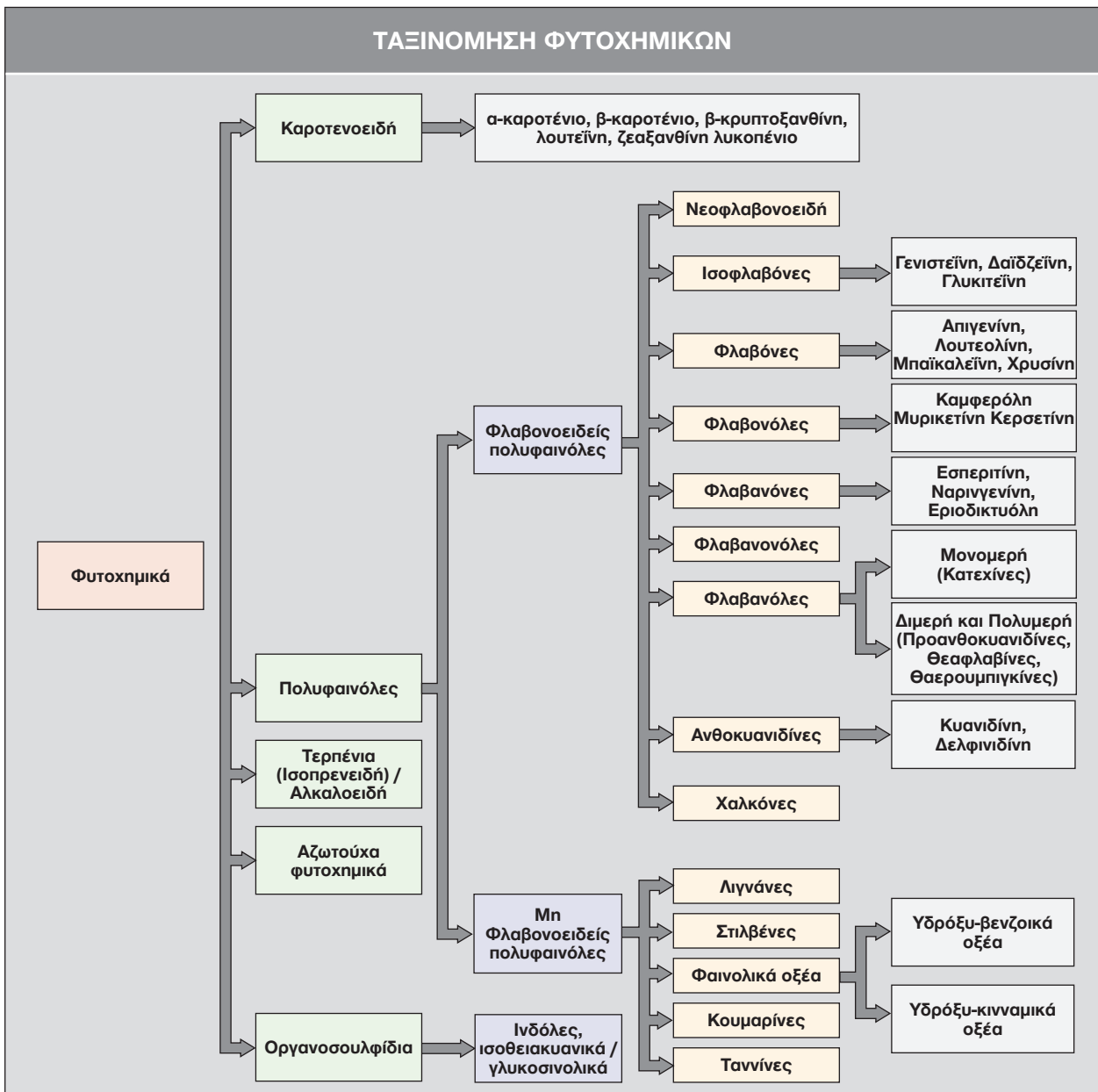
αυτές αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία συχνά με τον όρο «phytochemicals» (δηλαδή «φυτοχημικά ή φυτοχημική δραστική ουσία» - δείτε παρακάτω) και απαντώνται σε συγκεκριμένο τμήμα του φυτού (π.χ. το *Gingko biloba* έχει πάνω από 40 ενεργά συστατικά, όμως μόνο 2 από αυτά έχουν διαπιστωμένη φαρμακευτική δράση ως «φυτοχημικά», τα τερπενοειδή και τα φλαβονοειδή<sup>(10)</sup>.

Οι φυτοχημικά δραστικές ουσίες των βοτάνων βρίσκονται σε συγκεκριμένο τμήμα του φυτού (π.χ. στο *Gingko biloba* βρίσκονται στα φύλλα) και χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένες φαρμακολογικές σταθερές (π.χ. χρόνος ημίσειας ζωής). Εξυπακούεται ότι για την επίτευξη της επιθυμητής φαρμακολογικής δράσης απαιτείται η ύπαρξη συγκεκριμένης και ακριβώς καθοριζόμενης περιεκτικότητας φυτοχημικά δραστικής ουσίας<sup>(10)</sup>.

**γ) Φυτοχημικά (Phytochemicals):** Με την αυστηρή έννοια του όρου τα φυτοχημικά αποτελούν χημικές ουσίες που παράγονται από τα φυτά. Ωστόσο, ο όρος χρησιμοποιείται για να περιγράψει χημικές ουσίες φυτικής προελεύσεως, οι οποίες δεν αποτελούν απαραίτητα θρεπτικά συστατικά και επηρεάζουν την ανθρώπινη υγεία.

Αναλόγως της χημικής τους δομής τα φυτοχημικά διακρίνονται σε πολυφαινόλες (διακρίνονται περαιτέρω σε φλαβονοειδείς πολυφαινόλες (νεοφλαβονοειδή, ισοφλαβόνες, φλαβόνες, φλαβονόλες, φλαβανόνες, φλαβανονόλες, φλαβανόλες, ανθοκυανιδίνες και χαλκόνες) και μη φλαβονοειδείς πολυφαινόλες (λιγνάνες, σπιλβένες (όπως η ρεσβερατρόλη), φαινολικά οξέα, μη φαινολικοί μεταβολίτες κ.α.), σε αλκαλοειδή (τερπένια ή ισοπρενοειδή) (εδώ υπάγονται οι φυτοστερόλες), καροτενοειδή (α-καροτένιο, β-καροτένιο, β-κρυπτοξανθίνη, λουτεΐνη, ζεαξανθίνη, λυκοπένιο), οργανοσουλφίδια (ινδόλες, ισοθειακουανικά -γλυκοσινολικά) και αζωτούχα φυτοχημικά (Εικόνα 3) <sup>(11)</sup>.

Δίαιτες πλούσιες σε συγκεκριμένα φυτοχημικά έχουν συσχετιστεί με μειωμένη επίπτωση χρόνιων νοσημάτων, όπως τα καρδιαγγειακά και ο καρκίνος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το «γαλλικό παράδοξο», δηλαδή η απροσδόκτα μειωμένη επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων στον γαλλικό πληθυσμό, που συσχετίστηκε με τη συστηματική κατανάλωση κόκκινου κρασιού, και που αποδίδεται στις πολυφαινόλες (ρεσβερατρόλη και ανθοκυανιδίνες) που αυτό περιέχει <sup>(12)</sup>.



Εικόνα 3: Ταξινόμηση Φυτοχημικών.

### Προβιοτικοί Μικροοργανισμοί (Probiotic Microorganisms)

Η λέξη «προβιοτικό» είναι σύνθετη από το λατινικό «pro» που σημαίνει «υπέρ» και την ελληνική λέξη «βίος», ζωή. Σε ελεύθερη μετάφραση, λοιπόν, τα προβιοτικά είναι μικροοργανισμοί «υπέρ της ζωής».

Η ευεργετική επίδραση της εξωγενούς χορήγησης ζώντων μικροοργανισμών στον άνθρωπο, περιγράφηκε για πρώτη φορά στις αρχές του περασμένου αιώνα από τον Ρώσο ερευνητή Elie Metchnikof <sup>(13)</sup>. Ο Metchnikof υπέθεσε ότι η καλή υγεία και η μακροβιότητα των Βουλγάρων αγροτών οφειλόταν στη συχνή κατανάλωση στην κατανάλωση γαλακτοκομικών που είχαν υποστεί ζύμωση. Πιο συγκεκριμένα πρότεινε ότι η αντικατάσταση πρωτεολυτικών βακτηρίων -όπως τα Clostridium- από βακτήρια που παράγουν γαλακτικό οξύ (όπως τα γένη Lactobacillus και Bifidobacterium), θα είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της παραγωγής των τοξικών παραγώγων του μεταβολισμού των πρωτεϊνών (όπως οι φαινόλες, οι ινδόλες, και η αμμωνία), συμβάλλοντας στην μείωση της «εντερικής αυτό-τοξικότητας» (intestinal auto-intoxication). Για τον λόγο αυτό ανέπτυξε ένα ειδικό διαιτολόγιο με την προσθήκη γάλακτος που έχει υποστεί ζύμωση με ένα βακτήριο, το οποίο ονόμασε «Βουλγαρικό βάκιλο» <sup>(13)</sup>.

Ο όρος «προβιοτικό» εισήχθη στην βιβλιογραφία για πρώτη φορά το 1965 από τους Lilly και Stillwell για την

περιγραφή βακτηριακών παραγώγων, τα οποία εν αντιθέσει με τα αντιβιοτικά, διέγερναν την ανάπτυξη άλλων βακτηρίων. Το 1989 ο Fuller <sup>(14)</sup> εστίασε στην αναγκαιότητα της βιωσιμότητας των βακτηρίων και όρισε τα προβιοτικά ως «διατροφικά συμπληρώματα που αποτελούνται από ζώντα μη παθογόνα βακτήρια, τα οποία ασκούν ευεργετική επίδραση στον ξενιστή οργανισμό». Ο ορισμός αυτός τροποποιήθηκε ελαφρώς το 2001, από τον WHO, διευρυνόμενος στο να περιλαμβάνει και μη βακτηριακούς οργανισμούς (π.χ. ζυμομύκητες, όπως ο *Saccharomyces cerevisiae*).

Σύμφωνα λοιπόν με τον WHO, «τα προβιοτικά είναι ζώντες μικροοργανισμοί, οι οποίοι όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες ωφελούν την υγεία του ξενιστή, με το όφελος αυτό να είναι μεγαλύτερο της απλής θρεπτικής τους αξίας» <sup>(15)</sup>.

Για να χαρακτηριστεί ένας μικροοργανισμός ως προβιοτικό, πρέπει:

- να είναι ζωντανός,
- να είναι μέλος του μικροβιώματος,
- να έχει τη δυνατότητα να αποικίζει τον οργανισμό και να πολλαπλασιάζεται,
- και να ωφελεί αποδεδειγμένα την υγεία

Πηγές προβιοτικών μικροοργανισμών αναγράφονται στον **πίνακα 1**.

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ				
Γάλα	Γιαούρτι	Ζυμωμένα Τρόφιμα	Μητρικό γάλα	Φρούτα/Λαχανικά/Σπόροι
L. acidophilus L. lactis	L. delbrueckii subsp bulgaricus	L. casei L. cellobiosus L. curvatus L. fermentum L. helveticus L. farciminis	L. reuteri L. salivarius	L. brevis L. plantarum
	Bifido-bacterium adolescentis	B. thermophilum B. animalis	B. infantis B. longum B. breve B. lactis	
Propionobacterium freudenreichii	Streptococcus thermophilus	Enterococcus faecium Pediococcus acidilactici		Leuconstoc mesenteroides
				S. cerevisiae S. boulardii

Πίνακας 1: Διατροφικές πηγές επιλεγμένων προβιοτικών μικροοργανισμών.

Τα προβιοτικά διαθέτουν την ικανότητα να τροποποιούν το εντερικό μικροβίωμα κατόπιν της, από του στόματος, λήψης τους και, μέσω αυτής, να συμβάλλουν στην βελτίωση της ομοιοστασίας του γαστρεντερικού συστήματος (π.χ. βελτίωση πέψης, βελτίωση λειτουργικότητας γαστρεντερικού αυλού, πρόληψη και αντιμετώπιση διάρροιας εξ αντιβιοτικών).

Την τελευταία 20ετία η εισαγωγή τεχνολογιών ανάγνωσης της αλληλουχίας του DNA με ακόλουθη βιοπληροφορική επεξεργασία έχει καταστήσει δυνατό το λεπτομερή χαρακτηρισμό της μεγάλης βιοποικιλότητας της εντερικής μικροχλωρίδας, της σύστασής της, της σχέσης της με τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, αλλά και της εμπλοκής της σε παθολογικές καταστάσεις. Το γεγονός αυτό οδήγησε σε ένα μεγάλο αριθμό βιβλιογραφικών αναφορών, που συσχετίζουν την χορήγηση προβιοτικών με την τροποποίηση βιολογικών λειτουργιών που υπερβαίνουν την διατήρηση της ομοιοστασίας του γαστρεντερικού συστήματος και περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων την ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης<sup>(16,17)</sup>, του μεταβολισμού<sup>(18,19)</sup> και της λειτουργίας εγκέφαλο-εντερικού άξονα<sup>(20-22)</sup>.

### Διατροφικά ένζυμα (Nutraceutical Enzymes)

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται ένζυμα διατροφικής προελεύσεως (φυτικής, ζωικής ή μικροβιακής) (Πίνακας 2)

Ορισμένα διατροφικά ένζυμα παρουσιάζουν βιολογικές ιδιότητες που υπερβαίνουν την ενζυματική τους δράση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η βρομελαΐνη, οι βιολογικές ιδιότητες της οποίας διακρίνονται σε πρωτεολυτικές και μη πρωτεολυτικές, αναλόγως του μηχανισμού με τον οποίο επηρεάζουν τα βιολογικά συστήματα. Μάλιστα, οι μη πρωτεολυτικές ιδιότητες της εμπλέκονται στην πλειοψηφία των βιολογικών δράσεων της<sup>(23)</sup>. Συγκεκριμένα η βρομελαΐνη εισέρχεται αναλλοίωτη εντός του κυτταρικού περιβάλλοντος, επηρεάζοντας μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης (π.χ. το μονοπά-

τι του NF-κΒ<sup>(24)</sup>) και τροποποιώντας την έκφραση ενός μεγάλου αριθμού πρωτεϊνών οι οποίες εμπλέκονται σε πληθώρα φυσιολογικών και παθολογικών βιολογικών λειτουργιών, όπως η φλεγμονώδης και η ανοσολογική απόκριση, ο κυτταρικός κύκλος, η αγγειογένεση και η μετάσταση<sup>(25)</sup>.

### Μη παραδοσιακά ή τεχνητά Nutraceuticals (Non Traditional/ Artificial Nutraceuticals)

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει τρόφιμα που παρασκευάζονται με τη χρήση βιοτεχνολογίας, στόχος των οποίων είναι η ενίσχυση της ανθρώπινης υγείας. Διακρίνονται σε 2 επιμέρους υποκατηγορίες:

- Ενισχυμένα ή εμπλουτισμένα τρόφιμα (Fortified nutraceuticals)
- Ανασυνδυασμένα ή νεοφανή τρόφιμα (Recombinant nutraceuticals)

#### Ενισχυμένα ή εμπλουτισμένα τρόφιμα (Fortified nutraceuticals)

Ο εμπλουτισμός αποτελεί διαδικασία, κατά την οποία προστίθεται ένα βιοενεργό συστατικό το οποίο προϋπάρχει στο τρόφιμο, με σκοπό την αύξηση της συγκέντρωσης του και την ενίσχυση της θρεπτικής αξίας του (π.χ. προσθήκη φολικού οξέος ή βιταμίνης C σε χυμό πορτοκαλιού, προσθήκη χοληκαλιφερόλης στο γάλα)<sup>(26,27)</sup>. Αντίθετα η διαδικασία της ενίσχυσης περιλαμβάνει την προσθήκη ενός συστατικού το οποίο δεν ανευρίσκεται φυσικά στο τρόφιμο όπως: η προσθήκη στερολών σε μαργαρίνη, ασβεστίου σε χυμούς, βιταμίνης B12 σε δημητριακά κ.α.

Ο εμπλουτισμός στοχεύει μέσω της ενίσχυσης της θρεπτικής αξίας στην αντιμετώπιση διατροφικών ανεπάρκειών στον γενικό πληθυσμό ή σε μια πληθυσμιακή ομάδα (π.χ. χορτοφάγοι ή αυστηρώς χορτοφάγοι).

ΕΝΖΥΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΥΣΕΩΣ		
Μικροβιακής προελεύσεως	Φυτικής προελεύσεως	Ζωικής προελεύσεως
Ημικυτταρινάση	Ημικυτταρινάση	Θρυψίνη
Κατάλαση	Πηκτινάση	Χυμοθρυψίνη
Αμυλογλυκοσιδάση	α-Γαλακτοσιδάση	Πεψίνη
Γλυκοαμυλάση	β-αμυλάση	Λυσοζύμη
Κυτταρινάση	Βρομελαΐνη	α-Αμυλάση
Ιμβερτάση	Βιοδιαστάση	Λιπάση
Λακτάση-β-Γαλακτοσιδάση	Γλυκοαμυλάση	

Πίνακας 2: Ένζυμα διατροφικής προελεύσεως.

Η ενίσχυση σκοπεύει στην απόδοση επιπρόσθετων βιολογικών ιδιοτήτων στο τελικό διατροφικό προϊόν. παραδείγματι η προσθήκη ασβεστίου σε χυμό πορτοκαλιού έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση του γλυκαιμικού ελέγχου <sup>(28)</sup>, η προσθήκη συγκεκριμένων προβιοτικών στελεχών σε γιαούρτια συμβάλλουν στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του Συνδρόμου Ευερέθιστου Εντέρου, ενώ οι στερόλες στις εμπλουτισμένες μαργαρίνες συμβάλλουν στην αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας.

### Ανασυνδυασμένα ή νεοφανή τρόφιμα (Recombinant nutraceuticals)

Τα προϊόντα που εμπεριέχονται στην κατηγορία των νεοφανών τροφίμων προκύπτουν υστέρτα από γενετικές

τροποποιήσεις των καρπών καλλιέργειας και βασίζονται στην τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA.<sup>(27)</sup> Η χρήση ανασυνδυασμένου DNA έχει ως αποτέλεσμα την παρασκευή τροφίμων με συγκεκριμένη περιεκτικότητα σε βιοενεργά συστατικά που τα καθιστούν ωφέλιμα για την ανθρώπινη υγεία <sup>(29)</sup>.

Παράδειγμα ανασυνδυασμένου τροφίμου είναι το χρυσό ακτινίδιο (Gold kiwifruit), το οποίο περιέχει ένα ανασυνδυασμένο γονίδιο που αυξάνει τα επίπεδα ασκορβικού οξέος, καροτενοειδών και λουτεΐνης <sup>(30-32)</sup>. Τα νεοφανή τρόφιμα είναι σχετικά καινούργια στην αγορά, με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το αντίκτυπο της κατανάλωσης τους.

ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΩΝ NUTRACEUTICALS		
Είδος Καρκίνου	Μηχανισμός δράσης	Nutraceutical
Καρκίνος Προστάτη	Αντιυπερπλαστική δράση, αναστολή κυτταρικού κύκλου, αναστολή αγγειογένεσης και επαγωγή της απόπτωσης	Βιταμίνη D <sup>(33)</sup>
	Αντιυπερπλαστική και αντιοξειδωτική δράση, επαγωγή της απόπτωσης	Κατεχίνες <sup>(34,35)</sup>
Καρκίνος Παχέος Εντέρου	Αντιυπερπλαστική δράση, επαγωγή της απόπτωσης και αναστολή μετάστασης	Πολυφαινόλες <sup>(36,37)</sup>
	Αντιυπερπλαστική, αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδης δράση, επαγωγή της απόπτωσης	Τερπενοειδή <sup>(38,39)</sup>
	Επαγωγή αυτοφαγίας και απόπτωσης	Αλκαλοειδή <sup>(40,41,42)</sup>
	Επαγωγή υπομεθυλίωσης DNA και απόπτωσης, αντιυπερπλαστική δράση	Μικροθρεπτικά συστατικά <sup>(43,44)</sup>
Καρκίνος Μαστού	Αντιυπερπλαστική δράση, αναστολή αγγειογένεσης και επαγωγή της απόπτωσης	Αλισίνη σκόρδου <sup>(45,46,47)</sup>
	Αντιυπερπλαστική δράση και επαγωγή της απόπτωσης	Κουρκουμίνη <sup>(48)</sup>
	Αναστολή κυτταρικού κύκλου, επαγωγή της απόπτωσης και αναστολή μετάστασης	Βιταμίνη D <sup>(49,50)</sup>
Καρκίνος Στοματικής Κοιλότητας	Αντιοξειδωτική δράση	Δενδρολίβανο <sup>(44)</sup>
	Αντιυπερπλαστική δράση, αναστολή αγγειογένεσης και επαγωγή της απόπτωσης	Γερανιόλη <sup>(51)</sup>

Πίνακας 3: Αντικαρκινικές δράσεις επιλεγμένων Nutraceuticals.

## Βιολογικές δράσεις των Nutraceuticals

Τα nutraceuticals διαθέτουν ένα τεράστιο εύρος βιολογικών δράσεων, απόρροια της ιδιότητας τους να επηρεάζουν πολλαπλούς φυσιολογικούς ομοιοστατικούς μηχανισμούς. Οι βιολογικές δράσεις τους θα μπορούσαν να διαχωριστούν σε 2 μεγάλες κατηγορίες:

- 1. Μεταβολικές ή θρεπτικές δράσεις.** Στην κατηγορία αυτή υπάγονται βιολογικές δράσεις που προκύπτουν απόρροια της συμμετοχής των nutraceuticals σε αντιδράσεις μεταβολισμού (π.χ. μεταβολισμός υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπιδίων)
- 2. Μη μεταβολικές δράσεις.** Στην κατηγορία αυτή υπάγεται ένα μεγάλο εύρος φυσιολογικών λειτουργιών πέραν του μεταβολικών αντιδράσεων, όπως

είναι η ανοσολογική και φλεγμονώδης απόκριση, η λειτουργία των αντιοξειδωτικών συστημάτων, ο κυτταρικός κύκλος, η κυτταρική διαφοροποίηση, η απόπτωση κλπ.

Εξυπακούεται ότι η συγκεκριμένη ταξινόμηση δεν είναι απόλυτη, καθώς πολλές βιολογικές δράσεις προκύπτουν ως αποτέλεσμα συνεργικής επίδρασης των ανωτέρω μηχανισμών. Για παράδειγμα τα αμινοξέα συμβάλλουν στη σύνθεση και την μετα-μεταφραστική τροποποίηση των πρωτεϊνών, οι οποίες με την σειρά τους μπορεί να έχουν δομικό ή λειτουργικό ρόλο (ως μεταγραφικοί παράγοντες, ως υποδοχείς κυτταρικής επιφάνειας κλπ), επηρεάζοντας πολυάριθμες κυτταρικές λειτουργίες. Στους πίνακες 3,4,5,6 περιγράφονται ορισμένες επιλεγμένες βιολογικές δράσεις των nutraceuticals. Στο 2<sup>ο</sup> /ειδική ενότητα του βιβλίου, οι βιολογικές δράσεις του εκάστοτε nutraceutical παρουσιάζονται αναλυτικά.

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΩΝ NUTRACEUTICALS		
Nutraceutical	Μηχανισμός δράσης	Όφελος
<b>Ρεσβερατρόλη</b>	Μείωση της έκφρασης της iNOS και της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO) μείωση έκφρασης του TNF-α, της ιντερλευκίνης-1β (IL-1β) του NF-κΒ	Νευροπροστατευτική δράση <sup>(52)</sup>
<b>Κουρκουμίνη</b>	Μείωση του TNF-α, της IL-6, του COX-2, της 5-LOX και αύξηση της IL-10	Ρευματοειδής αρθρίτιδα <sup>(53)</sup> , Χρόνιος κνησμός <sup>(54)</sup>
<b>Ω-3 Λιπαρά Οξέα</b>	Αναστολή της COX και Τροποποίηση της οδού σηματοδότησης NF-κΒ	Πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων
<b>Τζιντζερόλη</b>	Μείωση της έκφρασης της iNOS και της COX-2	Πρόληψη ηπατική ίνωσης in vitro <sup>(55)</sup>
<b>Ναρινγενίνη</b>	Αναστολή δραστηριότητας νεφρικής MPO	Μείωση νεφρικής ουδετεροφιλικής διήθησης νεφρικού παρεγχύματος <sup>(56)</sup>
<b>Απιγενίνη</b>	Αναστέλλει την έκφραση των TLR4 και NF-κΒ και μειώνει την δραστηριότητα της iNOS, της COX-2, και τα επίπεδα των TNF-α, IL-6 και IL-1β	Προστασία ακεραιότητας αιματοεγκεφαλικού φραγμού <sup>(57)</sup>
<b>Προβιοτικά</b>	Τροποποίηση της οδού σηματοδότησης NF-κΒ, της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών και της απόκρισης των T-reg κυττάρων <sup>(58)</sup>	Πρόληψη κολίτιδας <sup>(59)</sup>

Πίνακας 4: Αντιφλεγμονώδεις δράσεις επιλεγμένων Nutraceuticals.

ΒΑΣΙΚΑ NUTRACEUTICALS ΜΕ ΑΜΕΣΗ ΚΑΙ ΕΜΜΕΣΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ					
Κατηγορία Nutraceutical		Είδος			
Χημικά συστατικά (Παραδοσιακά ή φυσικά Nutraceuticals)	Θρεπτικά συστατικά (Nutrients)	Βιταμίνες	Βιταμίνη Α Βιταμίνη C Βιταμίνη E		
		Μέταλλα	Χαλκός Μαγγάνιο Σελήνιο Ψευδάργυρος		
			Αμινοξέα	Γλουταθειόνη Γλουταμίνη Μεθειονίνη Καρνιτίνη/Ακετυλοκαρνιτίνη Αργινίνη Λυσίνη Ιστιδίνη Τρυπτοφάνη/5-HTP Ταυρίνη Κυστεΐνη /NAC	
				Βότανα (Herbals)	Gingko Biloba
		Ginger			Τζιντζερόλες (Gingeroles)
		Pycnogenol			Λόγω των φλαβονοειδών πολυφαινόλων (προανθοκυανιδίνες)
		Milk Thistle			Σιλυμαρίνη (Silymarin)
		Ginseng			Τζιντζενοσίδες (Ginsenosides)
		Echinacea	Λόγω των τερπενοειδών		
		Rhodiola rosea	Λόγω των φλαβονοειδών πολυφαινόλων (κατεχίνες και προανθοκυανιδίνες)		
		Hawthorn	Λόγω των φλαβονοειδών πολυφαινόλων (ρουτίνη και προανθοκυανιδίνες)		
		Green Tea	Λόγω των φλαβονοειδών πολυφαινόλων (κατεχίνες)		
	Φυτοχημικά (Phytochemicals)	Καροτενοειδή	α-καροτένιο β-καροτένιο β-κρυπτοξανθίνη Λουτεΐνη Ζεαξανθίνη Λυκοπένιο		
			Πολυφαινόλες	Φλαβονοειδείς Πολυφαινόλες	Ισοφλαβόνες Φλαβόνες Φλαβονόλες Φλαβανόνες Φλαβανόλες Ανθοκυανιδίνες
		Μη Φλαβονοειδείς Πολυφαινόλες		Λιγνάνες Ταννίνες Φαινολικά οξέα	
		Τερπένια	Μονοτερπένια Ημιτερπένια Διτερπένια Τριτερπένια Τετρατερπένια		
			Οργανοσουλφίδια	Γλυκοσινολικά	

Πίνακας 5: Επιλεγμένα Nutraceuticals με αντιοξειδωτική δράση.

ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΩΝ NUTRACEUTICALS	
Nutraceutical	Υπολιπιδαιμικός μηχανισμός δράσης
<b>Φλαβονοειδείς Πολυφαινόλες</b>  <b>(κατεχίνες, ισοφλαβόνες, φλαβανόνες και ανθοκυανιδίνες)</b>	<p>Μείωση της απορρόφησης των λιπιδίων και της χοληστερόλης μέσω επηρεασμού της διαλυτοποίησης των μικκυλίων <sup>(60,61)</sup> και ρυθμιστικής επίδρασης επί των πρωτεϊνών μεταφοράς στην λαχνωτή επιφάνεια των εντεροκυττάρων <sup>(62-64)</sup></p> <p>Μείωση της ηπατικής σύνθεσης της LDL χοληστερόλης <sup>(65)</sup></p> <p>Αύξηση της έκφρασης και δραστηριότητα σύνδεσης του LDL-C υποδοχέα στο ήπαρ <sup>(66,67)</sup></p>
<b>Φυτοστερόλες</b>	<p>Μείωση απορρόφησης χοληστερόλης (λόγω της χημικής τους ομοιότητας, ανταγωνίζονται την χοληστερόλη για την ενσωμάτωσή τους στις περιορισμένες θέσεις των μικκυλίων<sup>(68)</sup>. Επιπροσθέτως παρεμβαίνουν στην εστεροποίηση και την ενσωμάτωση της χοληστερόλης στα κυλομικρά στο εσωτερικό των εντεροκυττάρων, αυξάνοντας με τον τρόπο αυτό το κλάσμα της χοληστερόλης που απεκκρίνεται από τα εντεροκύτταρα στον εντερικό αυλό <sup>(69)</sup></p> <p>Αύξηση της απέκκρισης της χοληστερόλης από τον οργανισμό <sup>(69)</sup></p> <p>Αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων της LDL στα ηπατοκύτταρα και στην αύξηση της κάθαρσης της LDL από την κυκλοφορία <sup>(70)</sup></p>
<b>Νιασίνη (Νικοτινικό οξύ)</b>	Αναστολή της σύνθεσης των τριγλυκεριδίων και μέσω αυτής μείωση της ηπατικής παραγωγής VLDL και μείωση των επιπέδων των LDL σωματιδίων <sup>(71,72)</sup>
<b>Μαγνήσιο</b>	Υπολιπιδαιμική δράση μόνο επί προϋπάρχουσας ένδειας μαγνησίου. Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η ένδεια μαγνησίου διαταράσσει τον μεταβολισμό των λιπιδίων δεν έχει καθοριστεί, αν και πιθανολογείται μείωση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, και της LCAT (Lecithin-cholesterol-acetyl-transferase) και αύξηση της δραστηριότητας της HMG-CoA <sup>(73)</sup>
<b>Ω-3 Λιπαρά Οξέα</b>	<p>Μείωση τριγλυκεριδίων και των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας <sup>(74,75)</sup> με πολλαπλούς μηχανισμούς:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• μείωση των ενδοηπατικών αποθηκών των λιπαρών οξέων <sup>(76)</sup></li> <li>• μείωση της ηπατικής σύνθεσης των τριγλυκεριδίων (μέσω αναστολής της ακυλοτρανσφεράσης της διακυλογλυκερόλης <sup>(77)</sup> και μέσω αναστολής του μεταγραφικού παράγοντα SREBP-1 <sup>(78-80)</sup>)</li> <li>• μείωση της ηπατικής σύνθεσης και απέκκρισης της VLDL <sup>(81,82)</sup></li> <li>• αύξηση της κάθαρσης των τριγλυκεριδίων από την συστηματική κυκλοφορία (μέσω αύξησης της δράσης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης) <sup>(76)</sup></li> </ul> <p>Αύξηση της υπολιπιδαιμικής δράσης των στατινών <sup>(83)</sup></p>

Πίνακας 6: Υπολιπιδαιμικές δράσεις επιλεγμένων Nutraceuticals.



## Συμπληρώματα Διατροφής

### Ιστορική αναδρομή

Ο πλέον διαδεδομένος τρόπος σύστασης των nutraceuticals στην καθημέρα κλινική πράξη, είναι με τη μορφή συμπληρωμάτων διατροφής. Τα συμπληρώματα διατροφής ταξινομούνται στα παραδοσιακά (φυσικά) nutraceuticals παρά το γεγονός ότι μόνο ένα μέρος τους συμπίπτει με τις κατηγορίες των παραδοσιακών nutraceuticals: (βιταμίνες, μέταλλα, αμινοξέα, λιπαρά οξέα, βότανα, φυτοχημικά, προβιοτικοί μικροοργανισμοί και διατροφικά ένζυμα (δείτε: Ταξινόμηση/Είδη Συμπληρωμάτων Διατροφής).

Το πρώτο συμπλήρωμα διατροφής παρασκευάστηκε το 1934 από τη φαρμακευτική εταιρεία Hoffmann La-Roche, Inc. η οποία συνέθεσε εργαστηριακά το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C - Redoxon®) και το έθεσε σε μαζική παραγωγή. Η αμέσως επόμενη βιταμίνη που συνετέθη εργαστηριακά και ετέθη σε μαζική παραγωγή είναι η θειαμίνη (βιταμίνη Β1). Στόχος και των 2 σκευασμάτων βιταμινών ήταν η πρόληψη και η θεραπεία των νοσημάτων που οφείλονται στη διατροφική ανεπάρκεια τους (σκορβούτο και Beri Beri αντίστοιχα).

Μετά το πέρας του Δευτέρου παγκόσμιου πόλεμου, η εμφάνιση ανεπαρκειών σε θρεπτικά συστατικά μειώθηκε και σταδιακά εξαφανίστηκε. Επακόλουθο αυτής, ήταν η εξασθένιση του επιστημονικού ενδιαφέροντος για τις βιταμίνες και για τα μεταλλικά στοιχεία. Από τα μέσα της δεκαετίας του 70 και μετά, η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, σε συνδυασμό με την ταυτόχρονη αύξηση της επίπτωσης χρονίων νοσημάτων, έθεσαν εκ νέου τα θρεπτικά συστατικά στο επίκεντρο της έρευνας ως πιθανούς παράγοντες πρόληψης.

Στις αρχές της δεκαετίας του '90 η βιομηχανία συμπληρωμάτων διατροφής εδραιώνεται, και αρχίζει να αναπτύσσεται με ταχύτατους ρυθμούς (Πίνακας 7). Η ταχύτατη ανάπτυξη ακολούθησε τη παγκόσμια τάση, του καθορισμού μιας υγιεινής διατροφής ως μέσου πρόληψης χρόνιων νοσημάτων και επίτευξης της όψιμης υγείας. Μάλιστα μόνο στις Η.Π.Α τα κέρδη από τις πωλήσεις των συμπληρωμάτων διατροφής εκτινάχθηκαν από τα 8,8 δισ. δολάρια για το έτος 2001, σε 28,7 δισ. δολάρια το έτος 2010 (έτος έξαρσης του ιού της γρίπης Η1Ν1), ενώ ο συνολικός όγκος πωλήσεων για την παγκόσμια αγορά ανήρθε σε 228,3 δισ. δολάρια <sup>(84)</sup>.

Το 2008, περίπου 38 εκατομμύρια Αμερικανών πολιτών κατανάλωναν καθημερινά συμπληρώματα διατροφής, ενώ σύμφωνα με πιο πρόσφατες μελέτες το ποσοστό της περιστασιακής χρήσης ανέρχεται στο 50% του ενήλικου πληθυσμού. Στη Γερμανία το 47% του υγιούς γυναικείου πληθυσμού και το 41% των ανδρών αντίστοιχως χρησιμοποιούν καθημερινά συμπληρώματα διατροφής, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό των Βρετανών ενηλίκων που καταναλώνουν συμπληρώματα διατροφής αγγίζει το 40%.

Υψηλότερα ποσοστά κατανάλωσης συμπληρωμάτων καταγράφονται σε ορισμένες ομάδες πληθυσμού, μεταξύ των οποίων: α) λευκοί β) γυναίκες γ) μεσήλικες δ) ανώτερου επιπέδου μόρφωσης ε) χαμηλού δείκτη σωματικής μάζας (BMI<25) και στ) αυξημένης σωματικής δραστηριότητας <sup>(86)</sup>. Μάλιστα, οι τακτικοί χρήστες συμπληρωμάτων ακολουθούν ταυτόχρονα διατροφή με υψηλή πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, γεγονός που καταδεικνύει ότι η χρήση συμπληρωμάτων εντάσσεται πρωτίστως στα πλαίσια ενός υγιεινού τρόπου ζωής και όχι ως μέσο πρόληψης και αντιμετώπισης διατροφικών ανεπαρκειών <sup>(87,88)</sup>. Το είδος των συμπληρωμάτων που καταναλώνεται συχνότερα παρουσιάζει μια ιδιαίτερη

#### ΠΑΓΚΟΣΜΙΕΣ ΠΩΛΗΣΕΙΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ, 1996 <sup>(85)</sup>

Είδος Συμπληρώματος	Πωλήσεις (σε εκατομμύρια δολάρια)	Ποσοστό επί του συνόλου των πωλήσεων
Βιταμίνες και Πολυβιταμίνες	4.900	48%
Φυτικά εκχυλίσματα	3.000	28%
Σκευάσματα Αθλητικής Διατροφής	927	9%
Υποκατάστατα γευμάτων	618	6%
Μέταλλα και Ιχνοστοιχεία	618	6%
Ειδικά Συμπληρώματα	309	3%
<b>Συνολικά</b>	<b>10.372</b>	<b>100%</b>

Πίνακας 7: Παγκόσμιες πωλήσεις Συμπληρωμάτων Διατροφής (1996).



**Εικόνα 4: Δημοφιλή Συμπληρώματα Διατροφής αναλόγως ηλικίας και φύλου:** Οι πολυβιταμίνες, τα συμπληρώματα βιταμίνης D και σιδήρου είναι πιο δημοφιλή μεταξύ των γυναικών (17% των τακτικών καταναλωτριών συμπληρωμάτων λαμβάνουν συμπληρώματα σιδήρου, εν συγκρίσει με το 8% των ανδρών καταναλωτών). Οι ηλικιωμένες γυναίκες είναι πιθανότερο να λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμινών Β, ασβεστίου και μαγνησίου, εν συγκρίσει με τις νεότερες γυναίκες που είναι πιθανότερο να λαμβάνουν συμπληρώματα φυλλικού οξέος. Στους άνδρες, τα σκευάσματα πρωτεΐνης και αμινοξέων καταναλώνονται συχνότερα από νέους άνδρες, ενώ τα σκευάσματα σκόρδου είναι πιθανότερο να καταναλωθούν από άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας. Τα σκευάσματα ιχθυελαιών και γλυκοζαμίνης είναι πιο δημοφιλή στους ηλικιωμένους, με την κατανάλωση τους να μην διαφοροποιείται μεταξύ των 2 φύλων.

Πηγή: Food Supplements Consumer Research, Food Standards Agency, UK 2018

κατανομή αναλόγως ηλικίας και φύλου (Εικόνα 4).

Πλέον ο ρόλος των συμπληρωμάτων υπερβαίνει την χρήση τους ως θρεπτικά συστατικά, δηλαδή ως μέσα κάλυψης διατροφικών ανεπαρκειών. Το γεγονός αυτό αντανακλάται στις κατηγορίες των συμπληρωμάτων, η πλειονότητα των οποίων περιέχουν συστατικά με φυσιολογικές επιδράσεις που είτε υπερβαίνουν τις μεταβολικές τους δράσεις, είτε δεν σχετίζονται με τον μεταβολισμό (βιοενεργά συστατικά) (δείτε: Ταξινόμηση/Είδη Συμπληρωμάτων Διατροφής).

## Βασικές έννοιες που αφορούν στα Συμπληρώματα Διατροφής

### Ορισμός Συμπληρωμάτων Διατροφής

Σε παγκόσμιο επίπεδο δεν ακολουθείται ένα κοινό εννοιολογικό πλαίσιο σχετικά με τον ορισμό των συ-

μπληρωμάτων διατροφής. Οι βασικοί ορισμοί που ανευρίσκονται στη βιβλιογραφία είναι αυτοί που έχουν καθοριστεί στην Ευρώπη από την EFSA (Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων/ European Food Safety Authority) και στις Η.Π.Α. από το DSHEA (Dietary Supplement Health Education Act).

Στην Ευρώπη ως συμπληρώματα διατροφής ορίζονται «τα τρόφιμα με σκοπό τη συμπλήρωση της συνήθους διαίτας, τα οποία αποτελούν συμπυκνωμένες πηγές θρεπτικών συστατικών ή άλλων ουσιών με θρεπτικές ή φυσιολογικές επιδράσεις, μεμονωμένων ή σε συνδυασμό. Ως θρεπτικά συστατικά ορίζονται οι βιταμίνες και τα ανόργανα στοιχεία (μέταλλα, ιχνοστοιχεία) ή/και άλλες ουσίες (όπως αμινοξέα, απαραίτητα λιπαρά οξέα, φυτικές ίνες, καθώς και διάφορα φυτικά εκχυλίσματα). Τα συμπληρώματα διατροφής διατίθενται στο εμπόριο σε δοσομετρικές μορφές, ήτοι μορφές παρουσίασης όπως, κάψουλες, παστίλιες, δισκία, χάπια και άλλες

παρόμοιες μορφές, καθώς και φακελάκια σκόνης, φύσιγγες υγρού προϊόντος, φιαλίδια με σταγονόμετρο, και άλλες παρόμοιες μορφές υγρών και κόνεων που προορίζονται να ληφθούν σε προμετρημένες μικρές μοναδιαίες ποσότητες»

Στις Η.Π.Α. το DSHEA (Dietary Supplement Health Education Act) όρισε ως συμπληρώματα διατροφής «τα προϊόντα εκείνα που στοχεύουν στη συμπλήρωση της καθημερινής διατροφής και το οποία μπορεί να περιέχουν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω διαιτητικά συστατικά: βιταμίνες, μέταλλα, φυτικές δρόγες, αμινοξέα, υποκατάστατα διατροφής που η χρήση τους θα αυξήσει την ολική καθημερινή πρόσληψη, είτε ως συμπύκνωμα, ή μεταβολίτης ή συστατικό ή εκχύλισμα που θα περιέχει σε συνδυασμούς τα παραπάνω συστατικά. Επιδιώκεται η χορήγησή τους να γίνεται από του στόματος. Δεν προορίζεται να χρησιμοποιηθεί όπως ένα συμβατικό τρόφιμο ή ως αυτούσιο γεύμα ή δίαιτα, και χαρακτηρίζεται ως διαιτητικό συμπλήρωμα».

Αν και κοινό χαρακτηριστικό των ανωτέρω ορισμών είναι η χρήση των συμπληρωμάτων στα πλαίσια συμπλήρωσης και ενίσχυσης της συνήθους δίαιτας, η συμπερίληψη στα συμπληρώματα των φυτικών εκχυλισμάτων δημιουργεί ένα παράδοξο, καθότι πληθώρα βοτάνων (π.χ. *Gingko Biloba*) δεν αποτελούν μέρος συνήθων διατροφικών συνηθειών. Επιπροσθέτως ως συμπληρώματα κυκλοφορεί μια ευρεία γκάμα προϊόντων (όπως σκευάσματα γλυκοζαμίνης και χονδροϊτίνης, λεκιθίνης, α-λιποϊκού οξέος κλπ) για τα οποία δεν έχουν καθοριστεί διατροφικές συστάσεις και ως εκ τούτου δεν μπορεί να ειπωθεί ότι «συμπληρώνουν τις συνήθειες δίαιτες».

### Ταξινόμηση/Είδη Συμπληρωμάτων Διατροφής

Όπως προαναφέρθηκε οι κατηγορίες των βιοενεργών συστατικών που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή συμπληρωμάτων συμπίπτουν με αυτές των παραδοσιακών ή φυσικών nutraceuticals και περιλαμβάνουν:

1. Χημικά συστατικά
  - Μικροθρεπτικά συστατικά (Βιταμίνες, Μέταλλα, Αμινοξέα, Λιπαρά οξέα)
  - Βότανα
  - Φυτοχημικά
2. Προβιοτικοί μικροοργανισμοί και
3. Διατροφικά ένζυμα.

Πέραν αυτών, ως συμπληρώματα διατροφής κυκλοφορούν επίσης σκευάσματα φυτικών ινών και πρεβιοτικών, πρωτεϊνούχα συμπληρώματα, ειδικά συμπληρώματα (όπως σκευάσματα γλυκοζαμίνης και χονδροϊτίνης, λεκιθίνης, α-λιποϊκού οξέος, συνενζύμου Q10, υπεροξειδικής δισμουτάσης κλπ), καθώς και συνδυασμοί των ανωτέρω (π.χ. πολυβιταμίνες).

### Διαιτητικές ή Διατροφικές Τιμές Αναφοράς (Dietary Reference Values – DRV)

Στην επισήμανση των συμπληρωμάτων διατροφής που διαθέτουν θρεπτικές ιδιότητες χρησιμοποιούνται οι διαιτητικές ή διατροφικές τιμές αναφοράς. Οι διαιτητικές τιμές αναφοράς αποτελούν μία ομάδα τιμών (συνήθως 3-6 επιμέρους τιμές) οι οποίες αφορούν στην πρόσληψη ενός θρεπτικού συστατικού, με στόχο:

- την αποφυγή της ανεπάρκειας ή της υπερκατανάλωσής του
- την κάλυψη των μεταβολικών αναγκών του οργανισμού για τη διατήρηση και την αύξηση
- την πρόληψη χρόνιων νοσημάτων <sup>(89)</sup>.

Οι τιμές αυτές καθορίζονται λαμβάνοντας υπόψη τις ανάγκες υγιών ατόμων και πληθυσμών και διαφοροποιούνται ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τις φυσιολογικές περιόδους της ζωής, όπως είναι η κύηση και η γαλουχία, αντικατοπτρίζοντας τις διαφορετικές μεταβολικές ανάγκες των επιμέρους κατηγοριών.

Οι διαιτητικές τιμές αναφοράς χρησιμοποιούνται:

1. στα πλαίσια άσκησης διατροφικής πολιτικής και συγκεκριμένα στον σχεδιασμό διατροφικών πρωτοκόλλων και την αξιολόγηση της διατροφής ατόμων και πληθυσμών.
2. στη διατροφική επισήμανση (Food Labeling) στις ετικέτες των τροφίμων και των συμπληρωμάτων διατροφής
3. στον εμπλουτισμό των τροφίμων (Food Fortification <sup>(89,90)</sup>).

Οι διαιτητικές τιμές αναφοράς ορίζονται από εθνικούς, διεθνείς οργανισμούς και συμβούλια, αλλά η μεθοδολογία ανάπτυξής τους, η ονοματολογία τους καθώς και τα είδη των διατροφικών συστατικών για το όποια έχουν καθοριστεί διαιτητικές τιμές αναφοράς δεν είναι κοινά αλλά διαφοροποιούνται αρκετά, αναλόγως της εκάστοτε αρχής που επιμελείται τον καθορισμό τους.

Πρώτη φορά που δημοσιεύτηκαν τέτοιες συστάσεις ήταν το 1943 από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής των ΗΠΑ (Institute of Medicine). Οι τιμές δημοσιεύτηκαν ως συνιστώμενες διαιτητικές παροχές (Recommended Dietary Allowances, RDAs). Στόχος της δημοσίευσής των συγκεκριμένων συστάσεων ήταν η διευκόλυνση της ορθής επιστημονικής κρίσης σχετικά με την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών για τη διατήρηση της καλής υγείας, καθώς και η αξιοποίησή τους ως βάσης για την αξιολόγηση της επάρκειας της δίαιτας ομάδων του πληθυσμού.

Στα μέσα της δεκαετίας του 1990 το Ινστιτούτου Ιατρικής των ΗΠΑ δημοσίευσε τις διαιτητικές προσλήψεις

αναφοράς (Dietary Reference Intakes, DRIs), οι οποίες αντικατέστησαν τα RDAs στις ΗΠΑ και τις συνιστώμενες προσλήψεις θρεπτικών συστατικών (Recommended Nutrient Intakes) στον Καναδά. Οι χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας, χρησιμοποιούν τις διαιτητικές τιμές αναφοράς που προτείνονται από την Ευρωπαϊκή Αρχή Ασφάλειας Τροφίμων (EFSA), μία ανεξάρτητη κοινοτική αρχή, η οποία παρέχει κατευθυντήριες οδηγίες σε όλους τους τομείς που αφορούν στην ασφάλεια των τροφίμων.

Αξίζει να επισημανθεί, ότι το 2007 τον Πανεπιστήμιο των Ηνωμένων Εθνών σε συνεργασία με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), τη UNICEF και τον Οργανισμό Τροφίμων και Γεωργίας του Π.Ο.Υ. εισηγήθηκαν την χρήση κοινής ονοματολογίας και κοινών διαιτητικών τιμών αναφοράς σε παγκόσμιο επίπεδο. Εντούτοις παρά την πρακτικότητα της χρήσης κοινών διαιτητικών τιμών αναφοράς, το εγχείρημα αυτό δεν έγινε ευρέως αποδεκτό.

Οι διαιτητικές τιμές αναφοράς που προτείνονται από την EFSA είναι οι εξής:

- **Πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς (Population Reference Intake - PRI):** Η πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς αποτελεί το επίπεδο πρόσληψης ενός θρεπτικού συστατικού που είναι επαρκές για σχεδόν όλα τα άτομα ενός πληθυσμού (**Εικόνα 5**). Η τιμή αυτή προκύπτει από την πρόσθεση 2 σταθερών αποκλίσεων στην τιμή της μέσης απαίτησης (AR) και θεωρείται ότι καλύπτει τις ανάγκες του 97,5% των ατόμων του πληθυσμού. Προϋπόθεση για να ισχύει αυτό είναι η παραδοχή ότι η πρόσληψη του συγκεκριμένου θρεπτικού συστατικού στον πληθυσμό ακολουθεί κανονική κατανομή.
- **Μέση απαίτηση ή μέση εκτιμώμενη απαίτηση (Average Requirement - EAR):** Η μέση (εκτιμώμενη) απαίτηση αποτελεί το επίπεδο πρόσληψης ενός θρεπτικού συστατικού που είναι επαρκές για τον μισό αριθμό ατόμων ενός πληθυσμού, με την προϋπόθεση ότι η πρόσληψη του συγκεκριμένου θρεπτικού συστατικού στον πληθυσμό ακολουθεί κανονική κατανομή (**Εικόνα 5**).
- **Κατώτατο όριο πρόσληψης (Lower Threshold Intake - LTI):** Το κατώτατο όριο πρόσληψης αποτελεί το όριο πρόσληψης ενός θρεπτικού συστατικού, κάτω από το οποίο, σχεδόν όλα τα άτομα ενός πληθυσμού δεν θα είναι ικανά να διατηρήσουν τη μεταβολική τους ακεραιότητα (**Εικόνα 5**).
- **Επαρκής ημερήσια πρόσληψη (Adequate Intake - AI):** Όταν δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να οριστεί η μέση εκτιμώμενη απαίτηση και η πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς, χρησιμοποιείται η



**Εικόνα 5:** Πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς (PRI), μέση απαίτηση (AR) και κατώτατο όριο πρόσληψης (LTI) (όταν η απαίτηση έχει κανονική κατανομή και η διακύμανση μεταξύ των ατόμων είναι γνωστή), EFSA, 2010.

επαρκής ημερήσια πρόσληψη. Η επαρκής ημερήσια πρόσληψη αποτελεί την έμμεσα εκτιμώμενη πρόσληψη ενός θρεπτικού συστατικού που θεωρείται επαρκής για μια συγκεκριμένη ομάδα υγιών ατόμων. Επί παραδείγματι για το παντοθενικό οξύ έχει καθοριστεί επαρκής ημερήσια πρόσληψη λόγω έλλειψης στοιχείων για τον καθορισμό μέσης εκτιμώμενης απαίτησης. Τα επίπεδα επαρκούς πρόσληψης του παντοθενικού οξέος, καθορίστηκαν εμπειρικά με βάση στοιχεία από σύγχρονες μικτές δίαιτες, τα όποια υποδηλώνουν επαρκή πρόσληψη, εφόσον δεν εμφανίζονται κλινικά σημεία ανεπάρκειας.

- **Εύρος πρόσληψης αναφοράς για μακροθρεπτικά συστατικά (Reference Intake Ranges for Macronutrients):** Αποτελεί διατροφική τιμή αναφοράς για μακροθρεπτικά συστατικά, η οποία εκφράζεται ως ποσοστό (%) της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης. Περιγράφει το εύρος πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών που είναι επαρκές για τη διατήρηση της υγείας και το οποίο σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων.
- **Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL):** Το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης αποτελεί το μέγιστο επίπεδο της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης για ένα θρεπτικό συστατικό που κρίνεται ότι είναι απίθανο να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία του πληθυσμού (**Εικόνα 5**). Η ημερήσια πρόσληψη αφορά το σύνολο των διατροφικών πηγών (συμπεριλαμβανομένων των συμπληρωμάτων διατροφής). Ο καθορισμός του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης δεν αφορά στο σύνολο των θρεπτικών συστατικών, αλλά μόνο σε αυτά για τα οποία η χρόνια υψηλή διατροφική πρόσληψη έχει συσχε-

πιστεί με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Επί παραδείγματι για την θειαμίνη δεν έχει καθοριστεί ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης από την EFSA <sup>(91)</sup>, καθώς από την βιβλιογραφία δεν έχουν περιγραφεί ανεπιθύμητες ενέργειες ακόμη και σε μακροχρόνια χορήγηση υψηλών δόσεων από του στόματος. Αντιθέτως για την πυριδοξίνη έχει καθοριστεί ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης βάσει των βιβλιογραφικών αναφορών που αφορούσαν στην εμφάνιση νευροτοξικότητας σε χρόνια υψηλή διατροφική πρόσληψη. Αξίζει να σημειωθεί ότι το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης ενός θρεπτικού συστατικού μπορεί να διαφέρει αναλόγως του οργανισμού που το καθορίζει <sup>(91,92)</sup> (Πίνακας 8)

Εκτός από την EFSA, ενδεικτικά παρουσιάζονται οι διαιτητικές τιμές αναφοράς που χρησιμοποιούνται από τον ΠΟΥ <sup>(93)</sup> και το Ινστιτούτο Ιατρικής των ΗΠΑ <sup>(90)</sup>.

Οι τιμές αναφοράς που χρησιμοποιούνται από τον ΠΟΥ είναι οι εξής (FAO/UNU/WHO, 2004) <sup>(93)</sup>:

- **Συνιστώμενη πρόσληψη θρεπτικού συστατικού (Recommended Nutrient Intake - RNI):** Η συνιστώμενη πρόσληψη θρεπτικού συστατικού αποτελεί την ημερήσια πρόσληψη ενός θρεπτικού συστατικού, η οποία προκύπτει από την εκτιμώμενη μέση πρόσληψη προσθέτοντας 2 τυπικές αποκλίσεις. Η συνιστώμενη πρόσληψη θρεπτικού συστατικού καλύπτει τις ανάγκες σε θρεπτικά συστατικά σχεδόν όλων (97,5%) των φαινομενικά υγιών ατόμων μιας καθορισμένης, ανά ηλικίας και φύλου, ομάδας.

- **Εκτιμώμενη μέση πρόσληψη (Estimated Average Requirement - EAR):** Η εκτιμώμενη μέση πρόσληψη αποτελεί τη μέση καθημερινή πρόσληψη ενός θρεπτικού συστατικού που καλύπτει τις ανάγκες του 50% των φαινομενικά υγιών ατόμων μιας καθορισμένης, ανά ηλικίας και φύλου, ομάδας.
- **Ανώτατο όριο πρόσληψης (Upper Level - UL):** Το ανώτατο όριο πρόσληψης περιγράφει το όριο πρόσληψης ενός θρεπτικού συστατικού που δεν είναι πιθανόν να δημιουργήσει κίνδυνο δυσμενών συνεπειών για την υγεία στο σύνολο σχεδόν (97,5%) φαινομενικά υγιών ατόμων μιας καθορισμένης, ανά ηλικίας και φύλου, ομάδας. Όπως με το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης, ο καθορισμός του ανώτατου ορίου πρόσληψης δεν αφορά στο σύνολο των θρεπτικών συστατικών, αλλά μόνο σε αυτά για τα οποία η χρόνια υψηλή διατροφική πρόσληψη έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι τιμές αναφοράς που χρησιμοποιούνται από το Ινστιτούτο Ιατρικής των ΗΠΑ <sup>(90)</sup> είναι οι εξής:

- **Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη (Recommended Dietary Allowance - RDA):** Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη αποτελεί τη μέση ημερήσια διαιτητική πρόσληψη ενός θρεπτικού συστατικού που καλύπτει τις απαιτήσεις σχεδόν όλων (97-98%) των φαινομενικά υγιών ατόμων μιας καθορισμένης, ανά ηλικίας και φύλου, ομάδας.

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΠΥΡΙΔΟΞΙΝΗΣ		
	Ηλικία	mg ημερησίως
EFSA (European Food Safety Authority)	1-3 ετών	5
	4-6 ετών	7
	7-10 ετών	10
	11-14 ετών	15
	15-17 ετών	20
	>18 ετών	25
	Κύηση	25
	Γαλουχία	25
FNB (Food and Nutrition Board)	1-3 ετών	30
	4-8 ετών	40
	9-13 ετών	60
	14-18 ετών	80
	>19 ετών	100

Πίνακας 8: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Πυριδοξίνης από την EFSA και το FNB. Παρατηρείστε τα διαφορετικά όρια που έχουν καθοριστεί από τους 2 οργανισμούς.

- **Εκτιμώμενη μέση πρόσληψη (Estimated Average Requirement - EAR):** Η εκτιμώμενη μέση πρόσληψη αποτελεί τη μέση ημερήσια πρόσληψη ενός θρεπτικού συστατικού που εκτιμάται ότι καλύπτει τις ανάγκες του ημίσεως των φαινομενικά υγιών ατόμων μιας καθορισμένης, ανά ηλικίας και φύλου, ομάδας.
- **Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake - AI):** Η επαρκής πρόσληψη αποτελεί μια διαιτητική τιμή αναφοράς, η οποία χρησιμοποιείται όταν δεν μπορεί να προσδιοριστεί η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη (RDA). Ο καθορισμός της βασίζεται σε παρατηρούμενες ή πειραματικά προσδιοριζόμενες προσεγγίσεις ή εκτιμήσεις της πρόσληψης ενός θρεπτικού συστατικού από μία ομάδα (ή ομάδες) κατά τεκμήριο υγιών ατόμων και η οποία θεωρητικά είναι επαρκής για την συγκεκριμένη ομάδα (ή ομάδες).
- **Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level – UL):** Ο ορισμός της συγκεκριμένης διαιτητικής τιμής αναφοράς είναι πανομοιότυπος του αντιστοίχου της EFSA. Συγκεκριμένα το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης αποτελεί το μέγιστο επίπεδο της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης για ένα θρεπτικό συστατικό που κρίνεται ότι είναι απίθανο να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία του γενικού πληθυσμού. Η αύξηση της πρόσληψης πάνω από το επίπεδο αυτό αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης δυσμενών επιδράσεων. Όπως προαναφέρθηκε ο καθορισμός του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης δεν αφορά στο σύνολο των θρεπτικών συστατικών, αλλά μόνο σε αυτά για τα οποία η χρόνια υψηλή διατροφική πρόσληψη έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπροσθέτως το καθορισθέν ανώτατο επίπεδο ενός θρεπτικού συστατικού μπορεί να διαφέρει αναλόγως του οργανισμού που το καθορίζει <sup>(91,92)</sup> (Πίνακας 8).

Αξίζει να επισημανθεί ότι ο καθορισμός διαιτητικών τιμών αναφοράς αφορά σε ένα μικρό μέρος του συνόλου των βιοενεργών συστατικών που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή των συμπληρωμάτων διατροφής και συγκεκριμένα στις βιταμίνες και στα μέταλλα. Το γεγονός αυτό έρχεται σε αντίθεση με τον ορισμό των συμπληρωμάτων, ο οποίος περιλαμβάνει την χρήση τους στα πλαίσια συμπλήρωσης και ενίσχυσης της συνήθους διαίτας.

## Ρόλος των Συμπληρωμάτων Διατροφής στην κλινική πράξη

Η σύσταση συμπληρωμάτων διατροφής αποτελεί τον πλέον ενδεδειγμένο τρόπο χρήσης των nutraceuticals

στην κλινική πράξη. Οι ενδείξεις χρήσης των συμπληρωμάτων διατροφής θα μπορούσαν να διακριθούν σε 2 μεγάλες κατηγορίες:

1. Στον υγιή πληθυσμό και σε ειδικές κατηγορίες αυτού
2. Σε πάσχοντες από υποκείμενη νόσο

### Σύσταση Συμπληρωμάτων Διατροφής σε υγιή πληθυσμό

Η σύσταση συμπληρωμάτων σε συγκεκριμένες ομάδες του υγιούς πληθυσμού έχει ως στόχο την πρόληψη εμφάνισης ή /και την αποκατάσταση ελλείψεων σε θρεπτικά συστατικά, οι οποίες προκύπτουν ή ενδέχεται να προκύψουν, απόρροια συγκεκριμένων μεταβολικών χαρακτηριστικών ή διατροφικών συνθηκών.

**A) Νεογνά/Βρέφη:** Σχετικά με τη συμπληρωματική χορήγηση βιταμινών, σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Παιδιατρικής Εταιρείας, τα βρέφη που θηλάζουν αποκλειστικά, πρέπει να λαμβάνουν 400IU βιταμίνης D ως συμπλήρωμα, μέχρι την έναρξη των στερεών τροφών για την πρόληψη της ραχίτιδας<sup>(94)</sup>. Μάλιστα νεογνά, των οποίων η μητέρα εμφάνιζε κατά την διάρκεια της κύησης ανεπάρκεια βιταμίνης D παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας βιταμίνης D. Εκτός της βιταμίνης D, βρέφη που σιτίζονται με αποκλειστικό θηλασμό συνιστάται να ξεκινούν τη λήψη σιδήρου γύρω στους 4 μήνες και μέχρι την ηλικία περίπου των 7-8 μηνών <sup>(95)</sup>. Η συγκεκριμένη σύσταση της Αμερικανικής Παιδιατρικής εταιρείας, βασίζεται στο ότι οι ανάγκες ενός βρέφους σε σίδηρο αυξάνονται τόσο, που δεν καλύπτονται μόνο από το μητρικό γάλα. Η έναρξη των στερεών τροφών βοηθά στο να «γεφυρωθεί» αυτό το κενό μεταξύ αναγκών και λήψης σιδήρου μέσω της διαίτας, ενδέχεται όμως η λήψη επαρκούς ποσότητας σιδήρου να καθυστερήσει, εάν το βρέφος δεν τρώει ικανοποιητική ποσότητα τροφών που περιέχουν σίδηρο <sup>(95)</sup>.

**B) Νήπια και Παιδιά Προσχολικής ηλικίας:** Τα νήπια και τα παιδιά προσχολικής ηλικίας συχνά αναπτύσσουν «δύσκολες» διατροφικές συνήθειες. Χαρακτηριστικά των τροφών όπως η υφή, το σχήμα, το άρωμα, η γεύση και το μέγεθος των μεριδών, επηρεάζουν την αποδοχή τους από τα παιδιά, ενώ αρκετές φορές αντιστέκονται στη δοκιμή νέων τροφών ή /και αρνούνται τη δοκιμή τους προκειμένου να προκαλέσουν την προσοχή/αντίδραση του γονιού. Η άρνησή τους να καταναλώσουν τροφές που ανήκουν σε κάποια εκ των πέντε βασικών τροφικών ομάδων (Πίνακας 9), μπορεί να οδηγήσει σε διατροφικές ανεπάρκειες.

Επί παραδείγματι παιδιά που αρνούνται πεισματικά τη λήψη γαλακτοκομικών προϊόντων, πιθανώς να χρειαστούν συμπληρωματική λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D (Πίνακας 10), ενώ παιδιά τα οποία δεν καταναλώνουν

ΒΑΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΚΑΙ ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΤΟΥΣ ΑΠΟ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΕΛΑΦΡΑ ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ					
Ηλικία	1 έτους	2-3 ετών	4-8 ετών	9-13 ετών	14-18 ετών
<b>Διατροφική ομάδα</b>	<b>Γαλακτοκομικά (φλιτζάνια) <sup>(1)</sup></b>				
Αγόρια	2	2	2,5	3	3
Κορίτσια	2	2	2,5	3	3
<b>Διατροφική ομάδα</b>	<b>Κρέας/Οσπρια/Ψάρι/Αυγά/Ξηροί Καρποί (γραμμάρια) <sup>(2)</sup></b>				
Αγόρια	40	60	90	140	140
Κορίτσια	40	60	110	140	170
<b>Διατροφική ομάδα</b>	<b>Φρούτα (φλιτζάνια) <sup>(1,3)</sup></b>				
Αγόρια	1	1	1,5	1,5	1,5
Κορίτσια	1	1	1,5	1,5	2
<b>Διατροφική ομάδα</b>	<b>Λαχανικά (φλιτζάνια) <sup>(1,3)</sup></b>				
Αγόρια	¾	1	1	2	2,5
Κορίτσια	¾	1	1,5	2,5	3
<b>Διατροφική ομάδα</b>	<b>Δημητριακά (γραμμάρια) <sup>(4)</sup></b>				
Αγόρια	60	90	110	140	170
Κορίτσια	60	90	140	170	200

<sup>(1)</sup> Ένα φλιτζάνι αντιστοιχεί περίπου σε 250 ml.

<sup>(2)</sup> Οι συστάσεις για την κατανάλωση ψαριών σύμφωνα με τις συστάσεις του Εθνικού Διατροφικού Οδηγού για παιδιά και εφήβους (2014) περιλαμβάνουν την κατανάλωση 2-3 μερίδων από ποικιλία ψαριών και θαλασσινών την εβδομάδα. Τουλάχιστον μία μερίδα την εβδομάδα να είναι λιπαρό ψάρι (π.χ. σαρδέλα, γαύρος), το οποίο έχει υψηλή περιεκτικότητα σε ω-3 λιπαρά οξέα

<sup>(3)</sup> Η μερίδα σερβιρίσματος είναι: 1/4 φλιτζάνι για παιδί 1 έτους, 1/3 φλιτζάνι για παιδί 2-3 ετών και 1/2 φλιτζάνι για παιδί ≥4 ετών.

<sup>(4)</sup> Ποσοστό 50% των δημητριακών θα πρέπει να είναι ολικής άλεσης.

*Πηγή: Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gillman MW, Lichtenstein AH, Rattay KT, Steinberger J, Stettler N, Van Horn L; American Heart Association. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners. Pediatrics. 2006; 117:544-59.*

**Πίνακας 9: Βασικές διατροφικές ομάδες και συνιστώμενη ημερήσια κατανάλωση τους από παιδιά με ελαφρά σωματική δραστηριότητα.**

τις συνιστώμενες εβδομαδιαίες μερίδες ψαριού πιθανώς να χρειαστούν συμπληρωματική λήψη Ω-3 Λιπαρών. Ένα εξίσου σημαντικό στοιχείο είναι ότι η διατροφή στην παιδική ηλικία πρέπει να χαρακτηρίζεται από την υψηλή παροχή θρεπτικών συστατικών σε μικρές συνολικά ποσότητες τροφής («nutrient dense diet»). Διατροφικές συνήθειες που χαρακτηρίζονται από αυξημένη κατανάλωση γλυκών, μπισκότων, τσιπς κ.λπ. προκαλούν αύξηση του συνολικού μεγέθους της θερμιδικής πρόσληψης με ταυτόχρονη μείωση των παρεχόμενων θρεπτικών μικροσυστατικών.

**Γ) Παιδιά σχολικής ηλικίας:** Στη διάρκεια της σχολικής ηλικίας συνεχίζεται η ανάπτυξη του παιδιού, η οποία γίνεται με μικρότερο ρυθμό, εν συγκρίσει με την περίοδο της έντονης προεφηβικής και εφηβικής αναπτυξιακής

έξαρσης. Παρά τον ήπιο ρυθμό ανάπτυξης των πρώτων χρόνων της συγκεκριμένης περιόδου, η σχολική ηλικία είναι πολύ σημαντική για τη μετέπειτα πορεία και υγεία του οργανισμού, καθώς σε αυτή εδραιώνονται οι διατροφικές συνήθειες των παιδιών. Τα πέντε θρεπτικά μικροσυστατικά τα οποία συχνά βρίσκονται σε ανεπάρκεια σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι: οι βιταμίνες D και C, το ασβέστιο, ο σίδηρος και ο ψευδάργυρος. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης C οφείλεται στην περιορισμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D και του ασβεστίου στην περιορισμένη κατανάλωση γαλακτοκομικών και η ανεπάρκεια σιδήρου και ψευδαργύρου στην περιορισμένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος.

Μεταξύ των ανωτέρω ανεπαρκειών, η ανεπάρκεια του

## ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥΣ ΣΕ ΑΣΒΕΣΤΙΟ

Διατροφική Πηγή (Είδος / Ποσότητα)	Περιεκτικότητα σε Ca (mg)
1 ποτήρι ημιαστεριωμένου γάλακτος (200 ml)	248
Κασέρι (30 gr)	216
Γιαούρτι χαμηλών λιπαρών (150 ml)	225
2 φέτες άσπρου ψωμιού (72 gr)	72
1 μερίδα μπρόκολο (85 gr)	34
Φασόλια (150 gr)	80
Αποξηραμένα βερίκοκα (56 gr)	52
1 κουτάλι σούπας σουσάμι (12 gr)	80
Πορτοκάλι μεσαίου μεγέθους (150 gr)	95

**Πίνακας 10: Διατροφικές πηγές και περιεκτικότητά τους σε Ασβέστιο.** Η συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου από το FNB για παιδιά 1-3 ετών και 4-8 ετών είναι 700 mg και 1000 mg αντίστοιχα, ενώ η πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς ασβεστίου από την EFSA για παιδιά 1-3 ετών και 4-10 ετών είναι 450 mg και 800 mg αντίστοιχα. Με βάση τον παραπάνω πίνακα, παρατηρείστε πόσο δύσκολο είναι να επιτευχθεί η επιθυμητή διατροφική πρόσληψη, ιδιαίτερα σε παιδιά που δεν καταναλώνουν γαλακτοκομικά.

σιδήρου αποτελεί την κύρια ανεπάρκεια μακροθρεπτικού συστατικού σε παιδιά προσχολικής ηλικίας. Ιδιαίτερα στα πρώτα έτη της σχολικής περιόδου η ανεπάρκεια προκαλείται λόγω δυσκολίας στη μάσηση του κρέατος, επειδή αλλάζουν τα νεογιλά με τα μόνιμα δόντια. Μια πληθυσμιακή μελέτη που έλαβε χώρα το 1995 στις Ηνωμένες Πολιτείες έδειξε ότι ένα στα 8 παιδιά ηλικίας 1½ έως 2½ ετών εμφάνιζαν σιδηροπενική αναιμία, ενώ το 28% των παιδιών σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είχαν χαμηλά επίπεδα φερριτίνης. Επίσης, περίπου το 80% των παιδιών προσχολικής ηλικίας δεν επιτύχαναν

τη συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη σιδήρου μέσω της διατροφής τους.

**Δ) Έφηβοι:** Οι διατροφικές ανάγκες κατά τη διάρκεια της εφηβείας είναι μεγαλύτερες, εξαιτίας του αυξημένου ρυθμού της σωματικής αύξησης και των αλλαγών στη σύνθεση του σώματος. Η ταχεία σωματική ανάπτυξη εμφανίζεται, στα κορίτσια, μεταξύ 10 και 12 ετών και, στα αγόρια, μεταξύ 12 και 15 ετών, εντούτοις η αύξηση του σωματικού βάρους είναι μεγαλύτερη στα αγόρια, συγκριτικά με τα κορίτσια, γεγονός που οφείλεται κυ-

## ΗΜΕΡΗΣΙΕΣ ΘΕΡΜΙΔΙΚΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

		Ημερήσιες θερμιδικές ανάγκες (Cal)		
		Επίπεδο φυσικής δραστηριότητας		
	Ηλικία	Ελαφρά	Μέτρια <sup>(1)</sup>	Έντονη <sup>(2)</sup>
<b>Αγόρια/ Κορίτσια</b>	<b>2-3</b>	1.000-1.200	1.000-1.400	1.000-1.400
	<b>4-8</b>	1.200-1.400	1.400-1.600	1.400-1.800
<b>Κορίτσια</b>	<b>9-13</b>	1.400-1.600	1.600-2.000	1.800-2.200
	<b>14-18</b>	1.800	2.000	2.400
	<b>4-8</b>	1.200-1.400	1.400-1.600	1.600-2.000
<b>Αγόρια</b>	<b>9-13</b>	1.600-2.000	1.800-2.200	2.000-2.600
	<b>14-18</b>	2.000-2.400	2.400-2.800	2.800-3.200

<sup>(1)</sup> Παράδειγμα μέτριας σωματικής δραστηριότητας είναι το περπάτημα από και προς το σχολείο.

<sup>(2)</sup> Παράδειγμα έντονης σωματικής δραστηριότητας είναι ένας αγώνας μπάσκετ.

Πηγή: U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7th Edition, Washington, DC: U.S. Government Printing Office, December 2010.

**Πίνακας 11: Ημερήσιες θερμιδικές ανάγκες παιδιών ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας.** Παρατηρείστε την σταδιακή αύξηση των θερμιδικών απαιτήσεων κατά την διάρκεια της εφηβείας, καθώς και την σημαντική θερμιδική διαφορά στις ημερήσιες ανάγκες μεταξύ εφήβων αγοριών και κοριτσιών.



ρίως στη μεγαλύτερη αύξηση της μυϊκής μάζας. Για το λόγο αυτό, οι θερμιδικές και θρεπτικές ανάγκες των εφήβων αγοριών είναι μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες των κοριτσιών (Πίνακας 11).

Η ανεπαρκής κάλυψη των υψηλών διατροφικών απαιτήσεων που προκαλούνται από τον αυξημένο ρυθμό σωματικής ανάπτυξης, ενδέχεται να οδηγήσει σε ανεπάρκειες της βιταμίνης C και του συμπλέγματος B, καθώς και ορισμένων μετάλλων (ασβεστίου, σιδήρου, μαγνησίου και ψευδαργύρου). Επιπροσθέτως νέες συνήθειες, όπως το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, οι εξαντλητικές δίαιτες, οι χορτοφαγικές δίαιτες, η αυξημένη κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων και σνακς κ.α. μπορεί να επιδεινώσουν τις συγκεκριμένες διατροφικές ανεπάρκειες.

**Ε) Κύηση και Γαλουχία:** Η κύηση και η γαλουχία αποτελούν μια περίοδο με ειδικές διατροφικές απαιτήσεις. Κατά την διάρκεια της κύησης αυξάνονται κατακόρυφα οι ανάγκες του συνόλου των μικροθρεπτικών συστατικών, απόρροια της ανάγκης κάλυψης των αναγκών του κυήματος. Στη γαλουχία η αύξηση των διατροφικών απαιτήσεων οφείλεται στην αναγκαιότητα εμπλουτισμού του μητρικού γάλακτος με τα απαραίτητα μικροθρεπτικά συστατικά και στις αυξημένες μεταβολικές ανάγκες της μητέρας. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζεται στις διαιτητικές τιμές αναφοράς της κύησης και της γαλουχίας οι οποίες είναι αυξημένες εν συγκρίσει με αυτές της εφήβου και ενήλικου γυναικάς (Πίνακας 12).

Ειδικά για την κύηση, πέραν της αύξησης του συνόλου των διατροφικών απαιτήσεων, πρέπει να διασφαλιστεί

η επαρκής πρόσληψη συγκεκριμένων διατροφικών μικροσυστατικών, καθώς η ανεπάρκεια τους σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα για τη μητέρα και το κύημα. Τα συγκεκριμένα μικροθρεπτικά είναι:

- **το Φολικό οξύ:** η ανεπαρκής πρόσληψη του φολικού οξέος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δυσπλασιών του νευρικού σωλήνα. Συγκεκριμένα σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας συνιστάται η συμπληρωματική λήψη 400 μg φολικού οξέος 3 μήνες προ της σύλληψης έως και την 12η εβδομάδα της κύησης (όταν και ολοκληρώνεται σχηματισμός του ΚΝΣ) <sup>(96)</sup>. Για την επίτευξη παρόμοιων επιπέδων φολικού οξέος μέσω της διατροφής απαιτούνται πολύ μεγάλες ποσότητες των τροφίμων που το περιέχουν (4 μολ εμπλουτισμένων δημητριακών ή 6,5 χυμού πορτοκαλιού καθημερινά), κάτι που καθιστά την διατροφική πρόσληψη της συνιστώμενης ποσότητας ως σχεδόν ανέφικτης.
- **το Ιώδιο:** Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ένωσης για τον Θυρεοειδή (American Thyroid Association- ATA) <sup>(97)</sup> και του Συμβούλιο των ΗΠΑ για την Υπεύθυνη Διατροφή (US Council for Responsible Nutrition) οι κυοφορούσες γυναίκες εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο διατροφικής ανεπάρκειας ιωδίου <sup>(98)</sup>. Ο κίνδυνος προκύπτει λόγω της αυξημένης παραγωγής θυρεοειδικών ορμονών και της αυξημένης νεφρικής απώλειας ιωδίου στην μητέρα και των αυξημένων απαιτήσεων σε ιώδιο του κυήματος. Η διατροφική ανεπάρκεια ιωδίου στην διάρκεια της κύησης σχετί-

#### ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗΣ

Ηλικία	Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς (Population Reference Intake/P.R.I.) Ριβοφλαβίνης	
7-11 μήνες	0,4 mg	
1-3 έτη	0,6 mg	
4-6 έτη	0,7 mg	
7-10 έτη	1,0 mg	
11-14 έτη	1,4 mg	
15-17 έτη	1,6 mg	
>18έτη	Άνδρες	1,6 mg
	Γυναίκες	1,6 mg
Κύηση	1,9 mg	
Γαλουχία	2 mg	

*Πηγή: Dietary reference values for Riboflavin. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), EFSA Journal. ADOPTED: 22 November 2016*

**Πίνακας 12: Πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς Ριβοφλαβίνης.** Παρατηρείστε τις αυξημένες τιμές πληθυσμιακής πρόσληψης αναφοράς για την κύηση και τη γαλουχία.

ζεται με αύξηση ποσοστού αποβολών, αύξηση βρεφικής θνησιμότητας, μικρή αύξηση ποσοστού κρετινισμού και σοβαρό κίνδυνο εμφάνισης μειωμένης νοημοσύνης και νοητικής υστέρησης του νεογνού. Για τον λόγο αυτό όλες οι γυναίκες που σκοπεύουν κυοφορήσουν, που είναι έγκυες και που βρίσκονται στην γαλουχία πρέπει να λαμβάνουν πολυβιταμίνη που περιέχει 150 μg ιωδίου (ανεξάρτητα υποκείμενης ή όχι θυρεοειδοπάθειας) <sup>(98,99)</sup>.

- **η Βιταμίνη D:** Η ανεπάρκεια βιταμίνης D στην διάρκεια της κύησης σχετίζεται με χαμηλό βάρος νεογνού, αυξημένο κίνδυνο αποβολών, αυξημένο κίνδυνο μη τελειόμηνων κυήσεων και αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικών λοιμώξεων <sup>(100)</sup>. Για τον λόγο αυτό συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων της βιταμίνης D κατά την έναρξη της κύησης και η διόρθωση τους επί πιθανής ανεπάρκειας.
- **ο Σίδηρος:** Κατά τη διάρκεια της κύησης, οι απαιτήσεις της αιμοποίησης αυξάνονται λόγω της διαπλακουντιακής κυκλοφορίας. Για τον λόγο αυτόν αυξάνονται οι συνολικές απαιτήσεις σε σίδηρο. Ενώ η απορρόφηση του σιδήρου της διατροφής αυξάνεται φυσιολογικά στη διάρκεια της κύησης, σε γυναίκες με οριακά επίπεδα φερριτίνης η αύξηση της απορρόφησης του σιδήρου αδυνατεί να καλύψει τις αυξημένες ανάγκες και μπορεί να προκληθεί σιδηροπενική αναιμία.

Αξίζει να επισημανθεί ότι πέραν των ανωτέρω συστάσεων, οι οποίες αποτελούν μέρος κατευθυντήριων οδηγιών, την τελευταία δεκαετία έχει αθροιστεί σημαντικός όγκος βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με τον ρόλο που διαδραματίζουν και άλλα nutraceuticals στην φυσιολογία και την πρόληψη επιπλοκών της κύησης, στην αναπτυξιακή εξέλιξη και στην πρόληψη νοσημάτων της πρώιμης παιδικής ηλικίας. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν:

- τα Ω-3 λιπαρά οξέα, εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) και δοκοσεξανοϊκό οξύ (DHA), τα οποία είναι σημαντικά για την ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου και των οφθαλμών, και η χορήγηση τους κατά την διάρκεια της κύησης αυξάνει μετρίως τη διάρκεια της κύησης, ειδικά σε γυναίκες με χαμηλή διατροφική πρόσληψη Ω-3 <sup>(101-105)</sup>, μειώνει την επίπτωση του πρόωρου <sup>(106)</sup> και του πολύ πρόωρου τοκετού (πριν την 34η εβδομάδα της κύησης) <sup>(106,107)</sup> και αυξάνει την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό <sup>(107)</sup> και το βάρος γέννησης <sup>(106)</sup>.
- τα προβιοτικά η κατανάλωση των οποίων κατά την διάρκεια της κύησης από γυναίκες με ιστορικό αποπίας (ρινίτιδα, άσθμα ή /και έκζεμα) συνοδεύτηκε από μείωση της επίπτωσης εμφάνισης αποπικής δερματίτιδας στο παιδί <sup>(108-110)</sup>.

**ΣΤ) Τρίτη Ηλικία:** Με την πάροδο του χρόνου, η διατροφή και η σωματική άσκηση, καθίστανται όλο και πιο σημαντικές για τη διατήρηση της υγείας. Η γήρανση μπορεί θεωρηθεί ως μια προοδευτική διαδικασία άθροισης ποικίλων μορφολογικών και λειτουργικών μεταβολών σε κύτταρα και ιστούς. Η έκπτωση πολύπλοκων μηχανισμών διατήρησης της ομοιοστασίας, ενεργοποιεί ένα καταρράκτη δυσλειτουργίας που περιλαμβάνει πολλαπλά συστήματα, όπως το συμπαθητικό νευρικό, το ενδοκρινικό, το κεντρικό νευρικό, το μυοσκελετικό και το ανοσοποιητικό. Οι μεταβολές αυτές (μείωση μυϊκής μάζας, μείωση της οστικής πυκνότητας, μείωση της λειτουργικότητας των αντιοξειδωτικών συστημάτων κλπ) συνοδεύονται από συγκεκριμένες διατροφικές απαιτήσεις. Επιπροσθέτως στην τρίτη ηλικία αθροίζεται ένας σημαντικός αριθμός παραγόντων κινδύνου οι οποίοι αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης διατροφικών ανεπαρειών. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν:

- Ύπαρξη υποκείμενης νοσολογίας (π.χ. αρθρίτιδα, άνοια), η οποία καθιστά δύσκολη την προετοιμασία του γεύματος.
- Παθήσεις οδόντων και στοματικής κοιλότητας οι οποίες περιορίζουν σημαντικά τον αριθμό των τροφών που δύναται να καταναλωθούν από άτομα της τρίτης ηλικίας.
- Διαταραχές γεύσης: με την αύξηση της ηλικίας εμφανίζονται συχνά διαταραχές στην γεύση, κάτι που μειώνει την απόλαυση που συνοδεύει την κατανάλωση τροφής.
- Μείωση εισοδήματος, η οποία οδηγεί σε περιορισμούς, όσον αφορά στην αγορά των κατάλληλων τροφίμων.
- Σύνδρομο δυσαπορρόφησης τα οποία προκαλούν μειωμένη απορρόφηση των μικροθρεπτικών συστατικών. Επί παραδείγματι το 10-30% των ηλικιωμένων πάσχουν από ατροφική γαστρίτιδα, ως αποτέλεσμα είτε της φυσιολογικής γήρανσης του οργανισμού, είτε κατάχρησης φαρμάκων που προκαλούν ατροφία του γαστρικού βλεννογόνου (αναστολείς αντλίας πρωτονίων). Τα χαμηλά επίπεδα υδροχλωρικού οξέος αφενός μεν ανεπαρκούν στο να απελευθερώσουν την Β12 από τις πρωτεΐνες της διατροφής, αφετέρου προκαλούν υπερανάπτυξη των βακτηρίων της εντερικής χλωρίδας τα οποία με την σειρά τους προσλαμβάνουν αυξημένες ποσότητες Β12 για τις μεταβολικές τους ανάγκες. Τελικό αποτέλεσμα είναι η μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης Β12, ακόμη και σε ηλικιωμένους με επαρκή διατροφική πρόσληψη.
- Κατάθλιψη: αποτελεί συχνή νόσο που εκδηλώνεται στην τρίτη ηλικία λόγω της κοινωνικής απομόνω-

σης. Συχνά συνοδεύεται με απώλεια της όρεξης, οδηγώντας σε πτωχή πρόσληψη διατροφικών μικροσυστατικών.

- Πολυφαρμακία που επηρεάζει τον φυσιολογικό μεταβολισμό των μικροθρεπτικών συστατικών. Π.χ. Η φουροσεμίδη και άλλα διουρητικά της ίδιας κατηγορίας προκαλούν υπερασβεστιουρία διότι αναστέλλουν την επαναρρόφηση του ασβεστίου στη περιοχική της καμπύλης, τα θειζιδικά διουρητικά προκαλούν αυξημένη νεφρική απέκκριση μαγνησίου και ψευδαργύρου κλπ.

**Η) Άτομα που ακολουθούν αυστηρές δίαιτες:** Άτομα που ακολουθούν αυστηρές δίαιτες με σημαντική μείωση της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης μπορεί να εμφανίζουν διατροφικές ανεπάρκειες. Παρόλο που τα άτομα αυτά αυξάνουν εντυπωσιακά τα επίπεδα πρόσληψης της βιταμίνης C, του β-καροτενίου, του φολικού οξέως, του μαγνησίου και του καλίου (λόγω της αυξημένης κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών), εντούτοις η πρόσληψη άλλων θρεπτικών συστατικών (του σιδήρου, του ψευδαργύρου, της ριβοφλαβίνης, του ιωδίου και του ασβεστίου) μπορεί να επηρεαστεί σημαντικά. Ειδικότερα, δίαιτες που απαιτούν την πλήρη διακοπή λήψης γαλακτοκομικών προϊόντων ενδέχεται να οδηγήσουν σε σημαντική μείωση του προσλαμβανόμενου ασβεστίου. Η συμπληρωματική λήψη ενός πολυβιταμινούχου σκευάσματος με σύμπλεγμα μετάλλων σε άτομα που ακολουθούν δίαιτα προφυλάσσει από την πιθανή εμφάνιση ανεπαρκούς πρόσληψης των θρεπτικών συστατικών. Συμπληρωματική λήψη ιχθυελαίων συνιστάται σε δίαιτες που δεν προβλέπουν την τακτική κατανάλωση λιπαρών ψαριών.

**Θ) Χορτοφάγοι (Vegetarians), άτομα που ακολουθούν παραλλαγές Χορτοφαγίας και αυστηρώς Χορτοφάγοι (Vegans):** Μία καλά σχεδιασμένη διατροφή για χορτοφάγους δεν παρουσιάζει ελλείψεις σε θρεπτικά συστατικά. Αντιθέτως, μπορεί να περιέχει θρεπτικά συστατικά σε υψηλότερες ποσότητες από μια μετρίως σχεδιασμένη μη-χορτοφαγική διατροφή. Παρ' όλα αυτά, μια συγκεκριμένη κατηγορία βιταμινών και μετάλλων ανευρίσκονται σε μεγαλύτερες ποσότητες και απορροφώνται καλύτερα σε τροφές ζωικής προελεύσεως. Οι αυστηρά χορτοφάγοι οι οποίοι δεν καταναλώνουν καμία τροφή ζωικής προελεύσεως διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν ανεπάρκεια αυτών των θρεπτικών μικροσυστατικών.

Οι συχνότερες διατροφικές ανεπάρκειες σε χορτοφάγους, σε άτομα που ακολουθούν παραλλαγές χορτοφαγίας (Πίνακας 13) και αυστηρώς χορτοφάγους είναι:

- **Η ανεπάρκεια Ασβεστίου:** Η ανεπάρκεια ασβεστίου αποτελεί μια από τις συχνότερα εμφανιζόμενες διατροφικές ανεπάρκειες σε χορτοφάγους και αυ-

στηρώς χορτοφάγους. Συγκεκριμένα, οι χορτοφάγοι ενδέχεται να απορροφούν λιγότερο ασβέστιο εν συγκρίσει με τους μη χορτοφάγους, καθώς καταναλώνουν τροφές υψηλής περιεκτικότητας σε οξαλικά και φυτικά οξέα<sup>(111)</sup>. Οι αυστηρώς χορτοφάγοι και οι ωο - χορτοφάγοι (ονο-vegetarian / καταναλώνουν αυγά χωρίς γαλακτοκομικά προϊόντα), διατρέχουν ακόμη υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διατροφικής ανεπάρκειας ασβεστίου, καθώς πέραν της κατανάλωσης τροφών υψηλής περιεκτικότητας σε οξαλικά και φυτικά οξέα, δεν καταναλώνουν γαλακτοκομικά προϊόντα<sup>(112,113)</sup>. Ειδικότερα στους αυστηρώς χορτοφάγους, η διατροφική ανεπάρκεια ασβεστίου συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων (EPIC study - European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)<sup>(114)</sup>.

- **Η ανεπάρκεια Σιδήρου:** Η ανεπαρκής διατροφική πρόσληψη σιδήρου που εμφανίζεται συχνά σε χορτοφάγους και αυστηρώς χορτοφάγους, οφείλεται στην μειωμένη κατανάλωση τροφών που περιέχουν αιμικό σίδηρο. Ο αιμικός σίδηρος ανευρίσκεται σε ζωικής προελεύσεως τροφές, και χαρακτηρίζεται από αυξημένη απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα εν συγκρίσει με τον μη αιμικό σίδηρο ο οποίος αποτελεί τη κύρια μορφή σιδήρου σε τροφές φυτικής προελεύσεως είναι ο μη αιμικός σίδηρος. Λόγω της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας του μη αιμικού σιδήρου, οι χορτοφάγοι αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης σιδηροπενίας. Για τον λόγο αυτό οι τιμές της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης σιδήρου για τους χορτοφάγους, όπως έχουν καθορισθεί στις ΗΠΑ από το FNB είναι υψηλότερες κατά 1,8 φορές από τις αντίστοιχες των ατόμων που ακολουθούν μια μικτή δίαιτα Δυτικού τύπου<sup>(115)</sup>.
- **Η ανεπάρκεια Ψευδαργύρου:** Οι χορτοφάγοι αποτελούν πληθυσμιακή ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ανεπάρκειας ψευδαργύρου καθώς αφενός μεν δεν καταναλώνουν κόκκινο κρέας, που αποτελεί μια από τις πλουσιότερες διατροφικές πηγές, αφετέρου καταναλώνουν τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικό οξύ, το οποίο αποτελώντας έναν από τους ισχυρότερους συνδέτες του ψευδαργύρου, μειώνει την απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα του<sup>(113,116)</sup>.
- **Η ανεπάρκεια Ιωδίου:** Οι αποκλειστικά χορτοφάγοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας ιωδίου<sup>(117)</sup>, λόγω αποκλεισμού των θαλασσινών από το διαιτολόγιό τους. Μάλιστα η ανεπάρκεια ιωδίου αυστηρών διαιτολογίων μπορεί να συνοδευτεί από δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, όπως αποδεικνύεται από 2 προσφάτως περιγραφείσες περιπτώσεις βρογχοκήλης και υποθυρεοειδισμού σε παιδιά που ακολουθούσαν δίαιτες με αυστηρούς περιορισμούς στα πλαίσια αντιμετώπισης ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας<sup>(118)</sup> και αλλεργιών<sup>(119)</sup>.

- Η ανεπάρκεια Βιταμίνης B12:** Οι αυστηρώς χορτοφάγοι αποτελούν ομάδα υψηλού κίνδυνου για την εμφάνιση ανεπάρκειας βιταμίνης B12, καθώς στερούνται οιασδήποτε πρόσληψης τροφής που να παρέχει B12. Στην βιβλιογραφία ανευρίσκονται πολλαπλές αναφορές περιπτώσεων ανεπάρκειας της βιταμίνης B12 σε αυτήν την ομάδα, η πλειονότητα των οποίων αφορούν σε βρέφη που γεννήθηκαν και θήλασαν από μητέρες vegan. Σε ενήλικες η εμφάνιση ανεπάρκειας βιταμίνης B12 σε άτομα που ακολουθούσαν κανονική διατροφή και εν συνεχεία αλλάζουν σε διατροφή vegan, εμφανίζεται σταδιακά λόγω του χαρακτηριστικού μεταβολισμού της B12. Συγκεκριμένα, το ήμισυ περίπου της B12 απεκκρίνεται στη χολή και επαναπορροφάται μέσω της έντερο-ηπατικής κυκλοφορίας με αποτέλεσμα η διατροφική της έλλειψη να καλύπτεται αρχικά αρκετά αποτελεσματικά από τις ενδογενείς αποθήκες. Παλιότερα πιστευόταν ότι χρειάζεται περίπου 20 έως 30 χρόνια για την μείωση των αποθηκών της B12 σε άτομα που ακολουθούσαν κανονική διατροφή και εν συνεχεία αλλάζουν σε διατροφή vegan. Εντούτοις νεότερες βιβλιογραφικές αναφορές, μειώνουν το διάστημα αυτό σε 6 χρόνια περίπου. Εκτός των vegans και άλλες ομάδες που ακολουθούν παραλλαγές χορτοφαγικών διαιτών (γάλακτο-ωο-χορτοφάγοι) διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας B12, καθώς η ποσότητα B12 που λαμβάνουν από το γάλα και τα αυγά δεν επαρκεί για να καλύψει τις ανάγκες του οργανισμού. Η Αμερικανική Διαιτολογική Εταιρεία συστήνει τη συμπληρωματική λήψη βιταμίνης B12 σε γυναίκες αυστηρώς χορτοφάγους ή πχ γάλακτο-ωο-χορτοφάγους τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και κατά τη γαλουχία, ώστε να διασφαλιστεί η επαρκής παροχή βιταμίνης B12 στο έμβρυο και στο θηλάζον βρέφος <sup>(120)</sup>.
- Η ανεπάρκεια Ριβοφλαβίνης:** Οι αυστηρώς χορτοφάγοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας ριβοφλαβίνης, λόγω των ισχυρών διατροφικών περιορισμών <sup>(121-125)</sup>. Μεταξύ των χορτοφάγων η ανεπάρκεια ριβοφλαβίνης εμφανίζεται κυρίως σε αθλητές λόγω του συνδυασμού της μειωμένης διατροφικής πρόσληψης και των αυξημένων μεταβολικών απαιτήσεων ριβοφλαβίνης που προκαλεί η εκγύμναση <sup>(126)</sup>.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε περίπτωση που οι vegetarian ή vegan δίαιτες εφαρμόζονται σε παιδιά, καθώς η ανεπάρκεια των ανωτέρω μικροθρεπτικών συστατικών σε συνδυασμό με πιθανή ταυτόχρονη θερμιδική έλλειψη σχετίζονται με καθυστέρηση στη σωματική αύξηση, μειωμένη μυϊκή μάζα και λίπος και επιβράδυνση της ψυχοκινητικής εξέλιξης. Βρέφη τα οποία θηλάζονται από μητέρες που ακολουθούν χορτοφαγική

δίαιτα και οι οποίες δεν λαμβάνουν συμπληρώματα διατροφής, χρειάζεται να λαμβάνουν συμπληρώματα με βιταμίνη B12.

ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΧΟΡΤΟΦΑΓΙΑΣ	
Ονομασία	Χαρακτηριστικά Δίαιτας
<b>Lacto-vegetarians</b>	Εξαιρούν το κόκκινο κρέας, τα πουλερικά και τα ψάρια, αλλά καταναλώνουν γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα
<b>Ovo-vegetarians</b>	Εξαιρούν το κόκκινο κρέας, τα πουλερικά και τα ψάρια αλλά καταναλώνουν αυγά
<b>Lacto-ovo-vegetarians</b>	Εξαιρούν το κόκκινο κρέας, τα πουλερικά και τα ψάρια αλλά καταναλώνουν γαλακτοκομικά προϊόντα και αυγά
<b>Pescatarians</b>	Εξαιρούν το κόκκινο κρέας και τα πουλερικά, αλλά καταναλώνουν ψάρια, γάλα, γαλακτοκομικά προϊόντα και αυγά
<b>Semi-vegetarians or flexitarians</b>	Κυρίως χορτοφάγοι που καταναλώνουν περιστασιακά κόκκινο κρέας, προϊόντα κρέατος, πουλερικά και ψάρια.

**Πίνακας 13: Παραλλαγές χορτοφαγίας.** Ο αποκλεισμός διατροφικών ομάδων είναι ανάλογος της πιθανότητας εμφάνισης διατροφικών ανεπαρκειών.

**Ι) Αθλητές:** Εν αντιθέσει με την εκγύμναση ελαφριάς βαρύτητας, η μέτρια ή υπερβολική εκγύμναση συνοδεύεται από σημαντικές μεταβολές της ομοιοστασίας, οι οποίες προκύπτουν από ή προκαλούν την διαταραχή του μεταβολισμού μιας πληθώρας μικροθρεπτικών συστατικών. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η διαταραχή της ανοσολογικής λειτουργίας, η γυναικεία αθλητική τριάδα (female athlete triad) και η σιδηροπενία.

Η διαταραχή της ανοσολογικής λειτουργίας σε αθλητές πρωταθλητισμού (μείωση T και NK λεμφοκυττάρων, μείωση ουδετερόφιλων, μείωση εκκριτικής IgA, διαταραχή της φαγοκυτταρικής ικανότητας κλπ) <sup>(127)</sup>, απεδόθη στη μείωση των επιπέδων γλουταμίνης του πλάσματος <sup>(128)</sup> λόγω της μειωμένης μυϊκής της σύνθεσης και της αυξημένης ιστικής χρήσης της <sup>(129)</sup>.

Η γυναικεία αθλητική τριάδα (female athlete triad) αποτελεί σύνδρομο που εμφανίζεται στο 5% περίπου των αθλητριών και χαρακτηρίζεται από την τριάδα: διατροφική διαταραχή (disordered eating), αμηνόρροια (amenorrhea), και οστεοπόρωση (osteoporosis). Η διατροφική διαταραχή προκαλεί μείωση της συνολικής θερμιδικής πρόσληψης, η οποία οδηγεί σε μείωση του

συνολικού λίπους του σώματος της αθλήτριας. Η μείωση του σωματικού λίπους οδηγεί σε μείωση της παραγωγής των οιστρογόνων, αμηνόρροια, μείωση της απορρόφησης και αύξηση της νεφρικής απέκκρισης ασβεστίου και οστεοπόρωση<sup>(130-132)</sup>. Αθλήτριες που εμφανίζουν την γυναικεία αθλητική τριάδα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων κόπωσης, ένας κίνδυνος που μειώνεται με την συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D<sup>(133)</sup>.

Η σιδηροπενία πολύ συχνή σε αθλητές, με το ποσοστό να είναι σημαντικά υψηλότερο στις αθλήτριες (συνήθως έως 15%), κάτι που αποδίδεται παραδοσιακά στην απώλεια σιδήρου μέσω εμμήνου ρύσεως και στις διαφορές στη διαιτητική πρόσληψη σιδήρου στις γυναίκες<sup>(134)</sup>. Κατά την έντονη εκγύμναση πρόσθετοι μηχανισμοί συμβάλλουν στην προοδευτική απώλεια σιδήρου από τον οργανισμό του αθλητή<sup>(135)</sup>. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν την λανθάνουσα απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό σωλήνα, (λόγω παροδικής ισχαιμίας του έντερου καθώς η ροή του αίματος εκτρέπεται στους σκελετικούς μύες κατά τη διάρκεια της άσκησης), την μικροσκοπική αιματοουρία (λόγω νεφρικής ισχαιμίας, και άμεσου τραύματος της κύστης) και την πρόκληση αιμόλυσης. Για τον λόγο αυτό ένα μεγάλο μέρος αθλητών που ασχολούνται με ιδιαίτερες απαιτητικά αθλήματα (όπως δρομείς μεγάλων αποστάσεων) λαμβάνουν από του στόματος συμπληρώματα σιδήρου, ασχέτως του status σιδήρου του οργανισμού<sup>(136)</sup>.

**ΙΑ) Γενικός πληθυσμός:** Πέραν των ανωτέρω κατηγοριών του πληθυσμού, στις οποίες η χορήγηση συμπληρωμάτων στα πλαίσια πρόληψης ή/και αντιμετώπισης διατροφικών ανεπαρκειών είναι σαφώς τεκμηριωμένη, την τελευταία εικοσαετία διατυπώνεται η άποψη ότι το ποσοστό του γενικού πληθυσμού που χρειάζεται αποκατάσταση συγκεκριμένων μικροθρεπτικών συστατικών ενδεχομένως είναι πολύ μεγαλύτερο. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση διατροφικών ανεπαρκειών σε μεγάλα τμήματα του γενικού πληθυσμού περιλαμβάνουν:

- **Την αδυναμία συμμόρφωση με τις διατροφικές συστάσεις:** Η μη συμμόρφωση με τις διατροφικές συστάσεις αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα εμφάνισης διατροφικών ανεπαρκειών. Υπολογίζεται ότι το 60% του γενικού πληθυσμού δεν πληροί τις διατροφικές συστάσεις πρόσληψης μαγνησίου, ενώ το 19% δεν λαμβάνει ούτε το ήμισυ της συνιστώμενης ποσότητας<sup>(137-139)</sup>. Περίπου το 50% των ενήλικων γυναικών και άνω του 70% των έφηβων κοριτσιών στο Ηνωμένο Βασίλειο λαμβάνει ασβέστιο κάτω από την πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς των 1.150 και 1.000 mg ημερησίως αντίστοιχα. Άτομα που ακολουθούν δίαιτες με χαμηλή περιεκτικότητα σε λίπος είναι επίσης εξαιρετικά δύσκολο να επιτύχουν την συνιστώμενη πρόσληψη βιταμίνης E.

- **Τη μείωση της περιεκτικότητας των σύγχρονων τροφίμων σε θρεπτικά συστατικά:** Η μείωση της περιεκτικότητας σε θρεπτικά συστατικά των σύγχρονων τροφίμων, αναδεικνύεται ολοένα και περισσότερο, καθώς αποτελεί τον παράγοντα εκείνο που ευθύνεται για την μειωμένη πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών, ακόμη και από άτομα τα οποία ακολουθούν ευλαβικά τις διατροφικές συστάσεις.

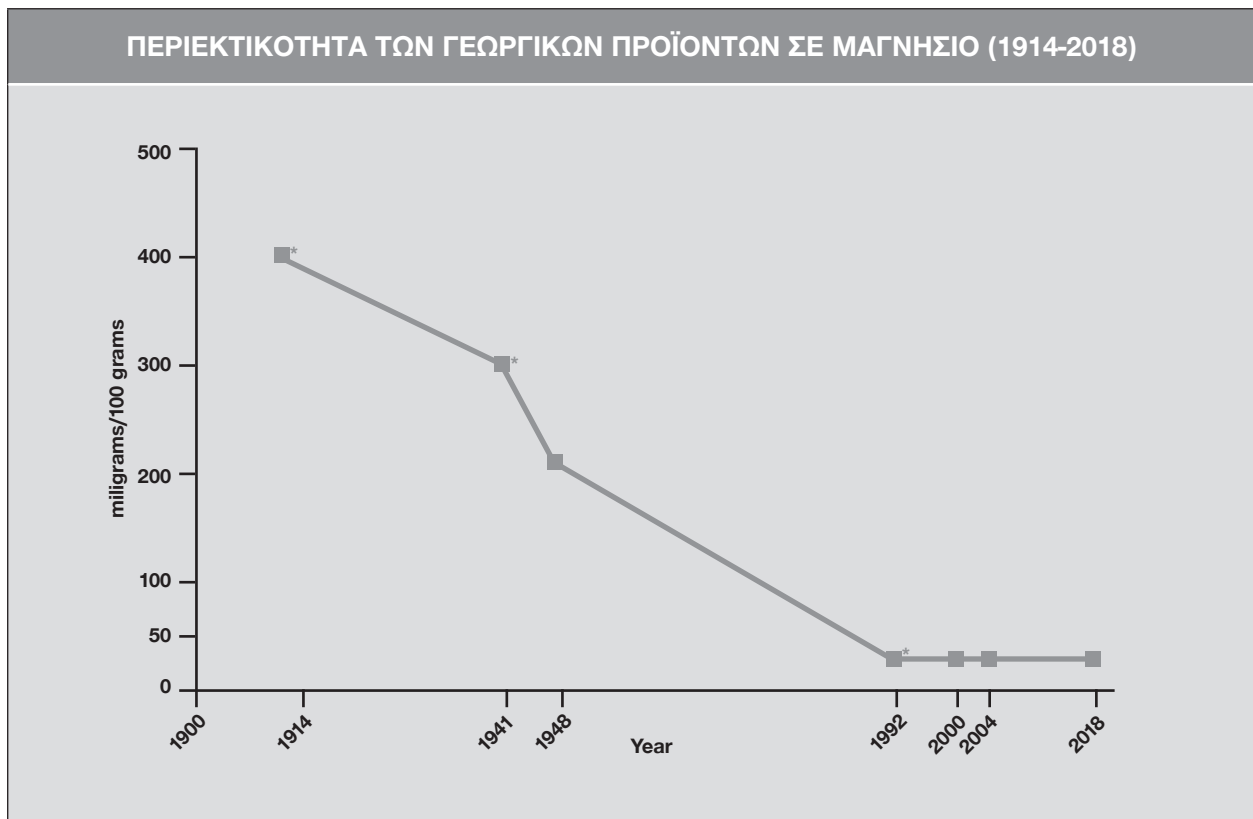
Η βιομηχανοποίηση των μεθόδων παρασκευής τόσο των τροφών ζωικής, όσο και των τροφών φυτικής προελεύσεως οδήγησε στην παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων τροφίμων, καλύπτοντας το μεγαλύτερο μέρος των αναγκών του παγκόσμιου πληθυσμού. Και, ενώ αποτελεί κοινή παραδοχή ότι τα τρόφιμα σήμερα εμφανίζονται βελτιωμένα ως προς την όψη (συμμετρία σχήματος, ομοιομορφία χρώματος, μεγαλύτερο μέγεθος), τη συσκευασία και κάποια επιμέρους χαρακτηριστικά, όπως η ανθεκτικότητα στα νοσήματα, μικρή σημασία δίνεται από τον καταναλωτή στην περιεκτικότητά τους σε θρεπτικά μικροσυστατικά. Οι νεότερης τεχνολογίας τροφές φυτικής προελεύσεως χαρακτηρίζονται από πιο ανοιχτά χρώματα και λιγότερη γεύση, σε σύγκριση με τις φυτικές τροφές που παράγονται με τις παραδοσιακές μεθόδους καλλιέργειας. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει μικρότερη περιεκτικότητα σε φυτοχημικά δραστικές ουσίες (phytochemicals). Επιπλέον, συχνά επηρεάζεται και η περιεκτικότητα σε μέταλλα και ιχνοστοιχεία, καθώς εξαρτάται άμεσα από το υπέδαφος της καλλιέργειας. Η εντατικοποίηση της παραγωγής προκαλεί την εξάντληση της περιεκτικότητας του υπεδάφους σε θρεπτικά μικροσυστατικά, κάτι που οδηγεί σε μείωση των επιπέδων τους στο παραγόμενο προϊόν. Σε μια πρόσφατη ενημέρωση του Ευρωπαϊκού Ινστιτούτου Περιβαλλοντικής Πολιτικής επισημάνεται ότι η υποβάθμιση του εδάφους, επηρεάζει το 61% έως 73% των γεωργικών εδαφών στην ΕΕ και ενέχει κινδύνους για την ποιότητα των παραγόμενων τροφίμων λόγω σημαντικής λόγω της απώλειας θρεπτικών συστατικών<sup>(140)</sup>.

Στη Μεγάλη Βρετανία, μια μεγάλης κλίμακας, επιδοτούμενη από το Υπουργείο Υγείας, έρευνα κατέδειξε ότι η πρόσληψη σεληνίου μέσω της διατροφής εμφάνισε σημαντική πτώση από τα μέσα της δεκαετίας του 1970, ως αποτέλεσμα της αύξησης στην κατανάλωση του φτωχού σε σελήνιο καλαμποκιού που παράγεται σε ευρωπαϊκές χώρες, το οποίο αντικαταστάθηκε από το πλούσιο σε σελήνιο καλαμπόκι που εισαγόταν από τη Νότιο Αμερική (παράγεται σε εδάφη πλούσια σε σελήνιο). Στη Φινλανδία, για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος προστίθεται, από το 1985, σελήνιο στα λιπάσματα, βάσει νομοθεσίας.

Την τελευταία εικοσαετία ανευρίσκεται πληθώρα βιβλιογραφικών αναφορών σχετικά με την ύπαρξη μιας εκτεταμένης υποκλινικής ανεπάρκειας μαγνησίου, στον Δυτικό κόσμο, δηλαδή μιας ανεπάρκειας που αφορά ένα μεγάλο μέρος του γενικού πληθυσμού και η οποία δεν εκδηλώνεται ως κλινική υπομαγνησαιμία. Αν και η υποκλινική ανεπάρκεια μαγνησίου αποδίδεται εν μέρει στις σύγχρονες διατροφικές συνήθειες, ως κύριος παράγοντας της μειωμένης διατροφικής πρόσληψης μαγνησίου θεωρείται ο σύγχρονος τρόπος καλλιέργειας και παρασκευής των τροφίμων. Η αυξανόμενη ζήτηση για τρόφιμα γεωργικής προελεύσεως οδήγησε σε μείωση της απαιτούμενης αγρανάπαυσης και σε εξάντληση του υπεδάφους σε μέταλλα, συμπεριλαμβανομένου του μαγνησίου. Επιπροσθέτως η αυξανόμενη χρήση λιπασμάτων με βάση τα φωσφορικά άλατα είχε ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό αδιάλυτων συμπλεγμάτων φωσφορικού και περαιτέρω μείωση της περιεκτικότητας του υπεδάφους σε μαγνήσιο <sup>(141)</sup>. Η μείωση της περιεκτικότητας του υπεδάφους σε μαγνήσιο μεταφέρεται στην παραγωγή, με αποτέλεσμα την μείωση της

ποσότητας του μαγνησίου στα σύγχρονα γεωργικά προϊόντα (Εικόνα 6). Επί παραδείγματι, η μέση περιεκτικότητα σε ασβέστιο, μαγνήσιο και σίδηρο στο λάχανο, το μαρούλι, τις ντομάτες και το σπανάκι μειώθηκε κατά 80-90% μεταξύ 1914 και 2018 <sup>(142-145)</sup>. Το γεγονός αυτό μεταφράζεται σε μείωση της διατροφικής πρόσληψης μαγνησίου ακόμη και από άτομα που ακολουθούν πιστά τις διατροφικές συστάσεις περί της τακτικής κατανάλωσης πληθώρας φρούτων και λαχανικών.

- **Την ύπαρξη βιοενεργών συστατικών για τα οποία δεν έχουν καθοριστεί διαιτητικές τιμές αναφοράς:** οι διαιτητικές τιμές αναφοράς έχουν καθοριστεί για ένα μικρό μόνο μέρος βιοενεργών συστατικών. Στην τροφή όμως ανευρίσκεται ένας μεγάλος όγκος βιοενεργών (βιοδραστικών) συστατικών, όπως τα Ω3 και Ω6 λιπαρά οξέα, οι πολυφαινόλες, τα αμινοξέα, το άλφα λιποϊκό οξύ, το συνένζυμο Q10 κ.α. τα οποία επηρεάζουν πολλαπλά βιολογικά συστήματα του οργανισμού και για τα οποία δεν έχουν καθοριστεί διαιτητικές τιμές αναφοράς. Σε ορισμένα εξ αυτών (π.χ. Ω3 λιπαρά οξέα) έχουν καθοριστεί συστάσεις, οι οποίες αφορούν στην δι-



Εικόνα 6: Γραφική απεικόνιση της σταδιακής μείωσης της περιεκτικότητας των γεωργικών προϊόντων σε μαγνήσιο από το 1914 έως το 2018. Παρατηρείστε ότι η μείωση κυμαίνεται μεταξύ 80% και 90%. Πηγή: Jayme L. Worker et al. *Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status*.

\*Οι αστερισκοί υποδεικνύουν ότι οι αριθμοί δεν ήταν δυνατόν να επαληθευτούν ανεξάρτητα.

ατροφική ομάδα στην οποία ανευρίσκονται (π.χ. η μέτρια κατανάλωση ψαριού, που μεταφράζεται σε εβδομαδιαία κατανάλωσή του (1-3 μερίδες), είναι ευεργετική για την υγεία και αντισταθμίζει κατά πολύ τους πιθανούς κινδύνους<sup>(146)</sup>. Εντούτοις ο μη καθορισμός συγκεκριμένων διαιτητικών τιμών αναφοράς, μπορεί να καταστήσει μια κατά τα άλλα ισορροπημένη διατροφή, ανεπαρκή ως προς αυτά.

### Σύσταση Συμπληρωμάτων Διατροφής σε πάσχοντες από υποκείμενη νόσο

Αν και σύμφωνα με το ισχύον νομικό πλαίσιο τα συμπληρώματα διατροφής δεν προλαμβάνουν ή θεραπεύουν οποιοδήποτε νόσημα, η σύσταση τους από τους κλινικούς Ιατρούς αποτελεί μια ολοένα αυξανόμενη τάση και στηρίζεται σε πληθώρα βιβλιογραφικών δεδομένων.

Η σύσταση συμπληρωμάτων διατροφής στην κλινική πράξη μπορεί να διακριθεί σε 4 επιμέρους κατηγορίες νοσολογικών οντοτήτων (Εικόνα 7):

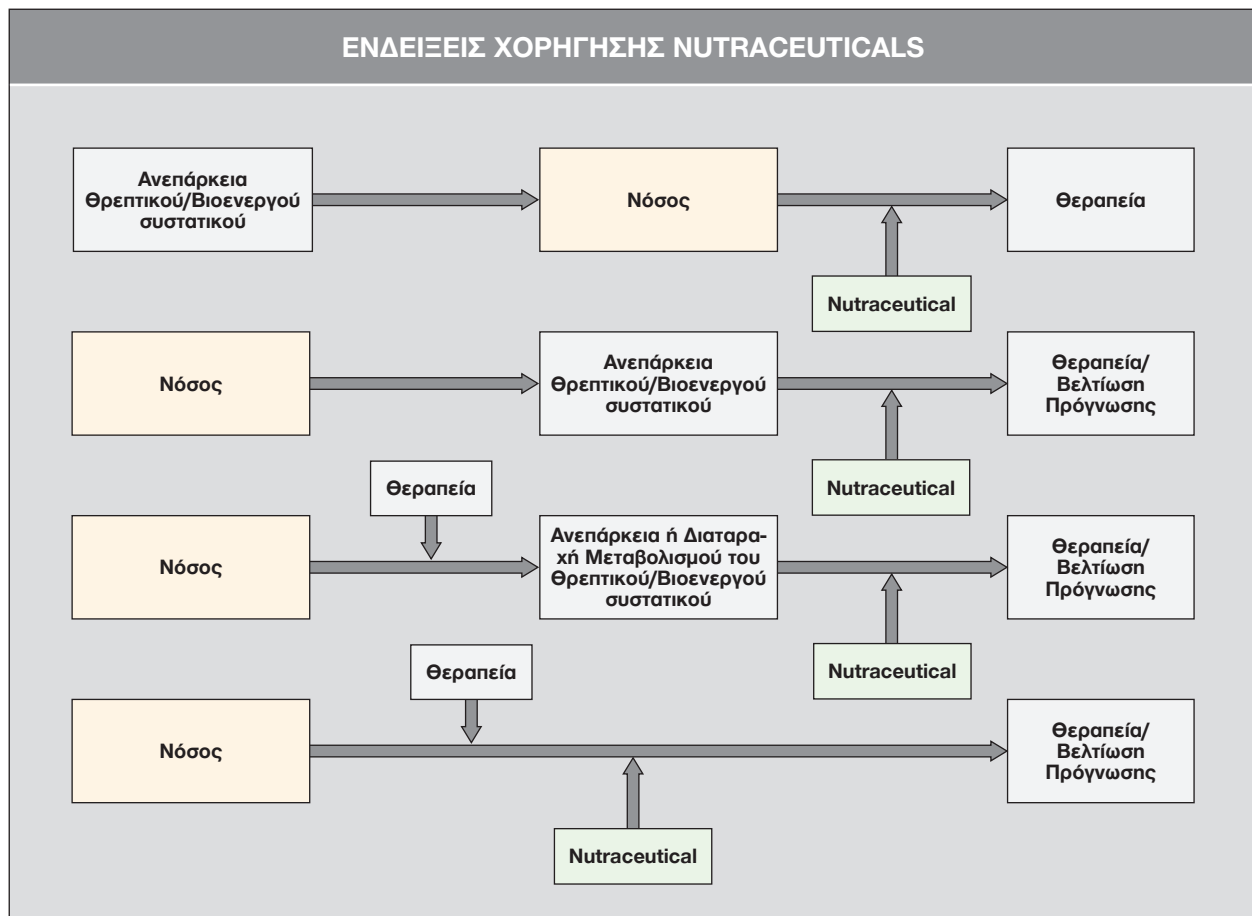
- Σε παθήσεις που προκαλούνται από ανεπάρκεια ενός συγκεκριμένου θρεπτικού/βιοενεργού συστατικού (σύνδρομα ανεπάρκειας).

- Σε παθήσεις που η ανεπάρκεια του θρεπτικού/βιοενεργού συστατικού είναι απόρροια της παθοφυσιολογίας της νόσου.
- Σε παθήσεις που η ανεπάρκεια του θρεπτικού/βιοενεργού συστατικού είναι απόρροια της θεραπείας της νόσου (χειρουργική ή φαρμακευτική).
- Σε παθήσεις που η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής θεωρείται ως συμπληρωματική της φαρμακευτικής θεραπείας, καθώς βελτιώνει την συνολική πρόγνωση της νόσου.

**Α) Παθήσεις που προκαλούνται από την ανεπάρκεια ενός συγκεκριμένου θρεπτικού/βιοενεργού συστατικού (σύνδρομα ανεπάρκειας):** Οι παθήσεις που προκαλούνται από την ανεπάρκεια ενός συγκεκριμένου συστατικού με θρεπτική επίδραση αποτελούν την κύρια ένδειξη χορήγησης συμπληρωμάτων, καθότι η αναπλήρωση του αποτελεί την θεραπεία εκλογής.

Ορισμένες από τις παθήσεις αυτές είναι:

- Η Νόσος Beri Beri (ανεπάρκεια βιταμίνης B1)



Εικόνα 7: Σχηματική απεικόνιση των κατηγοριών των νοσολογικών οντοτήτων στις οποίες μπορεί να συσταθεί η χορήγηση συμπληρωμάτων.

- Το ρινο-οφθαλμο-γεννητικό σύνδρομο (ανεπάρκεια βιταμίνης B2)
- Η πελάγρα (ανεπάρκεια βιταμίνης B3)
- Η μεγαλοβλαστική αναιμία (ανεπάρκεια βιταμίνης B12 ή/και ανεπάρκεια φολικού οξέος)
- Το σκορβούτο (ανεπάρκεια βιταμίνης C)
- Η σιδηροπενική αναιμία (ανεπάρκεια σιδήρου). Η ανεπάρκεια σιδήρου με ή χωρίς την εμφάνιση αναιμίας αποτελεί την πλέον διαδεδομένη διατροφική ανεπάρκεια παγκοσμίως, ενώ η σιδηροπενική αναιμία αποτελεί το πρώτο σε συχνότητα αίτιο αναιμίας στον Δυτικό κόσμο (συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας)
- Η εντεροπαθητική ακροδερματίτις (ανεπάρκεια ψευδαργύρου)
- Η νόσος Menkes (ανεπάρκεια χαλκού)

Η ανεπάρκεια του θρεπτικού συστατικού οφείλεται είτε σε μειωμένη διατροφική πρόσληψη (π.χ. αστία, νευρογενής ανορεξία), είτε σε μειωμένη απορρόφηση (π.χ. σύνδρομο δυσαπορρόφησης), είτε σε αυξημένη απώλεια (π.χ. χρόνια αιμορραγία), είτε σε συνδυασμούς των παραπάνω αιτίων. Ορισμένα σύνδρομα ανεπάρκειας διακρίνονται σε κληρονομικά (συγγενή) και επίκτητα, αναλόγως του εάν η αιτιολογία που προκαλεί την ανεπάρκεια του θρεπτικού συστατικού έχει κληρονομική ή όχι βάση.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ανεπάρκεια χαλκού, η οποία διακρίνεται σε συγγενή (νόσος Menkes (MD) ή νόσος σγουρών μαλλιών /Kinky hair Disease) και επίκτητη. Η νόσος Menkes (MD) αποτελεί μια σοβαρή, πολυσυστημική διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού η οποία οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη μεταφοράς του χαλκού, ATP7A <sup>(147,148)</sup>. Η πρωτεΐνη ATP7A εκφράζεται στα εντεροκύτταρα συμμετέχοντας στην απορρόφηση του χαλκού της διατροφής και στην είσοδό της στη συστηματική κυκλοφορία. Ως εκ τούτου μεταλλάξεις της ATP7A προκαλούν διαταραχή της φυσιολογικής απορρόφησης του χαλκού της διατροφής. Η επίκτητος ανεπάρκεια χαλκού είναι σχετικά σπάνια και οφείλεται είτε σε μειωμένη διατροφική πρόσληψη (π.χ. άτομα με βαριά υποθρεψία, νεογνά με χολόσταση από παρεντερική διατροφή στην οποία δεν περιέχεται χαλκός <sup>(149)</sup>) είτε σε μειωμένη απορρόφηση (π.χ. άτομα που λαμβάνουν παρατεταμένα υψηλές δόσεις ψευδαργύρου, καθώς ο ψευδαργύρος ανταγωνίζεται τον χαλκό ως προς την εντερική απορρόφηση του <sup>(150)</sup>, πάσχοντες από κοιλιοκάκη <sup>(151,152)</sup>, νόσο του Crohn, χρόνια διάρροια, κυστική ίνωση <sup>(153)</sup> και σύνδρομο βραχείας εντέρου).

Πρέπει να επισημανθεί ότι η ανεπάρκεια ορισμένων θρεπτικών συστατικών μπορεί να συνοδεύεται από την εμφάνιση κλινικής σημειολογίας, χωρίς να υφίσταται ως ξεχωριστή νοσολογική οντότητα. Τέτοια περίπτωση αποτελεί η διατροφική ανεπάρκεια των λιπαρών οξέων που

χαρακτηρίζεται από πληθώρα δερματοβλεννογόνιων και συστηματικών εκδηλώσεων. Οι δερματοβλεννογόνιες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν αλωπεκία, παρατριμματικές διαβρώσεις, πετέχειες, αυξημένη διαδερμική απώλεια ύδατος, και ξηροδερμία, ενώ οι συστηματικές περιλαμβάνουν καθυστέρηση ανάπτυξης, μειωμένη γονιμότητα, αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις, τριχοειδική ευθραυστότητα και διαταραχές της επούλωσης. Παρά την πληθώρα των κλινικών εκδηλώσεων η ανεπάρκεια λιπαρών οξέων δεν περιγράφεται ως ξεχωριστή νοσολογική οντότητα.

Οι δόσεις που χρησιμοποιούνται στα πλαίσια θεραπευτικής αντιμετώπισης των συνδρόμων ανεπάρκειας είναι κατά πολύ υψηλότερες των αντίστοιχων που συστήνονται στις διαιτητικές τιμές αναφοράς. Επί παραδείγματι η δόση της B12 που συστήνεται στα πλαίσια της από του στόματος αποκατάστασης της ανεπάρκειας B12 είναι 1000 μg, όταν η συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη που έχει καθοριστεί από το FNB και η επαρκής ημερήσια πρόσληψη που έχει καθοριστεί από την EFSA για τους ενήλικες είναι 2,4 μg και 4 μg αντίστοιχα.

**Β) Παθήσεις που η ανεπάρκεια του θρεπτικού/βιοενεργού συστατικού είναι απόρροια της παθοφυσιολογίας της νόσου:** Στην κατηγορία αυτή υπάγονται νοσήματα στα οποία η ανεπάρκεια του θρεπτικού/βιοενεργού συστατικού είναι απόρροια της υποκείμενης παθοφυσιολογίας. Στα νοσήματα αυτά η αναπλήρωση του βιοενεργού συστατικού, βελτιώνει την ποιότητα ζωής του ασθενούς και σε ορισμένες περιπτώσεις δύναται επηρεάσει και την πρόγνωση της νόσου. Ορισμένες από τις παθήσεις αυτές είναι:

- Τα σύνδρομα δυσαπορρόφησης (ασθενείς πάσχοντες από: νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα, καρκίνο παγκρέατος, καρκίνο χοληδόχου πόρου)
- Τα χρόνια διαρροϊκά σύνδρομα (ασθενείς πάσχοντες από: χρόνια παγκρεατίτιδα, παγκρεατική ανεπάρκεια, κοιλιοκάκη)
- Η νεφρική δυσλειτουργία και η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση και ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση)
- Η καρκινική καχεξία

Χαρακτηριστικό των νοσημάτων αυτών είναι η πρόκληση ανεπάρκειας σε περισσότερα του ενός βιοενεργών συστατικών. Επί παραδείγματι οι πάσχοντες από σύνδρομο δυσαπορρόφησης παρουσιάζουν ανεπάρκεια του συνόλου των λιποδιαλυτών βιταμινών, ανεπάρκεια συνενζύμου Q10, ανεπάρκειες σε συγκεκριμένα μέταλλα κλπ.

**Γ) Παθήσεις που η ανεπάρκεια του θρεπτικού/βιοενεργού συστατικού είναι απόρροια της θεραπείας της νόσου (χειρουργική ή φαρμακευτική):** Στην κατηγορία αυτή υπάγονται νοσήματα στα οποία η ανε-



πάρκεια του θρεπτικού/ βιοενεργού συστατικού είναι απόρροια της θεραπείας του νοσήματος (χειρουργική ή φαρμακευτική) και στα οποία η αναπλήρωση του καθιστά δυνατή την συνέχιση και την επιτυχία της αγωγής και εν τέλει βελτιώνει την πρόγνωση της νόσου. Στην κατηγορία αυτή υπάγονται και νοσήματα στα οποία η προληπτική χορήγηση του βιοενεργού συστατικού μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τις επιπλοκές της θεραπευτικής αγωγής.

Ορισμένες από τις παθήσεις στις οποίες η ανεπάρκεια του θρεπτικού/βιοενεργού συστατικού είναι απόρροια της θεραπείας του νοσήματος (χειρουργική ή φαρμακευτική) είναι:

- Τα μετεγχειρητικά σύνδρομα δυσαπορρόφησης κατόπιν χειρουργικής θεραπείας καρκίνου του στομάχου, καρκίνου παγκρέατος, καρκίνου χοληφόρων, και καρκίνου παχέος εντέρου λόγω μείωσης του λειτουργικού μήκους του γαστρεντερικού αυλού.
- Η διάρροια εξ αντιβιοτικών
- Η μυοπάθεια σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες, λόγω μείωσης της ενδογενούς σύνθεσης του συνενζύμου Q10
- Η επαγόμενη από χημειοθεραπεία δυσανεξία στη λακτόζη

Οι βασικοί μηχανισμοί με τους οποίους η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια θρεπτικών/βιοενεργών συστατικών περιλαμβάνουν α) την μείωση της διαιτητικής απορρόφησης (πρωτογενή, όταν το φάρμακο επιδρά άμεσα στον εντερικό βλεννογόνο ή σε εντεροκινητικές διαδικασίες και δευτερογενή, όταν το φάρμακο επιδεινώνει μια προϋπάρχουσα παθολογία προκαλώντας δυσαπορρόφηση), β) την μείωση ή αναστολή της ενδογενούς σύνθεσης, γ) την τροποποίηση του μεταβολισμού των nutraceuticals και δ) την επιτάχυνση της απέκκρισης. Οι μηχανισμοί αυτοί καθώς και ορισμένα παραδείγματα φαρμάκων αναγράφονται στον **πίνακα 15**. Στη 2<sup>η</sup> ενότητα του βιβλίου περιγράφονται αναλυτικά οι επιδράσεις των φαρμακευτικών ουσιών στο status του εκάστοτε nutraceutical.

Ορισμένες από τις παθήσεις στις οποίες η προληπτική χορήγηση συμπληρωμάτων μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τις επιπλοκές και καθιστά δυνατή την συνέχιση και την επιτυχία της θεραπευτικής αγωγής είναι:

- Η πρόληψη ακτινικής βλεννογονίτιδας με χορήγηση από του στόματος L-Γλουταμίνης σε καρκινοπαθείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία.
- Η πρόληψη οξείας μυελοτοξικότητας με χορήγηση φυλλικού οξέος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε

θεραπεία με μεθοτρεξάτη (π.χ. σε πάσχοντες από ψωρίαση, ρευματοειδή αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα, εντεροπαθητική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα).

- Η πρόληψη της οπτικής νευρίτιδας με χορήγηση βιταμίνης B6 σε πάσχοντες από φυματίωση που λαμβάνουν ισονιαζίδη.

**Δ) Παθήσεις που η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής θεωρείται ως συμπληρωματική της φαρμακευτικής θεραπείας, καθώς βελτιώνει την συνολική πρόγνωση της νόσου:** Η κατηγορία αυτή των νοσημάτων παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς αποτελεί νεότερη και ταχέως αναπτυσσόμενη κατηγορία. Στην κατηγορία αυτή υπάγονται νοσήματα στα οποία η χορήγηση συμπληρωμάτων μπορεί να τροποποιήσει παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία, βελτιώνοντας με τον τρόπο αυτό την βαρύτητα και την πρόγνωση της νόσου. Μάλιστα σε ορισμένα από αυτά τα νοσήματα, ελλείψει αποτελεσματικής φαρμακοθεραπείας, η χορήγηση των συμπληρωμάτων αποτελεί την θεραπεία εκλογής (π.χ. Χορήγηση α-λιποϊκού οξέος στη διαβητική νευροπάθεια).

Ορισμένες από τις παθήσεις αυτές είναι:

- Η νόσος του Πάρκινσον (Χορήγηση συνενζύμου Q10)
- Η νόσος του κινητικού νευρώνα (Χορήγηση συνενζύμου Q10)
- Η εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα (Χορήγηση γλυκοζαμίνης)
- Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (Χορήγηση γλυκοζαμίνης)
- Η διαβητική νευροπάθεια (Χορήγηση α-λιποϊκού οξέος)
- Η υπερτριγλυκεριδαιμία (Χορήγηση Ω-3 λιπαρών οξέων)
- Η υπερλιπιδαιμία (Χορήγηση φυτικών στερολών σε συνδυασμό με στατίνες)
- Η πνευμονική ίνωση (Χορήγηση N-Ακετυλοκυστεΐνης)
- Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Χορήγηση N-Ακετυλοκυστεΐνης)
- Η ακμή (Χορήγηση Γλυκονικού Ψευδαργύρου)
- Η οστεοπενία/οστεοπόρωση (Χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D)

Η ταχεία ανάπτυξη της κατηγορίας αυτής με την συνεχή προσθήκη νέων παθήσεων οφείλεται στον καθορισμό νέων βιολογικών μηχανισμών δράσης, οι οποίοι υπερβαίνουν τις θρεπτικές ιδιότητες των nutraceuticals, επηρεάζοντας πολλαπλά βιολογικά μονοπάτια (π.χ. τροποποίηση ανοσιακής και φλεγμονώδους απόκρισης, ρύθμιση κυτταρικής διαφοροποίησης και απόπτωσης κλπ). Οι μηχανισμοί αυτοί περιγράφονται εις βάθος και ξεχωριστά για το κάθε nutraceutical στη 2<sup>η</sup> ενότητα του βιβλίου.

## Ασφάλεια λήψης Συμπληρωμάτων Διατροφής

Η ασφαλής χρήση των συμπληρωμάτων διατροφής στην κλινική πράξη εξαρτάται από 2 παράγοντες:

- από τις βιολογικές ιδιότητες του nutraceutical που εμπεριέχεται στο συμπλήρωμα. Όπως προδίδει η ονομασία τους, οι βιοενεργά δραστικές ουσίες που περιλαμβάνονται στα συμπληρώματα διατροφής, διαθέτουν την ικανότητα να επηρεάζουν συγκεκριμένους βιολογικούς μηχανισμούς στον οργανισμό. Το γεγονός αυτό εγείρει την πιθανότητα τόσο ανεπιθύμητων ενεργειών όσο και φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.
- από την αξιοπιστία του επιλεχθέντος σκευάσματος.

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αν και σχετικά σπάνιες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των συμπληρωμάτων διατροφής είναι υπαρκτές και ως εκ τούτου ο κλινικός οφείλει να τις γνωρίζει. Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα συμπληρώματα μπορεί να χρησιμοποιηθεί η κλασική ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από φαρμακευτικές ουσίες. Σύμφωνα με αυτή οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων διακρίνονται σε:

- **Τύπου A (Augmented) Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** αποτελούν ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώνονται ως υπέρβαση της κύριας ή κάποιας δευτερεύουσας, γνωστής, ενέργειας ενός φαρμάκου και ως εκ τούτου είναι προβλέψιμες <sup>(155,156)</sup>.
- **Τύπου B (Bizarre) Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** αποτελούν ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν έχουν σχέση με την ή τις φαρμακολογικές ενέργειες μιας ουσίας, όπως π.χ. συμβαίνει με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή ιδιοσυγκρασίας <sup>(155,156)</sup>.
- **Τύπου C (Chronic) Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** είναι εκείνες οι αντιδράσεις που οφείλονται σε μακροχρόνια έκθεση στο φάρμακο, όπως η νεφροπάθεια από αναλγητικά ή ο σακχαρώδης διαβήτης από ορισμένα άτυπα αντιψυχωσικά <sup>(156)</sup>.
- **Τύπου D (Delayed) Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** αποτελούν ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται όψιμα, μετά τη χρήση του φαρμάκου, όπως η τερατογένεση και η καρκινογένεση <sup>(156)</sup>.
- **Τύπου E (Ending) Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** αποτελούν ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται με την αιφνίδια διακοπή χρονίως χορηγούμενων φαρμάκων, όπως οι αντιδράσεις στέρσης από τη διακοπή των βενζοδιαζεπινών ή η ταχυκαρδία από τη διακοπή των β-αναστολέων <sup>(156)</sup>.

Κατ' αντιστοιχίαν με αυτή την ταξινόμηση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των συμπληρωμάτων διακρίνονται σε:

- **Τύπου A (Augmented) Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνεται η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών των συμπληρωμάτων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η διάρροια που προκαλεί το μαγνήσιο, η οποία προκύπτει από την ιδιότητα του να αυξάνει την κινητικότητα του εντέρου και να δρα ωσμωτικά εγκλωβίζοντας μόρια ύδατος και αυξάνοντας τον όγκο των κοπράνων. Η πιθανότητα εμφάνισης της διάρροιας εξαρτάται από τον βαθμό απορρόφησης του άλατος μαγνησίου από τον εντερικό βλεννογόνο. Άλατα με μικρή απορρόφηση (όπως το οξειδίο του μαγνησίου) προκαλούν συχνότερα διάρροια, καθώς το μαγνήσιο που δεν απορροφάται παραμένει στον εντερικό αυλό δρώντας ωσμωτικά <sup>(157)</sup>. Άλλο παράδειγμα ανεπιθύμητων ενεργειών που υπάγονται στην κατηγορία αυτή είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές που προκαλούνται από την λήψη πρεβιοτικών. Αυτές περιλαμβάνουν οσμωτική διάρροια, μετεωρισμό και παραγωγή αερίων και προκύπτουν από τη βιολογική δράση των πρεβιοτικών, δηλαδή της ιδιότητάς τους να υπόκεινται ζύμωση από τα βακτήρια του παχέος εντέρου. Το είδος της ανεπιθύμητης ενέργειας εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες και την χρησιμοποιούμενη δόση του πρεβιοτικού. Πρεβιοτικά με μικρότερο μήκος αλυσίδας χαρακτηρίζονται από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, κάτι που οφείλεται στο γεγονός ότι ζυμώνονται πιο γρήγορα (κυρίως στο εγγύς κόλον), εν αντιθέσει με τα πρεβιοτικά με μεγαλύτερο μήκος αλυσίδας, τα οποία ζυμώνονται στο άπω κόλον. Εκτός από το μήκος της αλυσίδας, η δόση μπορεί να επηρεάσει το προφίλ ασφάλειας. Επί παραδείγματι σε χαμηλή δόση (2,5–10 gr ημερησίως) είναι συχνότερη η εμφάνιση μετεωρισμού, ενώ σε υψηλή δόση (40–50 gr ημερησίως) είναι συχνότερη η πρόκληση οσμωτικής διάρροιας.
- **Τύπου B (Bizarre) Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** Σε αυτή την κατηγορία υπάγονται κυρίως αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I, όπως κνίδωση και αγγειοοίδημα και σπανιότερα αντιδράσεις ιδιοσυγκρασίας. Επί παραδείγματι εμφάνιση κνίδωσης και αγγειοοιδήματος έχει περιγραφεί σε χορήγηση ιωδίου, φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12. Η πιθανότητα εμφάνισης των αντιδράσεων υπερευαισθησίας εξαρτάται από την οδό χορήγησης. Για παράδειγμα οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I από την χορήγηση B12, εμφανίζονται σχεδόν πάντα σε παρεντερική χορήγηση. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε αρκετές περιπτώσεις αντιδράσεων υπερευαισθησίας δεν έχει καθοριστεί το εάν αυτές οφείλονται στα έκδοχα των σκευασμάτων ή στο βιοενεργό

συστατικό <sup>(91)</sup>. Μια από τις προσφάτως περιγραφείσες ιδιοσυγκρασιακές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι Σύνδρομο Αυτοανοσίας Ινσουλίνης (Insulin Autoimmune Syndrome (IAS) - Hirata Disease). Το Σύνδρομο Αυτοανοσίας Ινσουλίνης αποτελεί μια σπάνια μορφή αυτοάνοσης υπογλυκαιμίας η οποία οφείλεται στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης (Insulin Autoantibodies - IAA). Η παθογένεση του IAS περιλαμβάνει τον σχηματισμό συμπλόκων ινσουλίνης - IAA τα οποία προκαλούν γλυκαιμικές μεταβολές με διφασικό μηχανισμό: αρχικά τα αυτοαντισώματα εμποδίζουν την ινσουλίνη να δεσμεύσει τον υποδοχέα της στη μεταγευματική φάση, οδηγώντας σε ήπια υπεργλυκαιμία. Εν συνέχεια και ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, η ινσουλίνη απελευθερώνεται από τα αυτοαντισώματα, προκαλώντας υπογλυκαιμία. Περιστατικά συνδρόμου αυτοανοσίας ινσουλίνης έχουν περιγραφεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λιποϊκό οξύ <sup>(158-160)</sup>. Οι ασθενείς με γονότυπο αντιγόνων ανθρωπίνων λευκοκυττάρων, όπως τα αλληλόμορφα HLA-DRB1\*04:06 και HLA-DRB1\*04:03 είναι πιο ευάλωτοι στην εμφάνιση συνδρόμου αυτοανοσίας ινσουλίνης όταν υποβάλλονται σε θεραπεία με λιποϊκό οξύ.

- Τύπου C (Chronic) Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** Στην κατηγορία αυτή υπάγονται ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες εμφανίζονται σε χρόνια χορήγηση του συμπληρώματος. Προκαλούνται λόγω της τροποποίησης μεταβολικών παραμέτρων ή βιολογικών μηχανισμών, η οποία εμφανίζεται σε χρόνια/αθροιστική επίδραση του βιοενεργού συστατικού. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η νευροτοξικότητα που προκαλεί η πυριδοξίνη. Συγκεκριμένα η μακροχρόνια χορήγηση πυριδοξίνης σε ημερήσια δόση που υπερβαίνει τα 500 mg συννηθέστερη σχετίζεται με την εμφάνιση αισθητική νευροπάθεια. Τόσο η βαρύτητα όσο και η πρόγνωση της αισθητικής νευροπάθειας που οφείλεται σε υψηλή πρόσληψη Β6 είναι δόσοεξαρτώμενη <sup>(161-163)</sup>. Ως προτεινόμενος μηχανισμός πρόκλησης της επαγόμενης από την πυριδοξίνη νευροτοξικότητας, είναι η υπέρβαση της ικανότητας του ήπατος να φωσφορυλιώνει την πυριδοξίνη στην ενεργό μορφή της (φωσφορική πυριδοξάλη), με αποτέλεσμα οι κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις πυριδοξίνης να προκαλούν την τοξικότητα.
- Τύπου D (Delayed) Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που υπάγονται σε αυτή την κατηγορία αποτελούν τις πλέον αμφιλεγόμενες, καθώς η ύπαρξη τους είναι εξαιρετικά δύσκολο να στοιχειοθετηθεί. Εντούτοις, για συγκεκριμένα βιοενεργά συστατικά που εμπεριέχονται στα συμπληρώματα έχουν διατυπωθεί προφυλαξίες σχετικά

με την αύξηση του κινδύνου καρκινογένεσης που συνοδεύει την πρόσληψη τους από συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες. Η πιο χαρακτηριστική περίπτωση είναι η συσχέτιση της πρόσληψης υψηλών δόσεων πρόδρομων ενώσεων βιταμίνης Α και β-καροτενίου με την αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα σε άτομα με προϋπάρχοντα αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα (καπνιστές και άτομα που έχουν εκτεθεί χρονίως σε αμίαντο). Η προφύλαξη αυτή διατυπώθηκε βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης CARET (Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial) <sup>(164)</sup>. Στη συγκεκριμένη μελέτη, περίπου 9.000 άτομα (καπνιστές και άτομα με ιστορικό έκθεσης σε αμίαντο) έλαβαν ημερήσια αγωγή με 25.000 IU (7.500 μg PAE) παλμιτικού ρετινυλίου και 30 mg β-καροτενίου, ενώ ένας παρόμοιος αριθμός ατόμων έλαβε εικονικό φάρμακο. Μετά από τέσσερα χρόνια παρακολούθησης, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα ήταν κατά 28% υψηλότερη στην ομάδα που είχε λάβει την αγωγή με την βιταμίνη Α και το β-καροτένιο, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Μια πιθανή εξήγηση για την αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του πνεύμονα είναι ότι το οξειδωτικό περιβάλλον του πνεύμονα, λόγω της χρόνιας έκθεσης στον καπνό και τον αμίαντο, προκαλεί διαταραχή του φυσιολογικού μεταβολισμού της βιταμίνης Α και του καροτενίου σε κυτταρικό επίπεδο και παραγωγή παθολογικών μεταβολιτών με καρκινογόνο δράση <sup>(165)</sup>.

- Τύπου E (Ending) Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** Δεν έχουν περιγραφεί ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες να ταξινομούνται σε αυτή την κατηγορία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εμφάνιση τους περιγράφονται εις βάθος και ξεχωριστά για το κάθε nutraceutical στη 2<sup>η</sup> ενότητα του βιβλίου.

### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Η γνώση των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων των συμπληρωμάτων είναι εξαιρετικά σημαντική για την καθημερινή κλινική πρακτική, καθώς προλαμβάνει την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και βελτιστοποιεί την θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Αντίστοιχα, η παράβλεψη του παράγοντα αυτού ενέχει τον κίνδυνο αποτυχίας της θεραπευτικής αγωγής και εμφάνισης δυνητικά επικίνδυνων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι αλληλεπιδράσεις των συμπληρωμάτων με τα φάρμακα βασίζονται στις ίδιες αρχές φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής στις οποίες βασίζονται οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων. Συγκεκριμένα οι αλληλεπιδράσεις συμπληρωμάτων - φαρμάκων μπορεί να είναι:

1. Αλληλεπιδράσεις Φαρμακοκινητικής. Οι αλληλεπιδράσεις φαρμακοκινητικής προκύπτουν απόρροια:

- της επίδρασης του συμπληρώματος στην απορρόφηση και την βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου
- της επίδρασης του συμπληρώματος στην πρωτεϊνική σύνδεση του φαρμάκου με τα λευκώματα του πλάσματος και των ιστών και στην δίοδο του μέσω των κυτταρικών μεμβρανών
- της επίδρασης του συμπληρώματος στον μεταβολισμό του φαρμάκου
- της επίδρασης του συμπληρώματος στην απέκκριση του φαρμάκου

2. Αλληλεπιδράσεις Φαρμακοδυναμικής. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές οφείλονται στα χαρακτηριστικά ή τον βιολογικό μηχανισμό δράσης της δραστικής ουσίας του συμπληρώματος, ο οποίος επηρεάζει (ενισχύει ή αναστέλλει) την δράση του φαρμάκου.

Αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αλληλεπιδράσεων παρουσιάζουν οι ηλικιωμένοι ασθενείς λόγω των παθολογικών μεταβολών που σχετίζονται με τη γήρανση και της πολυφαρμακίας.

#### **A) Αλληλεπιδράσεις Φαρμακοκινητικής**

**Επίδραση συμπληρωμάτων στην απορρόφηση και την βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων:** Το πρώτο επίπεδο δυνητικής αλληλεπιδράσης συμπληρωμάτων-φαρμάκων αφορά στην αλληλεπίδραση των βιοενεργών συστατικών των συμπληρωμάτων με την εντερική απορρόφηση των φαρμάκων. Η επίδραση των βιοενεργών συστατικών στην απορρόφηση του φαρμάκου μπορεί να είναι ανασταλτική (μειώνοντας την απορρόφηση και τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα και ως εκ τούτου την δραστηριότητα του) ή ενισχυτική (αυξάνοντας την απορρόφηση του και τα επίπεδα του στο πλάσμα, γεγονός που αυξάνει την δράση του και τις πιθανότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών).

Παραδείγματα αποτελούν η ενισχυτική επίδραση της βιταμίνης E, στην απορρόφηση της κυκλοσπορίνης και η ανασταλτική επίδραση του ασβεστίου και του ψευδαργύρου στην απορρόφηση των κινολονών.

**Επίδραση συμπληρωμάτων στην πρωτεϊνική σύνδεση του φαρμάκου με τα λευκώματα του πλάσματος και των ιστών και στην δίοδο του μέσω των κυτταρικών μεμβρανών:** Σε αυτή την κατηγορία έχουν περιγραφεί ελάχιστες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις και αφορούν κυρίως στην επίδραση ορισμένων βιοενεργών συστατικών στην κινητική του φαρμάκου σε κυτταρικό επίπεδο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ενισχυτική επίδραση της θεανίνης στην αντινεοπλασματική δράση της δοξορουμπικίνης, μέσω της αναστολής

της εκροής της από τα καρκινικά κύτταρα <sup>(166)</sup>.

**Επίδραση συμπληρωμάτων στον μεταβολισμό του φαρμάκου:** Σε αυτή την κατηγορία υπάγεται ένας σημαντικός αριθμός αλληλεπιδράσεων, οι οποίες προκαλούνται από την επίδραση των βιοενεργών συστατικών των συμπληρωμάτων σε ενζυμικά συστήματα που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των φαρμακευτικών ουσιών. Η πλειονότητα των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων που αφορούν σε αυτή την κατηγορία περιγράφονται σε φυτικά εκχυλίσματα, καθώς οι φυτοχημικά δραστικές ουσίες που αυτά περιέχουν διαθέτουν την ικανότητα επηρεασμού των ηπατικών ενζυμικών συστημάτων.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το Υπερικό ή Βότανο του Αγίου Ιωάννη (St John's Wort, *Hypericum perforatum*), το οποίο λόγω ενζυμικής επαγωγής προκαλεί αύξηση του ηπατικού μεταβολισμού και μείωση των επιπέδων του πλάσματος μιας μεγάλης κατηγορίας φαρμάκων (βαρφαρίνη, κυκλοσπορίνη, διγοξίνη, ινδοραβίρη, θεοφυλλίνη, μιδαζολάμη, αμιτριπυλίνη, ιμιπραμίνη, αντισυλληπτικά από του στόματος κ.α.).

Μια κλασική φαρμακευτική αλληλεπίδραση που υπάγεται σε αυτή την κατηγορία είναι αυτή που προκύπτει από την κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ και την ταυτόχρονη λήψη μιας μεγάλης κατηγορίας φαρμάκων. Σε αντίθεση με το Βότανο του Αγίου Ιωάννη, η αλληλεπίδραση προκύπτει από την ιδιότητα του χυμού γκρέιπφρουτ να αναστέλλει ακόμη και σε πολύ μικρές ποσότητες (200 mL χυμού) την εντερική ισομορφή του P450 3A4 (CYP3A4) <sup>(167)</sup>. Καθώς το P450 εμπλέκεται στον μεταβολισμό σχεδόν του μισού αριθμού των κυκλοφορούντων φαρμάκων, η ταυτόχρονη κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης τοξικότητας <sup>(168)</sup> (Πίνακας 14). Το γκρέιπφρουτ αποτελεί μια πλούσια πηγή φλαβονοειδών (κυρίως φλαβονονών και φλαβονολών), εγείροντας το ερώτημα, κατά πόσον αυτά εμπλέκονται στην αναστολή του P450. Πιστεύεται ωστόσο ότι οι πλέον ισχυροί αναστολείς του P450 στο γκρέιπφρουτ είναι οι φουρανοκουμαρίνες (ιδιαίτερα η διϋδροξυμπεργαμοτίνη) και όχι τα φλαβονοειδή <sup>(168)</sup>. Μάλιστα η αναστολή της ενζυμικής δραστηριότητας του υποστρώματος CYP3A4 εμφανίζεται και με την κατανάλωση χυμού πορτοκαλιού. Η αναστολή του CYP3A4 είναι μικρότερης έντασης γεγονός που οφείλεται στην ύπαρξη της διϋδροξυμπεργαμοτίνης σε μικρότερες ποσότητες εν συγκρίσει με τον χυμό γκρέιπφρουτ.

**Επίδραση συμπληρωμάτων στην απέκκριση του φαρμάκου:** Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που προκύπτουν απόρροια της ανασταλτικής ή ενισχυτικής επίδρασης του συμπληρώματος στις οδούς απέκκρισης του φαρμάκου. Επί παραδείγματι η μεθειονίνη προκαλεί οξινοποίηση των ούρων, με αποτέλεσμα την αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της εφεδρίνης, της ψευδοεφεδρί-

ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΩΝ ΟΠΟΙΩΝ Η ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΕΠΗΡΕΑΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΧΥΜΟ ΤΟΥ ΓΚΡΕΪΠΦΡΟΥΤ	
<b>Αναστολείς διαύλων ασβεστίου</b>	Νιφεδιπίνη Φελοδιπίνη Αμλοδιπίνη Νιμοδιπίνη Νισολδιπίνη Νιτρενδιπίνη Πρανιδιπίνη
<b>Αντιβίδια</b>	Σακουιναβίρη
<b>Αντιμικροβιακά</b>	Ερυθρομυκίνη
<b>Αντιμυκητιασικά</b>	Ιτρακοναζόλη
<b>Βενζοδιαζεπίνες</b>	Διαζεπάμη Μιδαζολάμη Τριαζολάμη
<b>Στατίνες</b>	Λοβαστατίνη Σιμβαστατίνη
<b>Διάφορα</b>	Βουσπιρόνη Αιθινυλοιστραδιόλη Καρβαμαζεπίνη Κυκλοσπορίνη Τερφεναδίνη

Πίνακας 14: Βασικές κατηγορίες φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP3A4 και των οποίων η βιοδιαθεσιμότητα επηρεάζεται από την κατανάλωση χυμού γκρέϊπφρουτ.

νης, της φλεκαϊνίδης και της μεξιλετίνης και την μείωση του χρόνου ημίσειας ζωής τους.

### **B) Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις**

Οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις οφείλονται στα χαρακτηριστικά ή τον βιολογικό μηχανισμό δράσης της δραστικής ουσίας του συμπληρώματος, ο οποίος επηρεάζει (ενισχύει ή αναστέλλει) την δράση του φαρμάκου. Οι μηχανισμοί των φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων είναι πολλαπλοί και περιλαμβάνουν συνέργεια (αθροιστική ή δυναμική), μεταβολή του περιβάλλοντος δράσης του φαρμάκου και ανταγωνισμό (χημικό, φυσιολογικό ή φαρμακολογικό) μεταξύ της φαρμακευτικής και της βιοδραστικής ουσίας του συμπληρώματος.

Ορισμένα χαρακτηριστικά παραδείγματα φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων αποτελούν:

- Η επίταση της αντιπηκτικής δράσης των αντιπηκτικών όλων των ειδών σε συγχορήγηση με Ω-3 PUFA<sup>(169,170)</sup>. Η αλληλεπίδραση προκαλείται λόγω της αντιαιμοπεταλιακής δράσης των Ω-3, η οποία οφείλεται στην αναστολή των COX και της παραγωγής θρομβοξάνης.
- Η μείωση της δράσης της βαρφαρίνης και των κουμαρινικών αντιπηκτικών σε συγχορήγηση με βιταμίνη Κ.
- Η ενίσχυση της υποχοληστερολαιμική δράσης των στατινών<sup>(171,172)</sup>, της εξετιμίπης<sup>(173)</sup> και των φιμπρατών<sup>(174)</sup> σε συγχορήγηση με φυτικές στερόλες.

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις καθώς και οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εμφάνισή τους περιγράφονται ξεχωριστά για το κάθε nutraceutical στη 2<sup>η</sup> ενότητα του βιβλίου. Στην ίδια ενότητα περιγράφονται και οι επιδράσεις των φαρμακευτικών ουσιών στο status του εκάστοτε nutraceutical.

### **Αξιοπιστία συμπληρωμάτων**

Ένας βασικός παράγοντας ο οποίος συχνά διαλάθει της απαιτούμενης προσοχής του κλινικού ιατρού, αφορά στην αξιοπιστία των συμπληρωμάτων διατροφής, η οποία βρίσκεται σε άμεση συνάρτηση με την ποιότητα παρασκευής. Εν αντιθέσει με τα φάρμακα τα οποία σύμφωνα με την υπάρχουσα νομοθεσία «υποτίθεται πως δεν είναι ασφαλή, μέχρις ότου αποδειχθεί πως είναι», στα συμπληρώματα ισχύει το ακριβώς αντίστροφο δηλαδή «υποτίθεται ότι είναι ασφαλή, εκτός και αν αποδειχθεί πως δεν είναι».

Συγκεκριμένα, ο έλεγχος των συμπληρωμάτων διατροφής από τους Εθνικούς Ελεγκτικούς Οργανισμούς (FDA στις ΗΠΑ, Ε.Ο.Φ στην Ελλάδα κλπ), δεν γίνεται σε επίπεδο παρασκευής, πριν δηλαδή από τη διοχέτευσή τους στην αγορά (προηγηθείσα αξιολόγηση και αδειο-

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟ STATUS ΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΒΙΟΕΝΕΡΓΟ ΔΡΑΣΗ		
Μηχανισμός	Φαρμακευτική Ουσία/Κατηγορία Φαρμακευτικής Ουσίας	Nutraceutical(s) που επηρεάζεται/ονται
<b>Επίδραση φαρμάκων στη διαιτητική απορρόφηση των nutraceuticals</b>  <i>Διακρίνεται σε πρωτογενή (όταν το φάρμακο επιδρά άμεσα στον εντερικό βλεννογόνο ή σε εντεροκινητικές διαδικασίες και δευτερογενή (όταν το φάρμακο επιδεινώνει μια προϋπάρχουσα παθολογία προκαλώντας δυσασπορρόφηση)</i>	<b>Καθαρτικά</b>	<p><b>Καθαρτικά που διεγείρουν την εντερική κινητικότητα:</b> Η παρατεταμένη χρήση καθαρτικών που διεγείρουν την εντερική κινητικότητα όπως η δισακοδύλη αυξάνει το ρυθμό μεταφοράς του εντερικού περιεχομένου και μειώνει το ρυθμό απορρόφησης των λιποδιαλυτών βιταμινών και του νατρίου και του καλίου</p> <p><b>Καθαρτικά που αυξάνουν τον όγκο των κοπράνων:</b> Το παραφινέλαιο, λειτουργώντας ως φυσικός φραγμός και ως διαλύτης για τις λιποδιαλυτές βιταμίνες, οδηγεί σε δυσασπορρόφηση των καροτενοειδών, των λιποδιαλυτών βιταμινών (A,D,E,K), του ασβεστίου και του φωσφόρου.</p>
	<b>Υδροξειδίο αργιλίου (γέλη και αντιόξινα περιέχοντα υδροξειδίο του αργιλίου)</b>	Το αργίλιο στη γέλη του υδροξειδίου του αργιλίου έχει την ιδιότητα να συνδυάζεται με τον φωσφόρο σχηματίζοντας ένα αδιάλυτο σύμπλεγμα που αποβάλλεται στα κόπρανα <sup>(175)</sup> . Η μείωση της απορρόφησης του φωσφόρου μπορεί να προκαλέσει έλλειψη ασβεστίου όταν η προσλαμβανόμενη διαίτα είναι φτωχή σε φωσφόρο. Τα περιέχοντα σε αργίλιο αντιόξινα σκευάσματα προσροφούν τα χολικά οξέα προκαλώντας μείωση της απορρόφησης των λιποδιαλυτών βιταμινών <sup>(176)</sup> .
	<b>Αντιυπερλιπιδαιμικά φάρμακα που δρουν ως δεσμευτικά των χολικών οξέων</b>	Τα αντιυπερλιπιδαιμικά φάρμακα που δρουν ως δεσμευτικά των χολικών οξέων όπως η χολεστυραμίνη και η κολεστιπόλη, μειώνουν την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών, του σιδήρου και του φολικού οξέος.
	<b>Αναστολείς αντλίας πρωτονίων/H2 Αναστολείς</b>	Τα φάρμακα που αυξάνουν το pH του γαστρεντερικού αυλού μειώνουν την απορρόφηση του μαγνησίου.  Η χρόνια χρήση τους προκαλεί ατροφική γαστρίτιδα η οποία μειώνει την απορρόφηση της B12.
	<b>Σουλφασαλαζίνη</b>	Η σουλφασαλαζίνη, αναστέλλει την απορρόφηση του φολικού οξέος από τον εντερικό βλεννογόνο <sup>(177)</sup> .
	<b>Επίδραση των φαρμάκων στην ενδογενή σύνθεση των nutraceuticals</b>	<b>Αντιμικροβιακά ευρέος φάσματος</b>
<b>Στατίνες</b>		Οι στατίνες και οι βήτα-αποκλειστές μειώνουν την ενδογενή βιοσύνθεση του CoQ10 μέσω αναστολής της 3-υδροξυ-3-μέθυλο-γλουταρυλο-συνένζυμο A αναγωγάσης (HMG-CoA αναγωγάση) <sup>(179-181)</sup> .
<b>B-αποκλειστές</b>		

Επίδραση των φαρμάκων στο μεταβολισμό των nutraceuticals	<b>Αντιεπιληπτικά</b>	Τα αντιεπιληπτικά (φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και πριμιδόνη) επάγουν το σύστημα του κυτοχρώματος P-450 του ήπατος, προκαλούν επιτάχυνση του μεταβολισμού της βιταμίνης D και μειώνουν τα επίπεδα της 25 (OH) D του πλάσματος <sup>(182)</sup> .
	<b>Αναστολείς πρωτεάσης</b>	Οι αναστολείς πρωτεάσης (ριτοναβίρη, νελφίναβίρη, ινδιναβίρη) και η σιμετιδίνη μειώνουν τα επίπεδα της 25 (OH) D του πλάσματος μέσω αναστολής της υδροξυλίωσης της στο ήπαρ.
	<b>Σιμετιδίνη</b>	
	<b>Ανταγωνιστές (αντιμεταβολίτες) του φολικού οξέος</b>	Οι αντιμεταβολίτες του φολικού οξέος (όπως η μεθοτρεξάτη, η πυριμεθαμίνη, η νιτροφουραντοΐνη και η τριμεθοπρίμη) προσδένονται στη διϋδροφολική αναγωγή (DHFR) εμποδίζοντας την μετατροπή του φολικού και διϋδροφολικού (FH2) στη δραστική του μορφή, το τετραϋδροφολικό οξύ (FH4). Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση λειτουργικής ανεπάρκειας φολικού οξέος επηρεάζοντας τις εξαρτώμενες από το φολικό οξύ αντιδράσεις (μία εκ των οποίων είναι η βιοσύνθεση των πουρινών).
Επίδραση των φαρμάκων στην απέκκριση των nutraceuticals	<b>Διουρητικά</b>	Τα διουρητικά της αγκύλης και τα θειαζιδικά διουρητικά αυξάνουν την νεφρική απέκκριση μαγνησίου. Τα διουρητικά της αγκύλης αυξάνουν την νεφρική απέκκριση ασβεστίου (μέσω αναστολής της επαναρρόφησης του στη περιοχή της καμπύλης).
	<b>Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ)</b>	Η χρόνια λήψη υψηλών δόσεων ασπιρίνης (4-5 gr ημερησίως) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη νεφρική απέκκριση ασκορβικού οξέος.
	<b>Χηλικοί παράγοντες</b>	Η χρήση χηλικών παραγόντων, όπως της πενικιλλαμίνης, που συνιστάται για την απομάκρυνση της περίσσειας του χαλκού σε ασθενείς με νόσο του Wilson, της διφεριπρόνης, που χρησιμοποιείται στην αποσιδήρωση και του αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος (EDTA) που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της μολυβδίασης προκαλούν δέσμευση του ψευδαργύρου και απέκκριση του στα κόπρανα.

**Πίνακας 15:** Παρουσίαση των βασικών μηχανισμών με τους οποίους η φαρμακευτική αγωγή δύναται να επηρεάσει το status των Nutraceuticals του οργανισμού. Αναλυτικά, η παρουσίαση των επιδράσεων των φαρμακευτικών ουσιών στο status του εκάστοτε nutraceutical, περιγράφεται στη 2<sup>η</sup> ενότητα του βιβλίου.

δότηση). Αντιθέτως, θεωρούμενα ως βιομηχανικά προϊόντα διατροφής, υπόκεινται σε απλά σε γνωστοποίηση κυκλοφορίας και καταστατικό έλεγχο σε περίπτωση παραβίασης της κείμενης νομοθεσίας περί της νόμιμης κυκλοφορίας.

Το γεγονός αυτό προκαλεί ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια των συμπληρωμάτων, καθώς η απουσία ελέγχου κατά την διαδικασία παρασκευής εγείρει σημαντικά ερωτήματα για την αξιοπιστία του τελικού προϊόντος. Τα ερωτήματα αυτά μεταφράζονται σε εύλογες αμφιβολίες για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια χρήσης των συμπληρωμάτων στην κλινική πράξη.

Οι πιθανοί παράγοντες που προκύπτουν από την απουσία ελέγχου κατά την παραγωγή και θέτουν την αξιοπιστία των συμπληρωμάτων εν αμφιβόλω περιλαμβάνουν:

- **την ψευδή επισήμανση:** η ψευδής επισήμανση αποτελεί τον συχνότερα περιγραφέντα παράγοντα

αναξιοπιστίας των συμπληρωμάτων. Επί παραδείγματι σε μια δειγματοληπτική έρευνα που διεξήχθη το 2003 από το Πανεπιστήμιο του Κολοράντο και αφορούσε σε συμπληρώματα εινάκεια που κυκλοφορούσαν στην περιοχή του Ντένβερ, το 10% αυτών δεν περιείχαν μετρήσιμη εινάκεια, ενώ το 43% των πιλοδοτημένων σκευασμάτων περιείχαν μικρότερη ποσότητα από αυτή που απαιτείται για την επίτευξη της επιθυμητής βιολογικής δράσης<sup>(183)</sup>.

- **την προσθήκη φαρμακευτικών ουσιών:** πέραν της αναντιστοιχίας μεταξύ των περιεχόμενων συστατικών και της επισήμανσης, αρκετά συχνά στη βιβλιογραφία επισημαίνεται η ανεύρεση φαρμακευτικών ουσιών σε συμπληρώματα διατροφής. Η συντριπτική πλειονότητα των συμπληρωμάτων αυτών στοχεύουν την ενίσχυση της σεξουαλικής δραστηριότητας και την απώλεια βάρους και η προσθήκη φαρμακευτικής ουσίας γίνεται για την επίτευξη ή ενίσχυση της επιθυμητής βιολογικής δράσης <sup>(184)</sup>.

Εξυπακούεται ότι η ύπαρξη φαρμακευτικών ουσιών στα συμπληρώματα ενέχει κινδύνους για ανεπιθύμητες ενέργειες και φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, οι οποίοι είναι μεγαλύτεροι καθώς η λήψη της φαρμακευτικής ουσίας γίνεται εν αγνοία του ιατρού και του ασθενούς.

- **την επιμόλυνση κατά την διάρκεια της παραγωγής:** η μη τήρηση πιστοποιημένων μεθόδων παρασκευής ενέχει τον κίνδυνο επιμόλυνσης κατά την διάρκεια της παραγωγής. Η επιμόλυνση μπορεί να αφορά τόσο σε μικροβιολογικούς (ιούς, μύκητες<sup>(185)</sup>, μικρόβια), όσο και σε περιβαλλοντικούς

παράγοντες (βαρέα μέταλλα, πολυκλωριωμένα διφαινύλια, πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, αντιβιοτικά, παρασιτοκτόνα κλπ).

Με βάση τα παραπάνω καθίσταται σαφές ότι η αξιοπιστία των σκευασμάτων εναπόκειται στην αξιοπιστία της παρασκευάστριας εταιρείας. Ως εκ τούτου, η επιλογή εταιρειών οι οποίες παρασκευάζουν συμπληρώματα τηρώντας πιστοποιημένα πρότυπα παραγωγής (όπως το GMP) και διασφαλίζοντας την αξιοπιστία του τελικού προϊόντος, αποτελεί ένα σημαντικό προαπαιτούμενο για τον κλινικό.

## Βιβλιογραφία

- Mannion M. Nutraceutical revolution continues at foundation for innovation in medicine conference. *Am J Nat Med* 1998, 5:30–33.
- Jack DB. Keep taking the tomatoes—the exciting world of nutraceuticals. *Mol Med Today* 1995, 1(3):118–121.
- Brower V. Nutraceuticals: poised for a healthy slice of the healthcare market? *Nat Biotechnol* 1998, 16:728–731.
- Kalra EK. Nutraceutical-definition and introduction. *AAPS Pharm Sci* 5:2–3.2003.
- Rajasekaran A, Sivagnanam G, Xavier R. Nutraceuticals as therapeutic agents: a review. *J Pharm Tech* 2008, 1(4):328–340.
- Sosnowska, B.; Penson, P.; Banach, M. The role of nutraceuticals in the prevention of cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diagn. Ther.*, 2017, 7(Suppl. 1), S21-S31.
- Ashwlayan, V.; Nimesh, S. Nutraceuticals in the management of diabetes mellitus. *Pharm. Pharmacol. Int. J.*, 2018, 6, 114-120.
- Aquila, G.; Marracino, L.; Martino, V.; Calabria, D.; Campo, G.; Caliceti, C.; Rizzo, P. the use of nutraceuticals to counteract atherosclerosis: The role of the notch pathway. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2019, 2019, 5470470.
- McClements, D.J. Nutraceuticals: Superfoods or superfads? In *Future Foods; Copernicus, Chem.*, 2019, pp. 167-201.
- Bruce J Diamond, Mary R Bailey. Ginkgo biloba: indications, mechanisms, and safety. *Psychiatr Clin North Am.* 2013 Mar;36(1):73-83.
- Yuva Bellik, Laïd Boukraâ, Hasan A. Alzahrani, Balkees A. Bakhotmah, Fatiha Abdellah, Si M. Hammoudi, Mokrane Iguer-Ouada. Molecular Mechanism Underlying Anti-Inflammatory and Anti-Allergic Activities of Phytochemicals: An Update. *Molecules.* 2013 Jan; 18(1): 322–353.
- Jean Ferrières. The French paradox: lessons for other countries. *Heart.* 2004 Jan; 90(1): 107–111.
- Metchnikoff E. The prolongation of life. *Optimistic studies.* London: Butterworth-Heinemann, 1907
- Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989; 66: 365–378.
- FAO/ WHO. Evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *Expert Consultation Report: Cordoba, Argentina: Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization*, 2001.
- Michał Wiciński, Jakub Gębalski, Jakub Gołębiewski, Bartosz Malinowski. Probiotics for the Treatment of Overweight and Obesity in Humans—A Review of Clinical Trials. *Microorganisms.* 2020 Aug; 8(8): 1148.
- Kobyliak N, Falalyeyeva T, Mykhalchyshyn G, Kyriienko D, Komissarenko I. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: randomized clinical trial. *Diabetes Metab Syndr.* 2018; 12(5): 617- 624
- C. Barberi, S. Campana, C. De Pasquale, M. Rabbani Khorasgani, G. Ferlazzo, I. Bonaccorsi, T cell polarizing properties of probiotic bacteria, *Immunol. Lett.* 168 (2015) 337–342.
- H. Vliagoftis, V.D. Kouranos, G.I. Betsi, M.E. Falagas, Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 101 (2008) 570–579.
- He B., Hoang T.K., Tian X., Taylor C.M., Blanchard E., Luo M., Bhat-tacharjee M.B., Lindsey J.M., Tran D.Q., J Marc Rhoads J.M., et al. *Lactobacillus reuteri* reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice by modulating gut microbiota. *Front Immunol.* 2018.
- Kouchaki E., Tamtaji O.R., Salami M., Bahmani F., Daneshvar K.R., Akbari E., Tajabadi-Ebrahimi M., Jafari P., Asemi Z. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Nutr.* 2017;36:1245–1249.
- R. Tamtaji, M. Taghizadeh, R. Daneshvar Kakhaki, E. Kouchaki, F. Bahmani, S. Borzabadi, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* (2018), 10.1016/j.clnu.2018.05.018
- Taussig SJ and Nieper HA, Bromelain: its use in prevention and treatment of cardiovascular diseases, present status, *JIAPM*, 1979, 6,139-151.
- Báez R, Lopes MT, Salas CE and Hernández M: In vivo anti-tumoral activity of stem pineapple (*Ananas comosus*) bromelain. *Planta Med* 73: 1377-1383, 2007.
- Vidhya Rathnavelu, Noorjahan Banu Alitheen, Subramaniam Sohila, Samikannu Kanagesan, Rajendran Ramesh. Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications. *Biomed Rep.* 2016 Sep; 5(3): 283–288
- Ruchi, S. Role of nutraceuticals in health care: A review. *Int. J. Green Pharm.* 2017, 11.
- Singh, J.; Sinha, S. Classification, regulatory acts and applications of nu-



- traceuticals for health. *Int. J. Pharm. Bio Sci.* 2012, 2, 177–187.
28. Swaroopa, G.; Srinath, D. Nutraceuticals and their Health Benefits. *Int. J. Pure Appl. Biosci.* 2017, 5, 1151–1155.
  29. Drake, P.M.W.; Szeto, T.H.; Paul, M.J.; Teh, A.Y.-H.; Ma, J.K. Recombinant biologic products versus nutraceuticals from plants—A regulatory choice? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017, 83, 82–87.
  30. Ala mgir, A.N.M. Therapeutic Use of Medicinal Plants and Their Extracts. In *Pharmacognosy*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2017; Volume 1, p. 554.
  31. Skinner, M.A.; Loh, J.M.S.; Hunter, D.C.; Zhang, J. Gold kiwifruit (*Actinidia chinensis* 'Hort16A') for immune support. *Proc. Nutr. Soc.* 2011, 70, 276–280.
  32. Stonehouse, W.; Gammon, C.S.; Beck, K.L.; Conlon, C.A.; von Hurst, P.R.; Kruger, R. Kiwifruit: Our daily prescription for health. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2012, 91, 442–447.
  33. Karlsson, S.; Olausson, J.; Lundh, D.; Sögarð, P.; Mandal, A.; Holmström, K.-O.; Stahel, A.; Bengtsson, J.; Larsson, D. Vitamin D and prostate cancer: The role of membrane initiated signaling pathways in prostate cancer progression. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010, 121, 413–416.
  34. Lassed, S.; Deus, C.M.; Djebbari, R.; Zama, D.; Oliveira, P.J.; Rizvanov, A.A.; Dahdouh, A.; Benayache, F.; Benayache, S. Protective Effect of Green Tea (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) against Prostate Cancer: From In Vitro Data to Algerian Patients. *Evid. Based Complement Altern. Med.* 2017, 2017.
  35. Yang, K.; Gao, Z.-Y.; Li, T.-Q.; Song, W.; Xiao, W.; Zheng, J.; Chen, H.; Chen, G.-H.; Zou, H.-Y. Anti-tumor activity and the mechanism of a green tea (*Camellia sinensis*) polysaccharide on prostate cancer. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019, 122, 95–103.
  36. Johnson, J.J.; Mukhtar, H. Curcumin for chemoprevention of colon cancer. *Cancer Lett.* 2007, 255, 170–181.
  37. Umesalma, S.; Sudhandiran, G. Differential Inhibitory Effects of the Polyphenol Ellagic Acid on Inflammatory Mediators NF- $\kappa$ B, iNOS, COX-2, TNF- $\alpha$ , and IL-6 in 1,2-Dimethylhydrazine-Induced Rat Colon Carcinogenesis. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2010, 107, 650–655.
  38. Akrou, A.; Gonzalez, L.A.; El Jani, H.; Madrid, P.C. Antioxidant and antitumor activities of *Artemisia campestris* and *Thymelaea hirsuta* from southern Tunisia. *Food Chem. Toxicol.* 2011, 49, 342–347.
  39. Jayaprakasha, G.K.; Murthy, K.N.C.; Uckoo, R.M.; Patil, B.S. Chemical composition of volatile oil from *Citrus limettioides* and their inhibition of colon cancer cell proliferation. *Ind. Crops Prod.* 2013, 45, 200–207.
  40. Mondal, A.; Gandhi, A.; Fimognari, C.; Atanasov, A.G.; Bishayee, A. Alkaloids for cancer prevention and therapy: Current progress and future perspectives. *Eur. J. Pharmacol.* 2019, 858, 172472.
  41. Shoeb, M.; MacManus, S.M.; Jaspars, M.; Trevidu, J.; Nahar, L.; Kong-Thoo-Lin, P.; Sarkere, S.D. Montamine, a unique dimeric indole alkaloid, from the seeds of *Centaurea montana* (Asteraceae), and its in vitro cytotoxic activity against the CaCo2 colon cancer cells. *Tetrahedron* 2006, 62, 11172–11177.
  42. Zhou, J.; Feng, J.-H.; Fang, L. A novel monoterpene indole alkaloid with anticancer activity from *Melodinus khasianus*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017, 27, 893–896.
  43. Chang, H.-F.; Yang, L.-L. Gamma-Mangostin, a Micronutrient of Mangosteen Fruit, Induces Apoptosis in Human Colon Cancer Cells. *Molecules* 2012, 17, 8010–8021.
  44. Prinz-langenohl, R.; Fohr, I.; Pietrzik, K. Beneficial role for folate in the prevention of colorectal and breast cancer. *Eur. J. Nutr.* 2001, 40, 98–105.
  45. Modem, S.; DiCarlo, S.E.; Reddy, T.R. Fresh Garlic Extract Induces Growth Arrest and Morphological Differentiation of MCF7 Breast Cancer Cells. *Genes Cancer* 2012, 3, 177–186.
  46. Talib, W.H. Consumption of garlic and lemon aqueous extracts combination reduces tumor burden by angiogenesis inhibition, apoptosis induction, and immune system modulation. *Nutrition* 2017, 43, 89–97.
  47. Vijayakumar, S.; Malaikozhundan, B.; Saravanakumar, K.; Durán-Lara, E.F.; Wang, M.-H.; Vaseeharan, B. Garlic clove extract assisted silver nanoparticle—Antibacterial, antibiofilm, antihelminthic, anti-inflammatory, anticancer and ecotoxicity assessment. *J. Photochem. Photobiol. B* 2019, 198, 111558.
  48. Kronska, E.; Fiori, M.E.; Barbieri, O.; Astigiano, S.; Mirisola, V.; Killian, P.H.; Bruno, A.; Pagani, A.; Rovera, F.; Pfeffer, U.; et al. miR181b is induced by the chemopreventive polyphenol curcumin and inhibits breast cancer metastasis via down-regulation of the inflammatory cytokines CXCL1 and -2. *Mol. Oncol.* 2014, 8, 581–595.
  49. Simboli-campbell, M.; Narvaez, C.J.; Vanweelden, K.; Tenniswood, M.; Welsh, J. Comparative effects of 1,25(OH) $_2$ D $_3$  and EB1089 on cell cycle kinetics and apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *Breast Cancer Res. Treat.* 1997, 42, 31–41.
  50. Wang, Q.; Lee, D.; Sysounthone, V.; Chandraratna, R.A.S.; Christakos, S.; Korah, R.; Wieder, R. 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$  and retonic acid analogues induce differentiation in breast cancer cells with function- and cell-specific additive effects. *Breast Cancer Res. Treat.* 2001, 67, 157–168.
  51. Vinothkumar, V.; Manoharan, S.; Sindhu, G.; Nirmal, M.R.; Vetrichelvi, V. Geraniol modulates cell proliferation, apoptosis, inflammation, and angiogenesis during 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis. *Mol. Cell Biochem.* 2012, 369, 17–25.
  52. Hassanzadeh, P.; Arbabi, E.; Atyabi, F.; Dinarvand, R. The endocannabinoid system and NGF are involved in the mechanism of action of resveratrol: A multi-target nutraceutical with therapeutic potential in neuropsychiatric disorders. *Psychopharmacology* 2016, 233, 1087–1096.
  53. Al-Okbi, S.Y. Nutraceuticals of anti-inflammatory activity as complementary therapy for rheumatoid arthritis. *Toxicol. Ind. Health* 2014, 30, 738–749.
  54. Panahi, Y.; Sahebkar, A.; Amiri, M.; Davoudi, S.M.; Beiraghdar, F.; Hoseinnejad, S.L.; Kolivand, M. Improvement of sulphur mustard-induced chronic pruritus, quality of life and antioxidant status by curcumin: Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2012, 108, 1272–1279.
  55. Algandaby, M.M.; El-halawany, A.M.; Abdallah, H.M.; Alahdal, A.M.; Nagy, A.A.; Ashour, O.M.; Abdel-Naim, A.B. Gingerol protects against experimental liver fibrosis in rats via suppression of pro-inflammatory and profibrogenic mediators. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 2016, 389, 419–428.
  56. Sahu, B.D.; Tatireddy, S.; Koneru, M.; Borkar, R.M.; Kumar, J.M.; Kuncha, M.; Srinivas, R.; Sunder R, S.; Sistla, R. Naringin ameliorates gentamicin-induced nephrotoxicity and associated mitochondrial dysfunction, apoptosis and inflammation in rats: Possible mechanism of nephroprotection. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014, 277, 8–20.
  57. Zhang, T.; Su, J.; Guo, B.; Wang, K.; Li, X.; Liang, G. Apigenin protects blood-brain barrier and ameliorates early brain injury by inhibiting TLR4-mediated inflammatory pathway in subarachnoid hemorrhage rats. *Int. Immunopharmacol.* 2015, 28, 79–87.
  58. Sichertti, M.; De Marco, S.; Pagiotti, R.; Traina, G.; Pietrella, D. Anti-inflammatory effect of multistrain probiotic formulation (*L. rhamnosus*, *B. lactis*, and *B. longum*). *Nutrition* 2018, 53, 95–102.

59. Srutkova, D.; Schwarzer, M.; Hudcovic, T.; Zakostelska, Z.; Drab, V.; Spanova, A.; Rittich, B.; Kozakova, H.; Schabussova, I. Bifidobacterium longum CCM 7952 Promotes Epithelial Barrier Function and Prevents Acute DSS-Induced Colitis in Strictly Strain-Specific Manner. *PLoS ONE* 2015, 10, e0134050.
60. Koo SI, Noh SK. Green tea as inhibitor of the intestinal absorption of lipids: potential mechanism for its lipid-lowering effect. *J Nutr Biochem*. 2007 Mar;18(3):179-83.
61. Yoko Shishikura, Santosh Khokhar, Brent S Murray. Effects of tea polyphenols on emulsification of olive oil in a small intestine model system. *J Agric Food Chem*. 2006 Mar 8;54(5):1906-13.
62. Conseil G, Baubichon-Cortay H, Dayan G, Jault JM, Barron D, Di Pietro A. Flavonoids: a class of modulators with bifunctional interactions at vicinal ATP- and steroid-binding sites on mouse P-glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Aug 18;95(17):9831-6.
63. Leslie EM, Mao Q, Oleschuk CJ, Deeley RG, Cole SP. Modulation of multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1) transport and ATPase activities by interaction with dietary flavonoids. *Mol Pharmacol*. 2001 May;59(5):1171-80.
64. Ikeda, Y; Imasato, E; Sasaki, M; Nakayama, H; Nagao, T; Takeo, F; Yayabe, M; Sugano. Tea catechins decrease micellar solubility and intestinal absorption of cholesterol in rats. *Biochim Biophys Acta*. 1992 Jul 29;1127(2):141-6.
65. Wilcox LJ, Borradaile NM, de Dreu LE, Huff MW. Secretion of hepatocyte apoB is inhibited by the flavonoids, naringenin and hesperetin, via reduced activity and expression of ACAT2 and MTP. *J Lipid Res*. 2001 May;42(5):725-34.
66. C Bursill, P D Roach, C D Bottema, S Pal. Green tea upregulates the low-density lipoprotein receptor through the sterol-regulated element binding Protein in HepG2 liver cells. *J Agric Food Chem*. 2001 Nov;49(11):5639-45.
67. Sebely Pal, Nerissa Ho, Carlos Santos, Paul Dubois, John Mamo, Kevin Croft, Emma Allister. Red wine polyphenolics increase LDL receptor expression and activity and suppress the secretion of ApoB100 from human HepG2 cells. *J Nutr*. 2003 Mar;133(3):700-6.
68. Nissinen M, Gylling H, Vuoristo M, Miettinen TA. Micellar distribution of cholesterol and phytosterols after duodenal plant stanol ester infusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;282(6):G1009-1015.
69. Racette SB, Lin X, Lefevre M, et al. Dose effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism: a controlled feeding study. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(1):32-38.
70. Plat J, Mensink RP. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol*. 2005;96(Suppl):15D-22D.
71. The AIM-HIGH investigators, The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol: Baseline characteristics of study participants. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: impact on global Health outcomes (AIM-HIGH) trial, *Am Heart J* 2011;161(3):538-543.
72. Kamanna VS, Kashyap ML, Mechanism of action of niacin, *Am J of Cardiol* 2008;101(8A):20B-26B
73. Purvis JR, Movahed A. Magnesium Disorders and Cardiovascular Diseases. *Clin Cardiol* 1992; 5: 556-568.
74. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1998; 21:494-500.
75. Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. *Diabetes Care* 2000; 23:1407-1415.
76. Shearer GC, Savinova OV, Harris WS. Fish oil: how does it reduce plasma triglycerides? *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1821:843-851.
77. Harris WS, Bulchandani D. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol*. 2006; 17:387-393.
78. Kim CW, Addy C, Kusunoki J, Anderson NN, Deja S, Fu X, Burgess SC, Li C, Ruddy M, Chakravarthy M, Previs S, Milstein S, Fitzgerald K, Kelley DE, Horton JD. Acetyl CoA carboxylase inhibition reduces hepatic steatosis but elevates plasma triglycerides in mice and humans: a bedside to bench investigation. *Cell Metab*. 2017; 26:576.
79. Hannah VC, Ou J, Luong A, Goldstein JL, Brown MS. Unsaturated fatty acids down-regulate srebp isoforms 1a and 1c by two mechanisms in HEK-293 cells. *J Biol Chem*. 2001; 276:4365-4372.
80. Moon YA, Hammer RE, Horton JD. Deletion of ELOVL5 leads to fatty liver through activation of SREBP-1c in mice. *J Lipid Res*. 2009; 50:412-423.
81. Wang H, Chen X, Fisher EA. N-3 fatty acids stimulate intracellular degradation of apoprotein B in rat hepatocytes. *J Clin Invest*. 1993; 91:1380-138
82. Maitin V, Andreo U, Guo L, Fisher EA. Docosahexaenoic acid impairs the maturation of very low density lipoproteins in rat hepatic cells. *J Lipid Res*. 2014; 55:75-84.
83. Nordoy A, Hansen JB, Brox J. The effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL sub fractions and postprandial hyperlipidemia in patients with combined hyperlipidemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:7-16.
84. Michael T. M. Wang, Greg Gamble, Mark J. Bolland, Andrew Grey. Press Releases Issued by Supplements Industry Organisations and Non-Industry Organisations in Response to Publication of Clinical Research Findings: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2014; 9(7): e101533.
85. Reports, Inc. 1997b. "The Tan Sheet: Nonprescription Pharmaceutical and Nutritionals". Chevy Chase, MD: F-D-C Reports, Inc. / F-D-C Reports, Inc. 1997a.
86. Rock CL. Multivitamin-multimineral supplements: who uses them? *Am J Clin Nutr*. 2007 Jan;85(1):277S-279S.
87. Jill Reedy, Susan M Krebs-Smith, Paige E Miller, Angela D Liese, Lisa L Kahle, Yikyung Park, Amy F Subar. Higher diet quality is associated with decreased risk of all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality among older adults. *Nutr*. 2014 Jun;144(6):881-9.
88. Janet A. Foote, Suzanne P. Murphy, Lynne R. Wilkens, Jean H. Hankin, Brian E. Henderson, Laurence N. Kolonel. Factors Associated with Dietary Supplement Use among Healthy Adults of Five Ethnicities: The Multiethnic Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, Volume 157, Issue 10, 15 May 2003, Pages 888-897.
89. Dietary Reference Values for nutrients. Summary report. European Food Safety Authority (EFSA). Approved: 4 December 2017.
90. Dietary Reference Intakes. Institute of Medicine (US). Washington (DC): National Academies Press (US); 2006.
91. Scientific Committee on Food and Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006. Tolerable Upper Intake Levels for vitamins and minerals. European Food Safety Authority, Parma, Italy. Available at: [www.efsa.eu](http://www.efsa.eu).
92. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.
93. Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition (WHO/FAO, 2004).
94. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy

- of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142–1152.
95. Robert D. Baker, MD, PhD; Frank R. Greer, MD; Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0–3 Years of Age) *Pediatrics* (2010) 126 (5): 1040–1050.
  96. Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. WHO 2012.
  97. Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, Hollowell JG, Lamm SH, Mitchell ML, Pearce E, Robbins J, Rovet JF. Iodine supplementation for pregnancy and lactation—United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2006;16:949–951.
  98. Council for Responsible Nutrition 2015 Recommended guidelines: iodine quantity in multivitamin/mineral supplements for pregnancy and lactation. Available at: [www.crnusa.org/pdfs/CRNRecommendedGuidelinesIodine\\_Final.pdf](http://www.crnusa.org/pdfs/CRNRecommendedGuidelinesIodine_Final.pdf)
  99. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman W, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters R, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 27:315–389.
  100. Andraž Dvornik, Faris Mujezinović. The Association of Vitamin D Levels with Common Pregnancy Complications *Nutrients*. 2018 Jul; 10(7): 867.
  101. Isen SF, Sorensen JD, Secher NJ, et al. Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet*. 1992;339(8800):1003–1007.
  102. Onwude JL, Lilford RJ, Hjartardottir H, Staines A, Tuffnell D. A randomised double blind placebo controlled trial of fish oil in high risk pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(2):95–100.
  103. Smuts CM, Huang M, Mundy D, Plasse T, Major S, Carlson SE. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003;101(3):469–479.
  104. Zhou SJ, Yelland L, McPhee AJ, Quinlivan J, Gibson RA, Makrides M. Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1378–1384.
  105. Szajewska H, Horvath A, Koletzko B. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6):1337–1344
  106. Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratinam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;198:40–46.
  107. Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr*. 2007;98(2):253–259.
  108. A.D.B. Rø, M.R. Simpson, T.B. Rø, O. Storrø, R. Johnsen, V. Videm, et al., Reduced Th22 cell proportion and prevention of atopic dermatitis in infants following maternal probiotic supplementation, *Clin. Exp. Allergy* 47 (2017) 1014–1021.
  109. M. Kalliomäki, S. Salminen, H. Arvilommi, P. Kero, P. Koskinen, E. Isolauri, Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomised placebo-controlled trial, *Lancet* 357 (2001) 1076–1079.
  110. J. Lee, D. Seto, L. Bielory, Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis, *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 121 (2008) 116–21 e11
  111. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
  112. Janelle KC, Barr SI. Nutrient intakes and eating behavior scores of vegetarian and nonvegetarian women. *J Am Diet Assoc* 1995;95:180–6.
  113. American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc* 2003;103:748–65
  114. Appleby P, Roddam A, Allen N, Key T. Comparative fracture risk in vegetarians and nonvegetarians in EPIC-Oxford. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Dec;61(12):1400–6.
  115. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc: a Report of the Panel on Micronutrients external link disclaimer*. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
  116. Hunt JR. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *Am J Clin Nutr* 2003;78 (3 Suppl):633S–9S.
  117. Leung AM, Lamar A, He X, Braverman LE, Pearce EN. Iodine status and thyroid function of Boston-area vegetarians and vegans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):E1303–1307
  118. Brooks MJ, Post EM. Acquired hypothyroidism due to iodine deficiency in an American child. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(11–12):1233–1235.
  119. Cheetham T, Plumb E, Callaghan J, Jackson M, Michaelis L. Dietary restriction causing iodine-deficient goitre. *Arch Dis Child*. 2015;100(8):784–786
  120. Kaiser L, Allen LH. Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc* 2008;108:553–6
  121. Powers HJ, Hill MH, Mushtaq S, Dainty JR, Majsak-Newman G, Williams EA. Correcting a marginal riboflavin deficiency improves hematologic status in young women in the United Kingdom (RIBOFEM). *Am J Clin Nutr* 2011;93:1274–84.
  122. Larsson CL, Johansson GK. Dietary intake and nutritional status of young vegans and omnivores in Sweden. *Am J Clin Nutr* 2002;76:100–6
  123. Waldmann A, Koschizke JW, Leitzmann C, Hahn A. Dietary intakes and lifestyle factors of a vegan population in Germany: results from the German Vegan Study. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:947–55.
  124. Majchrzak D, Singer I, Manner M, Rust P, Genser D, Wagner KH, et al. B-vitamin status and concentrations of homocysteine in Austrian omnivores, vegetarians and vegans. *Ann Nutr Metab* 2006;50:485–91
  125. Whitfield KC, Karakochuk CD, Liu Y, McCann A, Talukder A, Kroeun H, et al. Poor thiamin and riboflavin status is common among women of child-bearing age in rural and urban Cambodia. *J Nutr* 2015;145:628–33.
  126. American Dietetic Association, Dietitians of Canada, American College of Sports Medicine, Rodriguez NR, Di Marco NM, Langley S. American College of Sports Medicine position stand. Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:709–31.
  127. Rawson ES, Volpe SL. *Nutrition for elite athletes*. CRC Press; 2015.
  128. Castell L, Redgrave N. 23 role of glutamine in exercise-induced immunodepression in man. *Glutamine*. CRC Press; 2017. p. 333e44.
  129. Hiscock N, Pedersen BK. Exercise-induced immunodepression- plasma glutamine is not the link. *J Appl Physiol* (1985). 2002 Sep; 93(3):813–22.
  130. Drinkwater B, Bruemner B, Chesnut C. Menstrual history as a determinant of current bone density in young athletes. *JAMA* 1990;263:545–8.

131. Marcus R, Cann C, Madvig P, Minkoff J, Goddard M, Bayer M, et al. Menstrual function and bone mass in elite women distance runners: endocrine and metabolic features. *Ann Intern Med* 1985;102:158-63.
132. Nattiv A. Stress fractures and bone health in track and field athletes. *J Sci Med Sport* 2000;3:268-79.
133. Lappe J, Cullen D, Haynatzki G, Recker R, Ahlf R, Thompson K. Calcium and vitamin d supplementation decreases incidence of stress fractures in female navy recruits. *J Bone Miner Res.* 2008 May;23(5):741-9.
134. Garza D, Shrier I, Kohl HW, 3rd, Ford P, Brown M, Matheson GO. The clinical value of serum ferritin tests in endurance athletes. *Clinical journal of sport medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine.* 1997;7:46-53
135. Chatard JC, Mujika I, Guy C, Lacour JR. Anaemia and iron deficiency in athletes. Practical recommendations for treatment. *Sports Medicine (Auckland, NZ).* 1999;27:229-240
136. Petroczi A, Naughton DP, Mazanov J, Holloway A, Bingham J. Performance enhancement with supplements: incongruence between rationale and practice. *Journal of the International Society of Sports Nutrition.* 2007;4:19
137. Fulgoni V.L., Keast D.R., Bailey R.L., Dwyer J. Foods, Fortificants, and Supplements: Where Do Americans Get Their Nutrients? *J. Nutr.* 2011;141:1847-1854.
138. Costello R.B., Elin R.J., Rosanoff A., Wallace T.C., Guerrero-Romero F., Hruby A., Lutsey P.L., Nielsen F.H., Rodriguez-Moran M., Song Y., et al. Perspective: The Case for an Evidence-Based Reference Interval for Serum Magnesium: The Time Has Come. *Adv. Nutr.* 2016;7:977-993.
139. King D.E., Mainous A.G., Geesey M.E., Woolson R.F. Dietary magnesium and C-reactive protein levels. *J. Am. Coll. Nutr.* 2005;24:166-171.
140. Estelle Midler. Environmental degradation: impacts on agricultural production. *Institute European Environmental Policy, April 2022*
141. Musso CG Magnesium metabolism in health and disease. *Int Urol Nephrol* 2009;41:357-62.
142. USDA, Agricultural Research Service USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 28. (accessed on 1 June 2018)
143. Beeson K.C. The Mineral Composition of Crops with Particular Reference to the Soils in Which They Were Grown: A Review and Compilation. U.S. Department of Agriculture; Washington, DC, USA: 1941.
144. Firman B. Ash and Mineral Cation Content of Vegetables. *Soil Sci. Soc. Am. Proc.* 1948;13:380-384.
145. Lindlahr H. *Nature Cure*. Volume I The Nature Cure Publishing Co.; Chicago, IL, USA: 1914. (Philosophy and Practice Based on the Unity of Disease and Cure; The Nature Cure Series
146. Dariush Mozaffarian, Eric B Rimm. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA.* 2006 Oct 18;296(15):1885-99.
147. Tumer Z. An overview and update of ATP7A mutations leading to Menkes disease and occipital horn syndrome. *Hum Mutat.* 2013;34(3):417-429.
148. Kodama H, Fujisawa C, Bhadhrasit W. Inherited copper transport disorders: biochemical mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Drug Metab.* 2012;13(3):237-250.
149. Blackmer AB, Bailey E. Management of copper deficiency in cholestatic infants: review of the literature and a case series. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(1):75-86.
150. Rowin J, Lewis SL. Copper deficiency myeloneuropathy and pancytopenia secondary to overuse of zinc supplementation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(5):750-751
151. Botero-Lopez JE, Araya M, Parada A, Mendez MA, Pizarro F, Espinosa N, et al. Micronutrient deficiencies in patients with typical and atypical celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:265-70.
152. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656-76; quiz 77.
153. Best K, McCoy K, Gemma S, Disilvertro RA. Copper enzyme activities in cystic fibrosis before and after copper supplementation plus or minus zinc. *Metabolism.* 2004;53(1):37-41.
154. Κουτσελίνης Α. Τοξικολογία Τόμος Α' Κεφάλαιο Γ' «Ανεπιθύμητες ενέργειες. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων».
155. Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων. Λ. Πούλος. Στο: «Θέματα Τοξικολογίας». Επ. έκδοσης Αντ. Κουτσελίνης. 168-174, Αθήνα 1993.
156. Ιωάννης Αποστολάκης, Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής Δ.Θ.Κ.Α. Υγεία: Οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες των φαρμάκων; Ιατρική του σήμερα GSK; 44 (σελ.3-8).
157. de Lordes Lima M, et al. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1998 May;21(5):682-6.
158. Uchigata Y. The novel agent, alpha lipoic acid, can cause the development of insulin autoimmune syndrome. *Intern Med.* 2007;46(17):1321-1322.
159. Gullo D, Evans JL, Sortino G, Goldfine ID, Vigneri R. Insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease) in European Caucasians taking alpha-lipoic acid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(2):204-209.
160. Cappellani D, Sardella C, Campopiano MC, Falorni A, Marchetti P, Macchia E. Spontaneously remitting insulin autoimmune syndrome in a patient taking alpha-lipoic acid. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018;2018:18-0122.
161. Simpson JL, Bailey LB, Pietrzik K, Shane B, Holzgreve W. Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. Part I—Folate, Vitamin B12, Vitamin B6. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:1323-43.
162. Bendich A, Cohen M. Vitamin B6 safety issues. *Ann N Y Acad Sci* 1990;585:321-30.
163. Bender DA. Non-nutritional uses of vitamin B6. *Br J Nutr* 1999;81:7-20.
164. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334(18):1150-1155.
165. Palozza P, Simone R, Mele MC. Interplay of carotenoids with cigarette smoking: implications in lung cancer. *Curr Med Chem.* 2008;15(9):844-854.
166. Yasuyuki Sadzuka et al. Enhancement of the activity of doxorubicin by inhibition of glutamate transporter. *Toxicology Letters* 123(2-3):159-167
167. Bailey DG, Dresser GK. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2004;4(5):281-297.
168. Bailey DG, Dresser G, Arnold JM. Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ.* 2013;185(4):309-316.
169. Buckley MS, Goff AD, Knapp WE. Fish oil interaction with warfarin. *Ann Pharmacother* 2004;38:50-2
170. Bender NK, Kraynak MA, Chiquette E, Linn WD, Clark GM, Bussey HI. Effects of marine fish oils on the anticoagulation status of patients receiving chronic warfarin therapy. *J Thromb Thrombolysis* 1998;5:257-61.
171. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *The American journal of cardiology.* 2000 Jul 1;86(1):46-52.
172. Simons LA. Additive effect of plant sterol-ester margarine and cerivastatin in lowering low-density lipoprotein cholesterol in primary hypercholester-

- olemia. *The American journal of cardiology*. 2002 Oct 1;90(7):737-40.
173. Lin X, Racette SB, Lefevre M, Ma L, Spearie CA, Steger-May K, Ostlund RE. Combined effects of ezetimibe and phytosterols on cholesterol metabolism a randomized, controlled feeding study in humans. *Circulation*. 2011 Aug 2;124(5):596-601.
  174. Nigon F, Serfaty-Lacrosnière C, Beuclet I, Chauvois D, Neveu C, Giral P, Chapman MJ, Bruckert E. Plant sterol-enriched margarine lowers plasma LDL in hyperlipidemic subjects with low cholesterol intake: effect of fibrate treatment. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2001 Aug 15;39(7):634-40.
  175. Insogna KL, Bordley DR, Caro JF et al. Osteomalacia and weakness from excessive antacid ingestion. *JAMA* 1980; 244:2544-2546.
  176. Smith CH, Bidlack WR. Food and drug interactions. *Food Technol*. 1982; 36:99-103.
  177. Halsted CH, Gandhi G, Tamura T. Sulfasalazine inhibits the absorption of folates in ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 1981; 305:1513-1517.
  178. Ansell JE, Kumar R, Deykin D. The spectrum of vitamin K deficiency. *JAMA* 1977; 238:40-42.
  179. Folkers K, Langsjoen P, Willis R et al.. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:8931-4.
  180. Berthold HK, Naini A, Di Mauro S et al.. Effect of ezetimibe and/or simvastatin on coenzyme Q10 levels in plasma: a randomised trial. *Drug Saf* 2006;29:703-12.
  181. Kishi T, Watanabe T, Folkers K. Bioenergetics in clinical medicine XV. Inhibition of coenzyme Q10-enzymes by clinically used adrenergic blockers of beta-receptors. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1977;17:157-64.
  182. Gilman AG, et al., eds. *The Pharmacological basis of therapeutics*. 7th ed. New York: Mac-Millan Publishers, 1985; 30:145-155.
  183. Christine M Gilroy, John F Steiner, Tim Byers, Howard Shapiro, William Georgian. Echinacea and truth in labeling. *Arch Intern Med*. 2003 Mar 24;163(6):699-704.
  184. Jenna Tucker, Tessa Fischer, Laurence Upjohn, David Mazzera, Madhur Kumar Unapproved Pharmaceutical Ingredients Included in Dietary Supplements Associated With US Food and Drug Administration Warnings. *JAMA Netw Open*. 2018 Oct 5;1(6):e183337.
  185. CDC. Fatal case of gastrointestinal (GI) mucormycosis in a premature infant born at 29 weeks' gestation. <https://www.cdc.gov/fungal/outbreaks/rhizopus-investigation.html>

Ειδικό μέρος  
**Nutraceuticals**



# Βιταμίνες





## 1. Εισαγωγή

### Ορισμός/Βασικές έννοιες

Οι βιταμίνες αποτελούν φυσικές ουσίες (οργανικές ενώσεις μικρού μοριακού βάρους), με σημαίνοντα ρόλο στην φυσιολογική ανάπτυξη και την λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού. Ανευρίσκονται στις τροφές (με εξαίρεση την βιταμίνη D και την βιταμίνη K που συντίθενται και από τον ανθρώπινο οργανισμό), δρουν ακόμη και σε πολύ μικρές ποσότητες, δεν έχουν καμία θερμιδική αξία και ο ρόλος τους στην φυσιολογική οργανική λειτουργία, οφείλεται κυρίως στην ικανότητά τους να ρυθμίζουν σημαντικές μεταβολικές διεργασίες.

Η έννοια της βιταμίνης διατυπώθηκε πρώτη φορά από τον Ολλανδό ιατρό Christiaan Eijkman (1858-1930), ο οποίος τιμήθηκε με Βραβείο Νόμπελ Ιατρικής το 1929. Ο Eijkman εργαζόμενος ως ιατρός στην Τζακάρτα της Ινδονησίας, διατύπωσε την θεωρία ότι η ενδημική μορφή Beri-Beri του πληθυσμού της περιοχής οφειλόταν στην κατανάλωση αποφλοιωμένου ρυζιού. Για την επιβεβαίωση της θεωρίας, προκάλεσε τη νόσο σε κοτόπουλα θρέφοντάς τα αποκλειστικά με αποφλοιωμένο ρύζι και εν συνεχεία την θεράπευσε θρέφοντάς τα με εκκλίσμα πλήρους ρυζιού. Η υπόθεση που ανέπτυξε και αποδείχθηκε σωστή, ήταν ότι στο φλοιό του ρυζιού υπήρχε μια σημαντική χημική ουσία, η οποία συνέβαλε στην πρόληψη των μεταβολικών συμβάντων που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της νόσου. Αργότερα αποδείχθηκε ότι η ουσία αυτή ήταν η θειαμίνη (βιταμίνη B1).

Το 1912, ο Πολωνό-Αμερικανός χημικός Casimir Funk (1884-1967) πρότεινε τον όρο βιταμίνη, από τη λατινική λέξη «Vita» που σημαίνει ζωή και την λέξη «Αμίνη» μιας και η πρώτη από αυτές που ανακαλύφθηκε περιείχε άζωτο. Ο όρος υιοθετήθηκε και έγινε ευρέως αποδεκτός, θεωρώντας ότι όλες οι βιταμίνες είναι αζωτούχες ενώσεις. Ωστόσο, αργότερα αποδείχθηκε ότι δεν περιέχουν όλες οι βιταμίνες άζωτο, αλλά αποτελούν μια αρκετά μεγάλη ποικιλία, τελείως διαφορετικών χημικών ενώσεων.

Μετά την ανακάλυψή τους, οι βιταμίνες χωρίστηκαν σε επιμέρους κατηγορίες ανάλογα με τη λειτουργία τους. Στη διάκριση των επιμέρους κατηγοριών των βιταμινών-χρησιμοποιήθηκαν γράμματα του λατινικού αλφαβήτου (A,B,C,D κ.ο.κ) ανάλογα με τη χρονολογική σειρά ανακάλυψής τους, ή το αρχικό γράμμα της λέξης που δήλωνε τον ρόλο της βιταμίνης στη διατροφή (π.χ. βιταμίνη K, από τη λέξη koagulation που σημαίνει πήξη, κροκίδωση ή θρόμβωση). Αργότερα, όταν καθορίστηκε η χημική δομή τους, προστέθηκαν οι αντίστοιχες ονομασίες. Σήμερα χρησιμοποιούμε και τα δύο ονόματα (π.χ. βιταμίνη C ή ασκορβικό οξύ).

### Κατάταξη των Βιταμινών

Οι βιταμίνες διακρίνονται σε δύο βασικές κατηγορίες, στις υδατοδιαλυτές και στις λιποδιαλυτές, ανάλογα με την διαλυτότητά τους στο νερό ή στα έλαια (Πίνακας 1.1).

ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΒΙΤΑΜΙΝΩΝ	
Υδατοδιαλυτές Βιταμίνες	Βιταμίνη C Βιταμίνες Συμπλέγματος B
Λιποδιαλυτές Βιταμίνες	Βιταμίνη D Βιταμίνη E Βιταμίνη K Βιταμίνη A

Πίνακας 1.1 Κατάταξη των Βιταμινών.

#### Υδατοδιαλυτές Βιταμίνες

Οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες περιλαμβάνουν την βιταμίνη C και τις βιταμίνες του συμπλέγματος B. Χαρακτηρίζονται από υψηλή διαλυτότητα στο νερό, παραμένουν στον ανθρώπινο οργανισμό για μικρό χρονικό διάστημα και αποβάλλονται μέσω των ούρων. Δεν υπάρχει κίνδυνος τοξικότητας (υπερβιταμίνωσης) ακόμη και όταν λαμβάνονται σε υψηλές δόσεις, λόγω του γεγονότος, ότι δεν αποθηκεύονται στον οργανισμό.

#### Λιποδιαλυτές Βιταμίνες

Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες περιλαμβάνουν την βιταμίνη A, την βιταμίνη D, την βιταμίνη K και την βιταμίνη E. Χαρακτηρίζονται από υψηλή διαλυτότητα στο λίπος, παραμένουν στον οργανισμό για μεγάλο χρονικό διάστημα, αποθηκεύονται κυρίως στον λιπώδη ιστό και το ήπαρ και αποβάλλονται μέσω της έκκρισης της χολής. Λόγω της ικανότητάς τους να αποθηκεύονται στον οργανισμό υπάρχει κίνδυνος τοξικότητας (υπερβιταμίνωσης), όταν λαμβάνονται σε υψηλές δόσεις και για μεγάλο χρονικό διάστημα.

## Γενικά χαρακτηριστικά των Βιταμινών

### Χημική δομή

Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες περιέχουν άνθρακα, υδρογόνο και οξυγόνο ενώ οι υδατοδιαλυτές περιέχουν επιπλέον άζωτο.

### Διατροφικές πηγές

Αν και ανευρίσκονται σε ένα μεγάλο εύρος τροφών ζωικής ή φυτικής προέλευσης, οι πλουσιότερες διατροφικές πηγές των βιταμινών είναι φυτικής προελεύσεως (φρούτα και λαχανικά). Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες βρίσκονται συνήθως στους φυτικούς ιστούς ως προβιταμίνες, δηλαδή ως πρόδρομες ουσίες τους, οι οποίες εντός του οργανισμού μετατρέπονται στις ενεργές μορφές τους. Αντιθέτως, στις υδατοδιαλυτές, δεν συναντάμε ποτέ προβιταμίνη.

### Μεταβολισμός

#### Απορρόφηση - Μεταφορά

Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες απορροφώνται από το λεπτό έντερο με την παρουσία και τη συμμετοχή των λιπών. Στην συστηματική κυκλοφορία είναι συνδεδεμένες με ειδικές πρωτεΐνες-μεταφορείς.

Οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες απορροφώνται ευκολότερα, λόγω της συνεχούς απορρόφησης ύδατος από το λεπτό έντερο. Στη συστηματική κυκλοφορία δεσμεύονται από πρωτεΐνες-μεταφορείς.

#### Αποθήκευση

Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες αποθηκεύονται στο ήπαρ (Α και D) και σε λιπώδεις ιστούς (βιταμίνη E) σε σχετικά μεγάλες ποσότητες. Όσο αυξάνεται η πρόσληψή τους, τόσο αυξάνεται και η ποσότητα που αποθηκεύεται στο σώμα.

Αντιθέτως οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες αποθηκεύονται σε ελάχιστες ποσότητες στον οργανισμό, καθιστώντας την καθημερινή διατροφική τους πρόσληψη ως απαραίτητη.

#### Απέκκριση από τον οργανισμό

Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες αποβάλλονται με τη χολή στα κόπρανα, ενώ οι υδατοδιαλυτές κυρίως με τα ούρα, αν και μικρή ποσότητά τους μπορεί να βρεθεί και στα κόπρανα.

Ο μεταβολισμός της κάθε βιταμίνης περιγράφεται

αναλυτικά στο εκάστοτε κεφάλαιο.

### Βιολογικός ρόλος των Βιταμινών

Τόσο οι υδατοδιαλυτές όσο και οι λιποδιαλυτές βιταμίνες διαδραματίζουν εξέχοντα ρόλο στην ρύθμιση πολλών οργανικών αντιδράσεων. Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να είναι:

- Μεταβολικές (καύση λιπών, υδατανθράκων και πρωτεϊνών) και παραγωγή ενέργειας.
- Αντιδράσεις ελέγχου της λειτουργικότητας και της αποτελεσματικότητας ορισμένων ενζύμων.
- Δομικές αντιδράσεις (αντιδράσεις που το τελικό τους αποτέλεσμα, αποτελεί η παραγωγή δομικών συστατικών ζωτικής σημασίας για τον οργανισμό).
- Ανοσορυθμιστικές/ανοσοενισχυτικές.

Επίσης κυρίως οι λιποδιαλυτές βιταμίνες:

- Αποτελούν βασικό τμήμα των βιολογικών μεμβρανών και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της λειτουργικής ακεραιότητας των κυτταρικών μεμβρανών.
- Συμμετέχουν στην πήξη του αίματος (βιταμίνη Κ).
- Συμμετέχουν στην απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο (ενεργός μορφή βιταμίνης D).
- Δρουν στα μονοπάτια της μεταγωγής του κυτταρικού σήματος και της παραγωγής μεταγραφικών παραγόντων (ενεργός μορφή βιταμίνης D).

Την τελευταία τριακονταετία, αναδείχθηκε ο αντιοξειδωτικός ρόλος των βιταμινών, δηλαδή η ικανότητά τους να εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες.

Οι ελεύθερες ρίζες αποτελούν εξαιρετικά ασταθή άτομα και μόρια τα οποία δημιουργούνται είτε σαν αποτέλεσμα των φυσιολογικών μεταβολικών διεργασιών, είτε σαν αποτέλεσμα έκθεσης του οργανισμού σε διάφορους παθογενετικούς παράγοντες (κάπνισμα, στρες, υπερϊώδης ακτινοβολία κ.α.)

Οι ελεύθερες ρίζες προκειμένου να εξουδετερωθούν (αναγωγή), «επιτίθενται» σε δομές του οργανισμού (κυτταρικές μεμβράνες, DNA κλπ) προκαλώντας κυτταρική βλάβη. Ο οργανισμός προκειμένου να προφυλαχθεί, διαθέτει ενζυμικά συστήματα οξειδοαναγωγής.

Πολλές βιταμίνες (βιταμίνη C, βιταμίνη A, βιταμίνη E) είτε έχουν άμεση αντιοξειδωτική δράση, είτε συμμετέχουν στα οργανικά συστήματα οξειδοαναγωγής.

## Ανεπάρκεια Βιταμινών

Η ανεπάρκεια των βιταμινών, αποτελεί μια από τις συχνότερες διατροφικές ανεπάρκεια που παρουσιάζονται στην καθημερινή κλινική πράξη. Όπως όλες οι διατροφικές ανεπάρκειες, η ανεπάρκεια των βιταμινών οφείλεται σε:

- **Ανεπαρκή διαιτητική πρόσληψη** (π.χ. οι χορτοφάγοι παρουσιάζουν ανεπαρκή πρόσληψη βιταμίνης B12).
- **Διαταραχές πέψης και απορρόφησης** (π.χ. σύνδρομο δυσαπορρόφησης).
- **Αυξημένες μεταβολικές ανάγκες**

Η ανεπάρκεια των βιταμινών μπορεί να εκδηλωθεί με μια ποικιλία συμπτωμάτων, που περιλαμβάνουν εντελώς ασαφή συμπτώματα (εύκολη κόπωση, αδυναμία, καταβολή, διαταραχές ύπνου και διάθεσης) μέχρι την εγκατάσταση παθήσεων, όπως η μεγαλοβλαστική αναιμία (έλλειψη βιταμίνης B12 και φολικού οξέος).

## Βιταμίνες σε μορφή συμπληρωμάτων διατροφής

Οι πωλήσεις βιταμινών και πολυβιταμινούχων σκευασμάτων κατέχουν την πρώτη θέση στις πωλήσεις των συμπληρωμάτων διατροφής και υπολογίζεται ότι στην παγκόσμια αγορά κυκλοφορούν πάνω από 5.000 διαφορετικά σκευάσματα βιταμινών και πολυβιταμινούχων σκευασμάτων. Το γεγονός αυτό οφείλεται:

Στον σημαντικό οργανικό ρόλο των βιταμινών και στην ύπαρξη πολλών κλινικών παθήσεων που προκαλούν ή προκαλούνται από διαιτητική ανεπάρκεια βιταμινών.

Στη λανθασμένη νοοτροπία, ότι η συμπληρωματική λήψη τους αποτελεί πολλές φορές πανάκεια για τη λύση μιας μεγάλης ποικιλίας προβλημάτων υγείας και εδραιώνεται από τις διαφημίσεις, που εμφανίζουν τις βιταμίνες σαν απαραίτητο συμπλήρωμα του σύγχρονου lifestyle.



## 2. Βιταμίνη Α

### Εισαγωγή

Η βιταμίνη Α αποτελεί ένα ζωτικό μικροθρεπτικό συστατικό για την πλειοψηφία των θηλαστικών. Με τον όρο «βιταμίνη Α» περιγράφεται μια κατηγορία χημικών ενώσεων με βιολογική δράση all-trans-ρετινόλης.

Οι ενώσεις αυτές διακρίνονται σε δυο μεγάλες κατηγορίες, στις πρόδρομες ενώσεις βιταμίνης Α και στα καροτενοειδή (προβιταμίνη Α).

#### 1. Πρόδρομες ενώσεις Βιταμίνης Α

Οι πρόδρομες ενώσεις της βιταμίνης Α περιλαμβάνουν τη ρετινόλη και τους εστέρες αυτής. Ανευρίσκονται σε τροφές ζωικής προελεύσεως και στον οργανισμό τρέπονται αρχικά σε ρετινάλη και εν συνεχεία μέσω της οξειδωσης σε ρετινοϊκό οξύ, η οποία αποτελεί τη μορφή της βιταμίνης Α που συμμετέχει στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης.

Η ρετινόλη, η ρετινάλη και το ρετινοϊκό οξύ είναι γνωστά με την ονομασία φυσικά ρετινοειδή.

Τα συνθετικά ανάλογα των φυσικών ρετινοειδών, ονομάζονται συνθετικά ρετινοειδή και κατατάσσονται σε τρεις τάξεις (Classes). Τα φυσικά ρετινοειδή θεωρούνται ως Class I (Πίνακας 2.1).

Τα συνθετικά ρετινοειδή χρησιμοποιούνται ευρέως στη Δερματολογία, λόγω της ιδιότητας τους να επηρεάζουν μια πληθώρα ομοιοστατικών μηχανισμών στο ανθρώπινο δέρμα όπως η κερατινοποίηση και η παραγωγή ελα-

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΡΕΤΙΝΟΕΙΔΩΝ		
Φυσικά ρετινοειδή	Class I	Ρετινόλη, Ρετινάλη, Ρετινοϊκό οξύ (τρετινοΐνη)
	Class I	Ισοτρετινοΐνη, Αλιτρετινοΐνη
Συνθετικά ρετινοειδή	Class II	Ετρετινάτη, Ασιτρετινή
	Class III	Ανταπαλένη, Βηξαροτένη, Ταζαροτένη

Πίνακας 2.1: Ταξινόμηση ρετινοειδών.

στίνης και κολλαγόνου.

#### 2. Προβιταμίνη Α (Καροτενοειδή)

Τα καροτενοειδή αποτελούν μια κατηγορία περισσότερων από 750 φυσικών χρωστικών που συντίθενται από τα φυτά, την άγλη και τα φωτοσυνθετικά βακτήρια. Ουσιαστικά αποτελούν τα μόρια εκείνα που προσδίδουν το κίτρινο, το πορτοκαλί και το κόκκινο χρώμα στην πλειοψηφία των τροφών φυτικής προελεύσεως (φρούτα και λαχανικά). Ως εκ τούτου, τα φρούτα και τα λαχανικά αποτελούν τις κύριες πηγές καροτενοειδών της διατροφής.

Τα κύρια καροτενοειδή της διατροφής περιλαμβάνουν:

1. το α-καροτένιο,
2. το β-καροτένιο,
3. την β-κρυπτοξανθίνη,
4. την λουτεΐνη,
5. την ζεαξανθίνη και
6. το λυκοπένιο

Το α-καροτένιο, το β-καροτένιο και η β-κρυπτοξανθίνη είναι καροτενοειδή προβιταμίνης Α (Provitamin A Carotenoids), κάτι που σημαίνει ότι μπορούν να μετατραπούν από τον οργανισμό σε ρετινόλη. Η διαδικασία μετατροπής των καροτενοειδών προβιταμίνης Α σε ρετινόλη λαμβάνει χώρα ως επί το πλείστον στο λεπτό έντερο.

Η λουτεΐνη, η ζεαξανθίνη και το λυκοπένιο είναι καροτενοειδή μη προβιταμίνης Α (non Provitamin A Carotenoids) επειδή δε μπορούν να μετατραπούν σε ρετινόλη. Το ποσοστό των καροτενοειδών που μπορούν να μετατραπούν από τον οργανισμό σε ρετινόλη είναι μόλις 10% επί του συνόλου των καροτενοειδών.

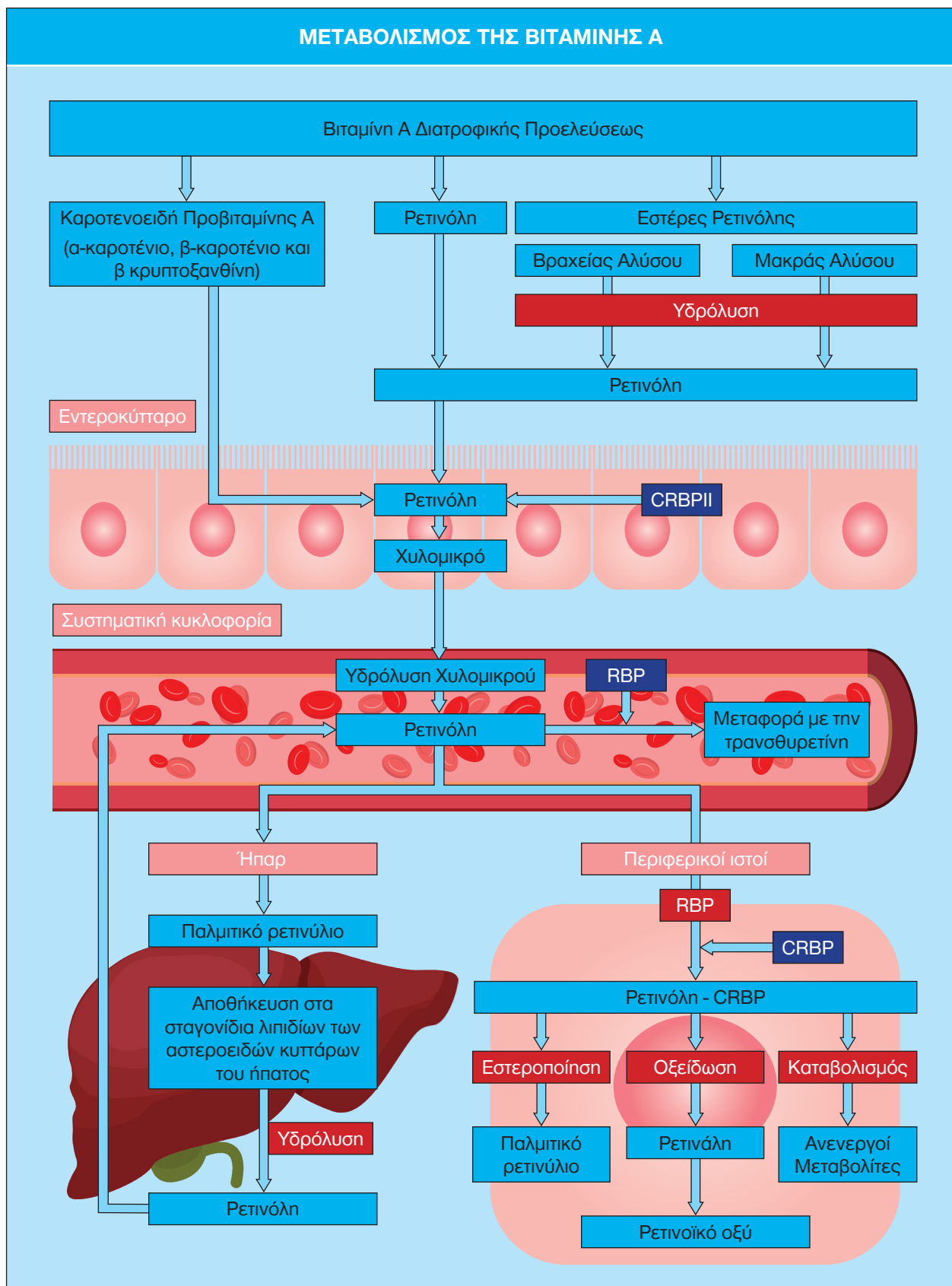
*\*\*\*Στην διεθνή βιβλιογραφία έχει καθιερωθεί χάριν ευκολίας με τον όρο βιταμίνη Α να περιγράφεται η ρετινόλη και οι εστέρες αυτής. Παρακάτω περιγράφονται σε ξεχωριστές ενότητες οι πρόδρομες ενώσεις βιταμίνης Α και τα καροτενοειδή.*

### Πρόδρομες ενώσεις Βιταμίνης Α (Ρετινόλη και Εστέρες αυτής)

### Μεταβολισμός των πρόδρομων ενώσεων της Βιταμίνης Α

#### Απορρόφηση

Οι πρόδρομες ενώσεις της βιταμίνης Α (ρετινόλη και εστέρες αυτής) αποτελούν λιποδιαλυτά μικροθρεπτικά συστατικά και ως εκ τούτου ακολουθούν παρόμοιες



Εικόνα 2.1: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της Βιταμίνης Α.

διαδικασίες εντερικής απορρόφησης με αυτές αντίστοιχων λιπόφιλων μορίων και λιπιδίων. Η απορρόφησή τους μειώνεται αισθητά σε κατανάλωση τροφής πτωχής σε λίπη (<5 gr) και από την παρουσία υπεροξειδωμένων λιπών και των υπόλοιπων οξειδωτικών παραγόντων των τροφίμων.

Οι εστέρες της ρετινόλης της διατροφής υποβάλλονται αρχικά σε υδρόλυση είτε από την παγκρεατική λιπάση (εστέρες βραχείας αλύσου), είτε από ένζυμα στην επιφάνεια των εντερικών λαχνών (εστέρες μακράς αλύσου).

Η ρετινόλη που απελευθερώνεται από την υδρόλυση των εστέρων της ρετινόλης ενσωματώνεται στα μικκύλια και απορροφάται από τα επιθηλιακά κύτταρα του δωδεκαδάκτυλου και της νήσιδας. Την ίδια διαδρομή ακολουθεί και η ρετινόλη που προέρχεται από τα καροτενοειδή της προβιταμίνης Α (α-καροτένιο, β-καροτένιο και β-κρυπτοξανθίνη). Η διαδικασία μετατροπής των καροτενοειδών προβιταμίνης Α σε ρετινόλη λαμβάνει χώρα ως επί το πλείστον στο λεπτό έντερο, εντός των εντεροκυττάρων (Εικόνα 2.6).

Η ρετινόλη δεσμεύεται ενδοκυτταρίως από μια πρωτεΐνη που ονομάζεται CRBPII (cellular retinol binding protein II-κυτταρική πρωτεΐνη δέσμευσης ρετινόλης II), επανεστεροποιείται (σε μεγάλο βαθμό με παλμικό οξύ) και ενσωματώνεται στα κυλομικρά, μέσω των οποίων εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία.

Τα κυλομικρά υδρολύονται με τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης του πλάσματος και τα υπολείμματά τους, τα οποία είναι πλούσια σε εστέρες της ρετινόλης, προσλαμβάνονται από τους περιφερικούς ιστούς και το ήπαρ μέσω υποδοχέων<sup>(1,3,4)</sup>. Ο μηχανισμός αυτός της ιστικής παροχής ρετινόλης μέσω των κυλομικρών συνεισφέρει σημαντικά στην εξωηπατική παροχή ρετινόλης, ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδια της ζωής<sup>(3,4)</sup>.

## Αποθήκευση στο ήπαρ

Το ήπαρ αποτελεί την κύρια θέση αποθήκευσης της ρετινόλης. Πιο συγκεκριμένα η ρετινόλη επανεστεροποιείται και αποθηκεύεται ως παλμικό ρετινύλιο στα σταγονίδια λιπιδίων των αστεροειδών κυττάρων του ήπατος (HSC/ hepatic stellate cells - γνωστά και ως κύτταρα Ito ή λιποκύτταρα). Το αποθεματικό της ρετινόλης του ήπατος είναι επαρκές για αρκετούς μήνες. Μικρότερες ποσότητες ρετινόλης είναι αποθηκευμένες στους νεφρούς και στους πνεύμονες.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η βιταμίνη Α απελευθερώνεται από τις αποθήκες του ήπατος ως ρετινόλη (all-trans-ρετινόλη). Η διαδικασία απελευθέρωσης της ρετινόλης στην συστηματική κυκλοφορία αποτελεί μια στενά ελεγχόμενη διαδικασία η οποία διασφαλίζει στα-

θερά επίπεδα ρετινόλης του πλάσματος (περίπου 2 nmol/L). Τα επίπεδα αυτά διαταράσσονται σε περιπτώσεις υπέρ- ή υποβιταμίνωσης Α.

Η συγκέντρωση του δραστικού μεταβολίτη της ρετινόλης του πλάσματος (ρετινοϊκό οξύ), είναι πολύ χαμηλότερη (περίπου 10 nmol/L) και ο ρυθμιστικός έλεγχός της δεν έχει γίνει καλά κατανοητός<sup>(1)</sup>.

## Συστηματική κυκλοφορία

Η ρετινόλη κυκλοφορεί στο πλάσμα δεσμευμένη με έναν φορέα, που ονομάζεται RBP (retinol binding protein-ρετινοδεσμευτική πρωτεΐνη). Η ρετινόλη που συνδέεται με την RBP σταθεροποιείται σχηματίζοντας ένα σύμπλοκο με μια προ-λευκωματίνη που ονομάζεται τρανσθυρετίνη. Εκτός του συμπλόκου ρετινόλης - RBP, η τρανσθυρετίνη μεταφέρει στο πλάσμα και θυροξίνη<sup>(2)</sup>. Το σύμπλοκο αυτό εμποδίζει τη σπειραματική διήθηση της ρετινόλης<sup>(1)</sup>.

## Ιστική κατανομή

Ο μηχανισμός εισόδου της ρετινόλης στους ιστούς δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Στα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, στα μυϊκά κύτταρα και στα κύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού εισέρχεται μέσω ενός ειδικού υποδοχέα (μεμβρανικός υποδοχέας RBP ή STRA6 μεταφορέας), ο οποίος πιθανόν να υπάρχει και σε άλλους ιστούς στόχους.

Μετά την είσοδο στο εσωτερικό του κυττάρου, η ρετινόλη δεσμεύεται συνήθως με την ενδοκυτταρική πρωτεΐνη σύνδεσης CRBP. Από εκεί και έπειτα η ρετινόλη μπορεί να ακολουθήσει διάφορα μεταβολικά μονοπάτια<sup>(1)</sup>:

1. Είτε να επανεστεροποιηθεί δημιουργώντας μια μικρή ενδοκυττάρια αποθήκη ρετινόλης.
2. Είτε να οξειδωθεί σε ρετινάλη και εν συνεχεία σε ρετινοϊκό οξύ που αποτελεί τον δραστικό μεταβολίτη της ρετινόλης.
3. Είτε να καταβολιστεί σε ανενεργούς μεταβολίτες.

## Συσχέτιση μεταβολισμού της Ρετινόλης με τον Ψευδάργυρο

Ένα σημαντικό μικροθρεπτικό συστατικό που συμμετέχει ενεργά στον μεταβολισμό της ρετινόλης είναι ο ψευδάργυρος.

Επί ανεπάρκειας ψευδαργύρου διαταράσσεται συνολικά ο μεταβολισμός της ρετινόλης καθώς<sup>(51)</sup>:

1. Μειώνεται η σύνθεση της ρετινοδεσμευτικής πρωτεΐνης.



- Μειώνεται η απελευθέρωση της ρετινόλης από τις αποθήκες του ήπατος.
- Μειώνεται η ενδοκυττάρια μετατροπή της ρετινόλης σε ρετινάλη.

Ο μεταβολισμός των πρόδρομων ενώσεων της βιταμίνης Α και η χημική δομή της ρετινόλης και των μεταβολιτών της απεικονίζονται στις **εικόνες 2.1** και **2.2** αντίστοιχα.

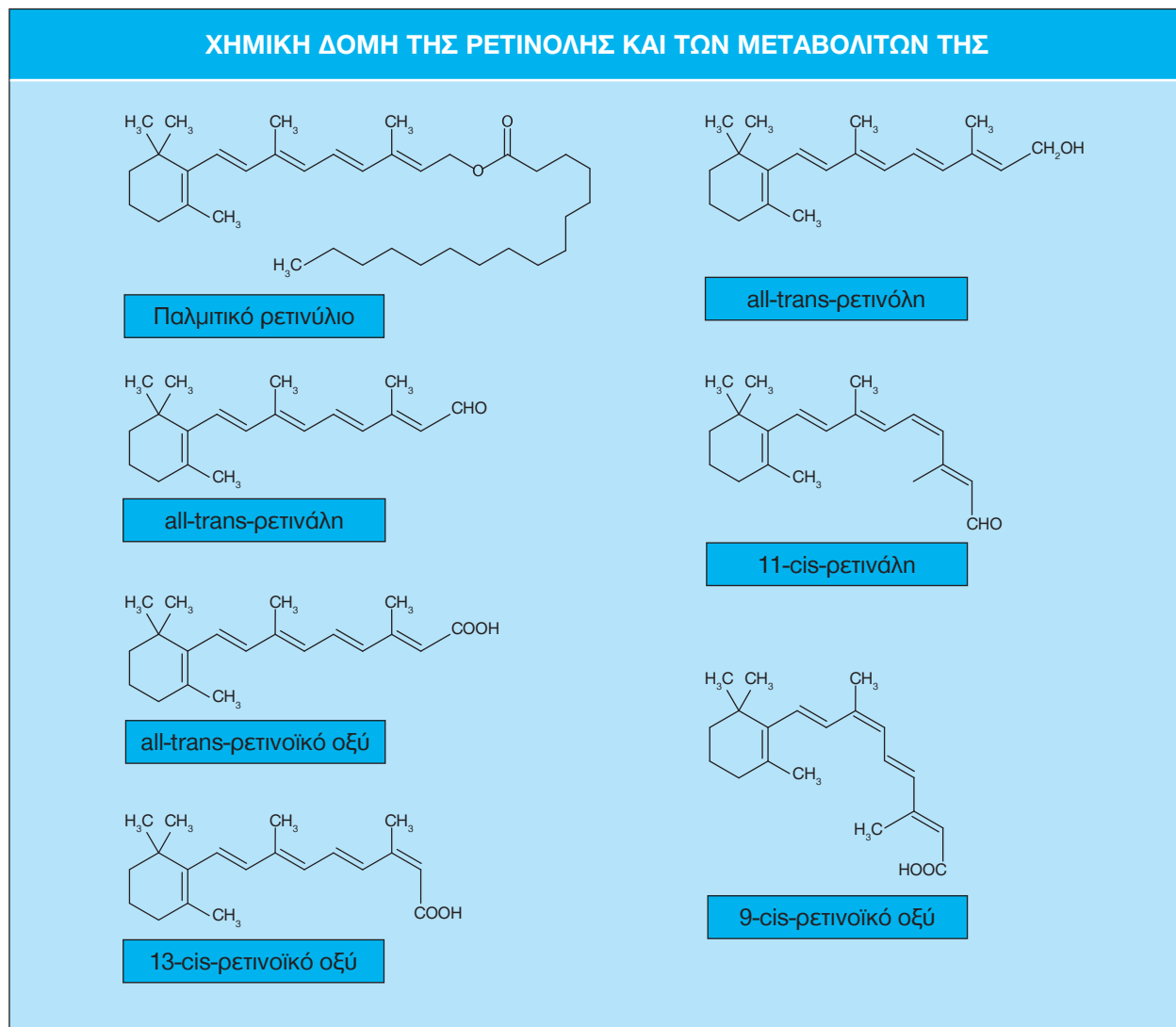
## Βιολογικός ρόλος Βιταμίνης Α

### Φυσιολογία της όρασης

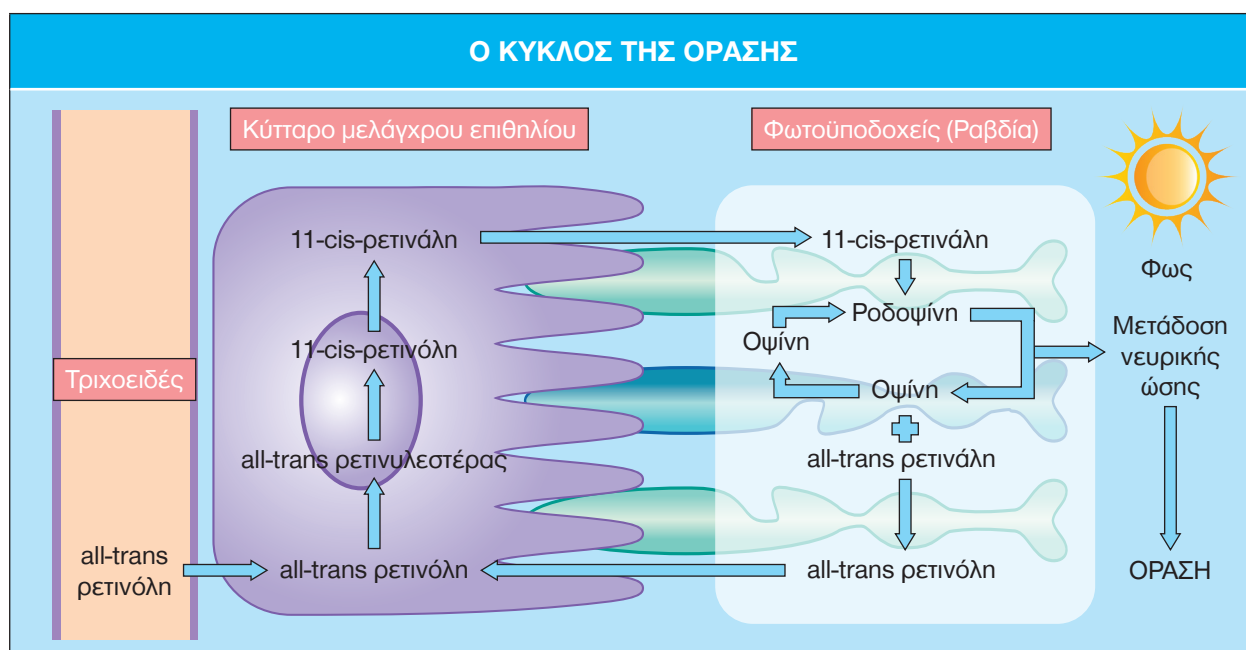
Η συμμετοχή της βιταμίνης Α στις διαδικασίες που εμπλέκονται στην όραση, αποτελεί μια εκ των παλαιότερων περιγραφέντων φυσιολογικών λειτουργιών των βιταμινών.

Η all-trans-ρετινόλη εισέρχεται στα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, όπου εστεροποιείται σχηματίζοντας εστέρα της ρετινόλης και αποθηκεύεται προς μελλοντική χρήση. Όταν χρειαστεί, οι εστέρες της ρετινόλης υδρολύονται και ισομερίζονται για να σχηματίσουν 11-cis-ρετινόλη, η οποία εν συνεχεία οξειδώνεται προς 11-cis-ρετινάλη. Η σχηματιζόμενη 11-cis-ρετινάλη μεταφέρεται στα ραβδία, όπου συνδέεται με την οψίνη σχηματίζοντας την ροδοψίνη.

Η απορρόφηση ενός φωτονίου προκαλεί την απελευθέρωση της 11-cis-ρετινάλης από την οψίνη και τον φωτοϊσομερισμό της σε all-trans-ρετινάλη. Ο φωτοϊσομερισμός οδηγεί στην δημιουργία της νευρικής ώσης, που μεταφέρει το ερέθισμα της όρασης στον εγκέφαλο. Η all-trans-ρετινάλη μετατρέπεται σε all-trans-ρετινόλη, η οποία επιστρέφει στο κύτταρο του μελάγχρου επιθηλίου, ολοκληρώνοντας τον κύκλο (**Εικόνα 2.3**).



Εικόνα 2.2: Χημική δομή της ρετινόλης και των μεταβολιτών της.



Εικόνα 2.3: Ο κύκλος της όρασης (Visual Cycle).

Επειδή η ροδοψίνη μπορεί να απορροφήσει φωτόνια από όλο το ορατό φάσμα, τα ραβδία δεν έχουν την δυνατότητα διάκρισης ανάμεσα σε φως με διαφορετικό μήκος κύματος (χρώματα), αποτελώντας τα κύτταρα εκείνα που είναι υπεύθυνα για την όραση στο ημίφως. Ως εκ τούτου το πρώτο σύμπτωμα ανεπάρκειας βιταμίνης Α, είναι η νυκταλωπία (διαταραχή της όρασης σε συνθήκες χαμηλού φωτισμού) <sup>(2)</sup>.

Αντίστοιχοι κύκλοι εμφανίζονται στα κωνία. Πιο συγκεκριμένα υπάρχουν τρεις διαφορετικοί τύποι κωνίων, με τρεις διαφορετικές χρωστικές (11-cis-ρετινάλ με 3 διαφορετικές οψίνες), οι οποίες απορροφούν αντίστοιχα φως σε συγκεκριμένα μήκη κύματος, γεγονός που καθιστά εφικτή την όραση των χρωμάτων.

## Ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης

Μια εκ των σημαντικότερων βιολογικών λειτουργιών της ρετινόλης είναι η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης, καθώς μέσω αυτής επηρεάζεται η λειτουργία ενός σημαντικού αριθμού φυσιολογικών λειτουργιών. Η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης επάγεται τόσο από τη ρετινόλη, όσο και από τους μεταβολίτες αυτής (ρετινοϊκό οξύ και ρετινάλ).

### Ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης μέσω του ρετινοϊκού οξέος

Η κύρια και η πλέον μελετημένη οδός της γονιδιακής ρύθμισης είναι μέσω του ρετινοϊκού οξέος, του κύριου δραστικού μεταβολίτη της ρετινόλης. Πιο αναλυτικά η ενδοκυττάρια all-trans-ρετινόλη οξειδώνεται αρχικά σε

ρετινάλ και εν συνεχεία με την δράση της αφυδρογόνωσης της ρετιναλδεΐδης τρέπεται στα δύο βιολογικά δραστικά ισομερή του ρετινοϊκού οξέος (RA):

1. all-trans-RA και
2. 9-cis-RA

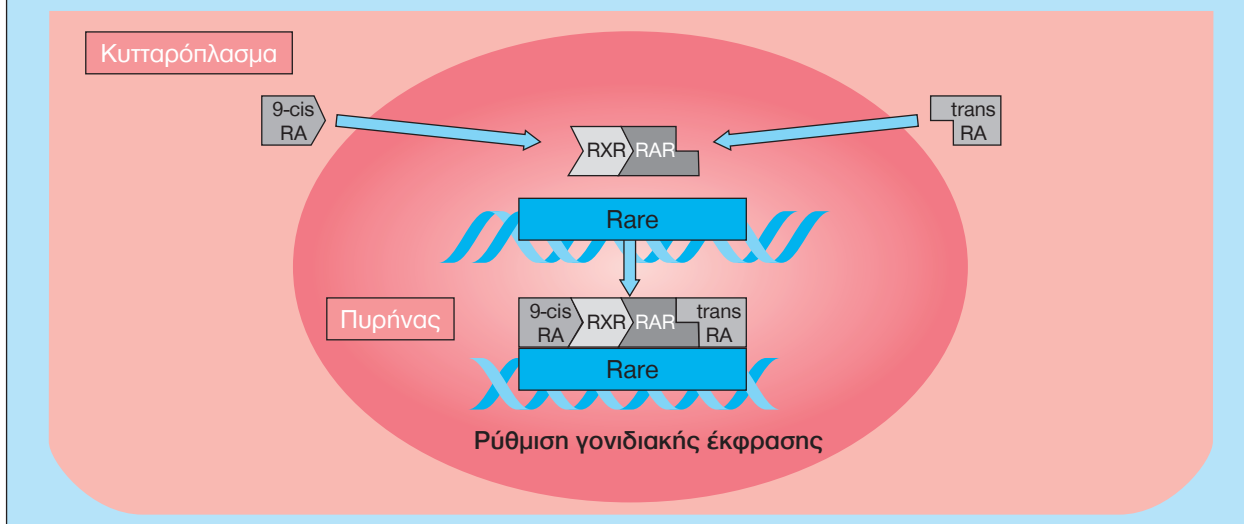
Τα δύο ισομερή μεταφέρονται εν συνεχεία στον πυρήνα του κυττάρου, όπου συνδέονται με τους πυρηνικούς υποδοχείς των ρετινοειδών. Οι πυρηνικοί υποδοχείς των ρετινοειδών διακρίνονται σε:

1. υποδοχείς ρετινοϊκού οξέος (RARα, RARβ και RARγ),
2. υποδοχείς ρητινοειδούς Χ (RXRa, RXRβ και RXRβ)

Οι δύο υποδοχείς, συνδεόμενοι μεταξύ τους σχηματίζουν είτε ομοδιμερή (RAR / RAR και RXR / RXR) είτε ετεροδιμερή (RAR / RXR). Στους RAR υποδοχείς συνδέονται τόσο το all-trans-RA, όσο και το 9-cis-RA ισομερές, ενώ στον RXR υποδοχέα συνδέεται μόνο το 9-cis-RA ισομερές. Η σύνδεση των βιολογικών δραστικών ισομερών του ρετινοϊκού οξέος με τα διμερή των πυρηνικών τους υποδοχέων, οδηγεί στην ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης περισσότερων από 500 γονιδίων και στην παραγωγή πρωτεϊνών που συμμετέχουν σε πληθώρα σημαντικών βιολογικών λειτουργιών, όπως η κυτταρική διαφοροποίηση και η απόπτωση <sup>(5)</sup> (Εικόνα 2.4).

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι ο RXR υποδοχέας μπορεί να σχηματίσει ετεροδιμερές και με άλλους υποδοχείς, όπως ο υποδοχέας της βιταμίνης D, ο υποδοχέας των θυρεοειδικών ορμονών, ο υποδοχέας των στεροειδών και οι πυρηνικοί υποδοχείς που ενεργοποιούνται από

## ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΡΕΤΙΝΟΪΚΟΥ ΟΞΕΟΣ



Εικόνα 2.4: Σχηματική απεικόνιση της ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης μέσω του ρετινοϊκού οξέος.

πολλαπλασιαστές υπεροξειδισωμάτων (peroxisome proliferator-activated receptors - PPARs). Με τον τρόπο αυτό η βιταμίνη A μπορεί να αλληλεπιδρά σε κυτταρικό επίπεδο με τις ορμόνες θυρεοειδούς, τη βιταμίνη D, τα στεροειδή (π.χ., οιστρογόνα) ή τους συνδέτες των μονοπατιών σηματοδότησης PPAR, επηρεάζοντας τη μεταγραφή ενός ευρέος φάσματος γονιδίων <sup>(6)</sup>.

### Ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης μέσω της ρετινόλης

Εκτός της ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης μέσω του ρετινοϊκού οξέος, η ρετινόλη ασκεί και άμεση γονιδιακή ρύθμιση. Πιο συγκεκριμένα, η ρετινόλη εισέρχεται στα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου αμφιβληστροειδούς, στα κύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού, και στα μυϊκά κύτταρα μέσω ενός ειδικού μεμβρανικού υποδοχέα (μεμβρανικός υποδοχέας RBP ή STRA6 μεταφορέας) <sup>(7)</sup>. Η πρόσληψη της ρετινόλης από το STRA6 ενεργοποιεί έναν καταρράκτη μεταγωγής κυτταρικού σήματος. Περιλαμβάνει τις πρωτεΐνες STAT και μπορεί να εξαρτάται από τις κινάσες JAK (Janus kinase). Το μονοπάτι JAK / STAT ρυθμίζει την έκφραση ενός ευρέος φάσματος πρωτεϊνών όπως: κυταροκίνες, ορμόνες και αυξητικών παραγόντων <sup>(8)</sup>.

### Ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης μέσω της ρετινάλης

Εκτός από τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει στον κύκλο της όρασης, η ρετινάλη φαίνεται ότι συμμετέχει στη ρύθμιση γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό του λίπους. Πιο συγκεκριμένα στον άνθρωπο διακρίνουμε δύο είδη λιπώδους ιστού με βάση την λειτουργία τους <sup>(9)</sup>:

- ο λευκός λιπώδης ιστός (WAT) στον οποίο αποθηκεύονται τα λιπαρά οξέα υπό μορφή τριγλυκεριδίων
- ο φαιός λιπώδης ιστός (BAT) στον οποίο τα λιπαρά οξέα οξειδώνονται για την παραγωγή θερμότητας (θερμογένεση).

Η αφυδρογονάση της ρετιναλδεΐδης 1 (RALDH1), η οποία μετατρέπει την ρετινάλη σε ρετινοϊκό οξύ, εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στον λευκό λιπώδη ιστό αλλά όχι στον φαιό λιπώδη ιστό. Η καταστολή της έκφρασης RALDH1 στον λευκό λιπώδη ιστό μπορεί να προκαλέσει έναν θερμογόνο φαινότυπο παρόμοιο με αυτόν του φαιού λιπώδους ιστού <sup>(10)</sup>. Επιπροσθέτως κατά την διάρκεια της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων η ρετινάλη ενεργοποιεί το γονίδιο UCP1 που απαιτείται για τη θερμογένεση ενώ αναστέλλει τα γονίδια που προωθούν την αδιπογένεση, όπως το PPARγ <sup>(10)</sup>.

### Ανοσορύθμιση

Παραδοσιακά η βιταμίνη A, αναφέρονταν ως η «αντί-λοιμώδης Βιταμίνη» <sup>(11)</sup>, κάτι που υποδηλώνει τον σημαντικό της ρόλο στην ανοσιακή απόκριση έναντι λοιμογόνων παραγόντων. Ο ρόλος της αυτός επάγεται από τον δραστικό της μεταβολίτη το ρετινοϊκό οξύ. Πιο συγκεκριμένα το ρετινοϊκό οξύ παράγεται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του δέρματος και των βλεννογόνων και δρα τόσο στα ίδια τα κύτταρα ρυθμίζοντας τη διαφοροποίηση, τη μετανάστευση και την αντιγονοπαρουσίαση, όσο και στα παρθένα T λεμφοκύτταρα (naive T cells) επάγοντας την διαφοροποίησή τους σε ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα (Tregs) <sup>(12)</sup>. Ο μηχανισμός αυτός είναι σημαντικός για την φυσική ανοσία, καθώς το δέρμα και

οι βλεννογόνοι αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας έναντι των λοιμογόνων παραγόντων. Κατά την διάρκεια λοίμωξης η οδός σηματοδότησης all-trans-ρετινόλη/ RARα προάγει τη μετατροπή των παρθένων CD4 T λεμφοκυττάρων σε Th1, αυξάνοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών ως απάντηση στην λοίμωξη. Υπάρχουν επίσης σημαντικά στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η RA μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της ανάπτυξης αυτοανοσίας <sup>(12)</sup>.

## Ενδομήτριος ανάπτυξη και οργανογένεση

Το κυτταρικό μονοπάτι των ρετινοειδών αρχίζει να δρα κατά την πρώιμη φάση της εμβρυϊκής ανάπτυξης, (γνωστή ως γαστριδίωση -gastrulation), συμμετέχοντας στην έκφραση πολλών πρωτεϊνών της εξωκυττάριας μήτρας (ECM), συμπεριλαμβανομένου του κολλαγόνου, των λαμινικών και των πρωτεογλυκανών <sup>(13)</sup>. Ως εκ τούτου διαταραχές στο status της βιταμίνης A κατά την διάρκεια της ενδομητρίου ζωής, μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές στη μορφολογία της εξωκυττάριας μήτρας των σχηματιζόμενων οργάνων (διαταραχές της φυσιολογικής οργανογένεσης).

## Βιταμίνη A και διατροφή

### Χρησιμοποιούμενες μονάδες στην επισήμανση των τροφίμων και στον καθορισμό των διατροφικών συστάσεων

Τόσο οι διατροφικές επισημάνσεις των τροφίμων, όσο και οι διατροφικές συστάσεις (συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA), πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς (P.R.I.) και ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης), της ρετινόλης, περιγράφονται:

- είτε ως βάρος (σε μγ ισοδύναμων δράσης ρετινόλης- Retinol Equivalents (RE))
- είτε ως διεθνείς μονάδες (IU)

### Ισοδύναμα δράσης Ρετινόλης (Retinol Equivalents)

Το πλέον σύγχρονο και διεθνές πρότυπο μέτρησης της περιεκτικότητας των τροφίμων και των συμπληρωμάτων διατροφής σε βιταμίνη A είναι τα ισοδύναμα δράσης ρετινόλης (RAE: 1 RAE =1 μγ Ρετινόλης). Ουσιαστικά χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της βιολογικής δραστηριότητας της βιταμίνης A των τροφίμων και των συμπληρωμάτων διατροφής, λαμβάνοντας υπόψη:

- Την διαφορετική περιεκτικότητα των εστέρων ρετινόλης σε ρετινόλη

- Την διαφορετική παροχή ρετινόλης στον οργανισμό από τα καροτενοειδή της προβιταμίνης A (α-καροτένιο, β-καροτένιο και β-κρυπτοξανθίνη) <sup>(16)</sup>. Επιπροσθέτως, η αποτελεσματικότητα μετατροπής των καροτενοειδών της προβιταμίνης A σε ρετινόλη είναι πολύ μεταβλητή, και εξαρτάται από παράγοντες όπως το είδος της τροφής, την προετοιμασία των τροφίμων και την ικανότητα απορρόφησης από το έντερο. Γενικά έχει διαπιστωθεί ότι 2 μγ β-καροτενίου σε ελαιώδη βάση ως συμπλήρωμα διατροφής μετατρέπονται στον οργανισμό σε 1 μγ ρετινόλης (αναλογία RAE 2: 1). Ωστόσο, η αντίστοιχη αναλογία που αφορά στο β-καροτένιο της διατροφής είναι 12: 1, καθώς για την παροχή 1 μγ ρετινόλης στον οργανισμό, απαιτείται η διατροφική πρόσληψη 12μγ β-καροτενίου. Τα υπόλοιπα καροτενοειδή προβιταμίνης A της διατροφής (α-καροτένιο και β-κρυπτοξανθίνη) απορροφώνται λιγότερο σε σχέση το β-καροτένιο, με αποτέλεσμα οι αναλογίες RAE να είναι 24: 1.

Οι αναλογίες RAE παρουσιάζονται αναλυτικά στον [Πίνακα 2.2](#).

### Διεθνείς μονάδες (IU)

Η χρήση των διεθνών μονάδων στις διατροφικές επισημάνσεις της βιταμίνης A των τροφίμων, εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ευρέως, παρά το γεγονός ότι θεωρείται πεπερασμένη. Εν αντιθέσει με τα RAE, οι Διεθνείς μονάδες δεν αντικατοπτρίζουν την βιοδιαθεσιμότητα της A (και ως εκ τούτου την δραστηριότητα) από διαφορετικές διατροφικές πηγές.

Για την μετατροπή των IU βιταμίνης A των διατροφικών πηγών σε RAE χρησιμοποιούμε τους παρακάτω τύπους:

- 1 IU ρετινόλης = 0,3 μγ RAE
- 1 IU β-καροτενίου ως συμπλήρωμα διατροφής = 0,15 μγ RAE
- 1 IU καροτενίου της διατροφής = 0,05 μγ RAE
- 1 IU α-καροτενίου ή β-κρυπτοξανθίνης της διατροφής = 0,025 μγ RAE

Σύμφωνα με πρόσφατη οδηγία του FDA, σχετικά με τους κανόνες επισήμανσης των τροφίμων και των συμπληρωμάτων διατροφής, μετά τον Ιανουάριο του 2021, όλες οι διατροφικές επισημάνσεις και συστάσεις που αφορούν στην ρετινόλη θα γίνονται σε μγ<sup>(14,15)</sup>.

### Διατροφικές συστάσεις Βιταμίνης A

Η συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη για την βιταμίνη A (ως Ισοδύναμα δράσης Ρετινόλης-Retinol Equivalents), στις Η.Π.Α και τον Καναδά όπως αυτή έχει

ΑΝΑΛΟΓΙΕΣ RAE		
Ποσότητα που καταναλώνεται	Βιοϊσοδύναμη Ποσότητα Ρετινόλης	Αναλογία RAE
1 µg Βιταμίνης Α της διατροφής ή συμπληρώματος διατροφής	1 µg Ρετινόλης*	1:1
2 µg β-καροτενίου ως συμπλήρωμα διατροφής (σε ελαιώδη βάση)	1 µg Ρετινόλης*	2:1
12 µg β-καροτενίου της διατροφής	1 µg Ρετινόλης*	12:1
24 µg α-καροτενίου της διατροφής	1 µg Ρετινόλης*	24:1
24 µg β-κρυπτοξανθίνης της διατροφής	1 µg Ρετινόλης*	24:1

\*1 IU ισοδυναμεί με 0.3 µg ρετινόλης και 1 µg ρετινόλης ισοδυναμεί με 3.33 IU.

Πίνακας 2.2: Αναλογίες RAE.

καθοριστεί από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) αναγράφεται στον [πίνακα 2.3](#).

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση η EFSA έχει καθορίσει πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς (τιμή αναφοράς πληθυσμιακής πρόσληψης/ Population Reference Intake/ P.R.I.) για την βιταμίνη Α (ως Ισοδύναμα δράσης Ρετινόλης-Retinol Equivalents) <sup>(17)</sup> ([Πίνακας 2.4](#)).

Στον ενήλικο ο καθορισμός των διατροφικών συστάσεων έγινε με βάση την ποσότητα της βιταμίνης Α που απαιτείται για τη διατήρηση των επιπέδων ρετινόλης ήπατος στα 20 mg ανά γραμμάριο ήπατος. Οι συστάσεις εξατομικεύτηκαν στις λοιπές πληθυσμιακές ομάδες αναλόγως του σωματικού βάρους και της αναλογίας σωματικού βάρους/ήπατος.

## Διατροφικές πηγές Βιταμίνης Α

Γενικά η ρετινόλη, δεν ανευρίσκεται στα τρόφιμα σε ελεύθερη μορφή, αλλά σε μορφή εστέρων (κυρίως ως παλμπικό ρετινύλιο). Οι υψηλότερες διατροφικές των πρόδρομων μορφών της βιταμίνης Α ανευρίσκονται στο συκώτι των ζώων και των ψαριών (ιδιαίτερα στο μωρουκέλαιο) <sup>(2)</sup>. Άλλες διατροφικές πηγές πρόδρομων μορφών της βιταμίνης Α είναι το γάλα και τα αυγά, τα οποία περιλαμβάνουν επίσης και την προβιταμίνη Α <sup>(2)</sup>. Τα καροτενοειδή της προβιταμίνης Α (α-καροτένιο, β-καροτένιο και β-κρυπτοξανθίνη) ανευρίσκονται σε υψηλές ποσότητες σε φρούτα και λαχανικά κίτρινου και πορτοκαλί χρώματος <sup>(2)</sup>.

Οι κύριες μορφές πρόδρομων βιταμίνης Α στα συμπληρώματα διατροφής είναι το παλμπικό ρετινύλιο και ο οξικός ρετινυλεστέρας. Το β-καροτένιο αποτελεί επίσης μια κοινή πηγή βιταμίνης Α στα συμπληρώματα διατροφής, ενώ πολλά συμπληρώματα παρέχουν συνδυασμό εστέρων ρετινόλης και β-καροτενίου <sup>(18)</sup>. Στην περίπτωση

ση αυτή το ποσοστό της περιεκτικότητας σε βιταμίνη Α που προέρχεται από το β-καροτένιο αναγράφεται στην ετικέτα του συμπληρώματος.

## Ανεπάρκεια Βιταμίνης Α

### Ορισμός

Τα επίπεδα ρετινόλης πλάσματος <0,70 mmol / L (20 µg/dL), είναι ενδεικτικά ανεπάρκειας βιταμίνης Α, ενώ τα επίπεδα ρετινόλης <0,35 mmol / L (10 µg/dL) είναι ενδεικτικά έλλειψης βιταμίνης Α.

### Πληθυσμιακή κατανομή και αιτιοπαθογένεια

Η ανεπάρκεια βιταμίνης Α είναι εξαιρετικά σπάνια στον ανεπτυγμένο κόσμο. Οι δύο κύριες πληθυσμιακές ομάδες αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ανεπάρκειας βιταμίνης Α στον ανεπτυγμένο κόσμο είναι:

- τα πρόωρα νεογνά (λόγω ανεπαρκών αποθηκών βιταμίνης Α στο ήπαρ) <sup>(19,20)</sup>
- και άτομα που πάσχουν από σύνδρομο δυσαπορρόφησης <sup>(2)</sup>.

Αντιθέτως στις αναπτυσσόμενες χώρες η ανεπάρκεια βιταμίνης Α, αποτελεί μια από τις σημαντικότερες διατροφικές ανεπάρκειες και προκύπτει λόγω μειωμένης διατροφικής πρόσληψης:

- είτε τροφών ζωικής προελεύσεως με μεγάλη περιεκτικότητα σε πρόδρομες μορφές βιταμίνης Α,
- είτε φρούτων και λαχανικών με μεγάλη περιεκτικότητα σε προβιταμίνη Α.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, 190

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Α (ΩΣ ΙΣΟΔΥΝΑΜΑ ΔΡΑΣΗΣ ΡΕΤΙΝΟΛΗΣ- RETINOL EQUIVALENTS)								
Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	19-50 έτη	>50έτη
Άνδρες	400 µg*	500 µg*	300 µg	400 µg	600 µg	900 µg	900 µg	900 µg
Γυναίκες	400 µg*	500 µg*	300 µg	400 µg	600 µg	700 µg	700 µg	700 µg
Κύηση						750 µg	770 µg	
Γαλουχία						1.200 µg	3.200 µg	

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)-έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη

Πηγή: Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.

Πίνακας 2.3: Συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη Βιταμίνης Α σύμφωνα με το FNB.

Ηλικία		Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς Βιταμίνης Α (Population Reference Intake/ P.R.I.)*
7-11 μήνες		250 µg
1-3 έτη		250 µg
4-5έτη		300 µg
7-10 έτη		600 µg
11-14 έτη		750 µg
15-17 έτη	Άνδρες	750 µg
	Γυναίκες	650 µg
>18έτη	Άνδρες	750 µg
	Γυναίκες	650 µg
Κύηση		700 µg**
Γαλουχία		1.300 µg***

\*Ως Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς ορίζεται το επίπεδο πρόσληψης ενός θρεπτικού συστατικού, το οποίο είναι επαρκές για το σύνολο σχεδόν (97,5%) του υγιούς πληθυσμού

\*\* Η Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς της Βιταμίνης Α στην κύηση προέκυψε με την κατά προσέγγιση τιμή ρετινόλης που αθροίζεται στο έμβρυο καθόλη τη διάρκεια της κύησης

\*\*\*Η Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς της Βιταμίνης Α στην γαλουχία προέκυψε με την κατά προσέγγιση τιμή ρετινόλης που εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Πηγή Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin A1 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA)

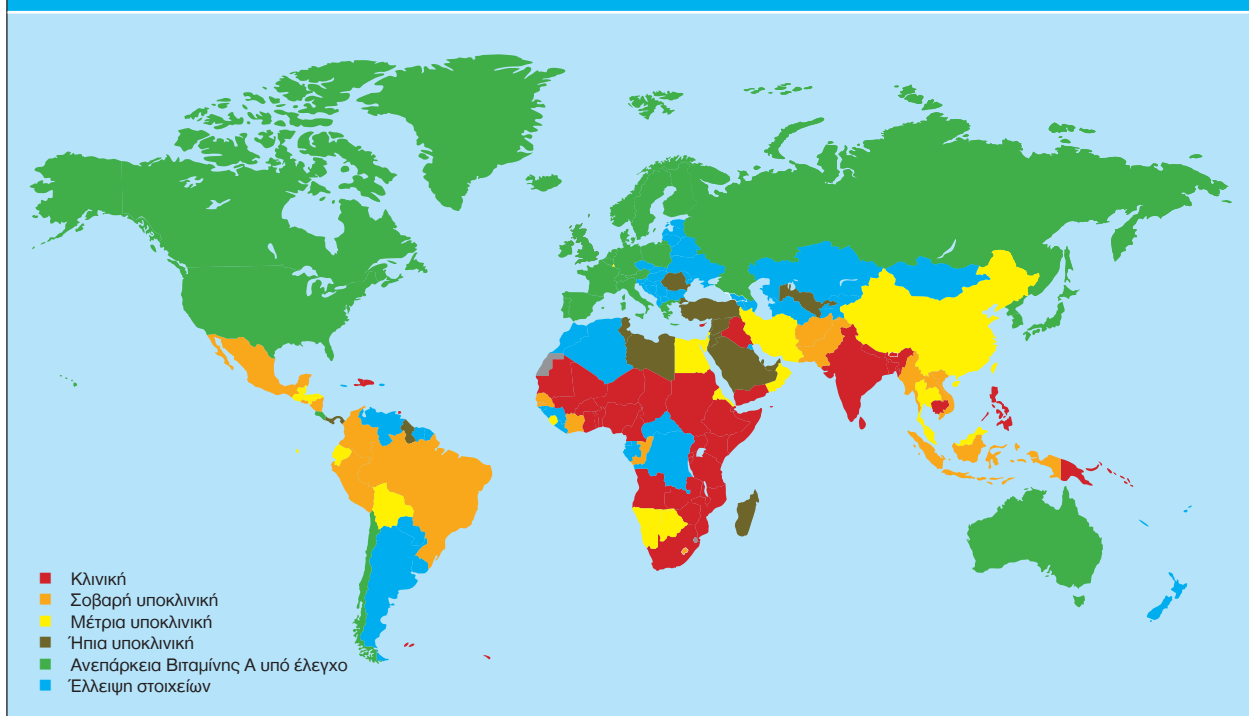
Πίνακας 2.4: Πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς Βιταμίνης Α σύμφωνα με την EFSA.

εκατομμύρια παιδιά προσχολικής ηλικίας και 19,1 εκατομμύρια έγκυες γυναίκες σε χώρες του Τρίτου κόσμου εμφανίζουν επίπεδα ρετινόλης ορού <0,70 nmol / L <sup>(21)</sup> (Εικόνα 2.5). Στις χώρες αυτές, η ανεπάρκεια της βιταμίνης Α εκδηλώνεται κλινικά σε περιόδους αυξημένων διατροφικών αναγκών, όπως κατά τη διάρκεια της βρεφικής και της παιδικής ηλικίας, της κύησης και της γαλουχίας.

Συγκεκριμένα, στις ανεπτυγμένες χώρες, η ποσότητα βιταμίνης Α του μητρικού γάλακτος επαρκεί για την κάλυψη των διατροφικών αναγκών των βρεφών για τους πρώτους έξι μήνες της ζωής τους. Ωστόσο, σε θηλά-

ζουσες με έλλειψη βιταμίνης Α, τόσο η ποσότητα του μητρικού γάλακτος, όσο και η περιεκτικότητά του σε βιταμίνη Α δεν επαρκούν για την πλήρη κάλυψη των αναγκών των βρεφών που διατρέφονται με αποκλειστικό θηλασμό <sup>(22)</sup>. Ο επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης Α στις αναπτυσσόμενες χώρες αυξάνεται στα παιδιά αμέσως μετά την διακοπή του θηλασμού <sup>(2)</sup> και στις κuoφορούσες στο τρίτο τρίμηνο της κύησης λόγω των αυξημένων αναγκών του εμβρύου <sup>(24)</sup>. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας σε παιδιά που διαβιούν σε περιοχές ενδημικές με έλλειψη βιταμίνης Α, συνιστάται συμπληρωματική χορήγηση:

## ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Α



**Εικόνα 2.5:** Παγκόσμια κατανομή της ανεπάρκειας της Βιταμίνης Α. Παρατηρείστε την υψηλή επίπτωση στις χώρες της υποσαχάριου Αφρικής.

- 100.000 IU (30 mg RAE) για βρέφη ηλικίας 6 έως 11 μηνών
- και 200.000 IU (60 mg RAE) για παιδιά ηλικίας 12 έως 59 μηνών.

Οι δόσεις αυτές θεωρείται ότι παρέχουν επαρκή προστασία για έως και έξι μήνες <sup>(42)</sup>.

### Κλινική εικόνα

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης Α εκδηλώνεται κλινικά με:

1. Οφθαλμική προσβολή
2. Ευαισθησία στις λοιμώξεις
3. Θυρεοειδική δυσλειτουργία
4. Διαταραχές κερατινοποίησης
5. Σιδηροπενική αναιμία

**Οφθαλμική προσβολή:** Η ανεπάρκεια βιταμίνης Α αποτελεί την πρώτη αιτία αποτρεψιμής τύφλωσης παγκοσμίως. Το πρώτο σύμπτωμα ανεπάρκειας της βιταμίνης Α από τους οφθαλμούς είναι η νυκταλωπία (αδυναμία προσαρμογής σε συνθήκες χαμηλού φωτισμού). Το επόμενο στάδιο είναι η προσβολή του επιπεφυκότα που εκδηλώνεται κλινικά με την εμφάνιση γκριζόλευκων, ωοειδών ή ακανόνιστων κηλίδων (κηλίδες του Bitot). Η σοβαρή και παρατεταμένη ανεπάρκεια βιταμίνης Α

προκαλεί σοβαρή ξηροφθαλμία, έλκη και ρήξη κερατοειδούς, και εν τέλει τύφλωση <sup>(23)</sup>. Το δοσολογικό σχήμα της από του στόματος χορήγησης βιταμίνης Α, επί ανεπάρκειας βιταμίνης Α και οφθαλμικής προσβολής, περιγράφεται στον [πίνακα 2.5](#).

Η απώλεια της όρασης αποφεύγεται με την προϋπόθεση ότι οι εξελκώσεις επηρεάζουν λιγότερο από το ένα τρίτο του κερατοειδούς και δεν επεκτείνονται στην κόρη.

**Ευαισθησία στις λοιμώξεις:** Η ανεπάρκεια της βιταμίνης Α μπορεί να θεωρηθεί ως επίκτητος ανοσοανεπάρκεια διατροφικής αιτιολογίας <sup>(28)</sup>. Το λοιμώδες νόσημα, του οποίου η πρόγνωση καθορίζεται αποφασιστικά από το status της βιταμίνης Α είναι η ιλαρά. Ακόμη και ελαφρά ανεπάρκεια βιταμίνης Α συνοδεύεται από υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας, αναπνευστικών επιπλοκών, και θνησιμότητας από ιλαρά εν συγκρίσει με παιδιά επαρκή σε βιταμίνη Α <sup>(29)</sup>. Επιπροσθέτως, η λοίμωξη από ιλαρά επιταχύνει την εμφάνιση οφθαλμολογικών επιπλοκών σε παιδιά με ανεπάρκεια βιταμίνης Α <sup>(31)</sup>. Η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης Α μειώνει τόσο τη βαρύτητα όσο και την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών από ιλαρά.

Για αυτούς τους λόγους ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά σε παιδιά ηλικίας > ενός έτους που νο-

ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΧΗΜΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Α ΕΠΙ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Α ΚΑΙ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗΣ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ		
Πληθυσμιακή Ομάδα/Ηλικία		Συνιστώμενη δόση Βιταμίνης Α
Παιδιά <6 μηνών		Αν και η ανεπάρκεια της βιταμίνης Α, σε θηλάζοντα βρέφη ηλικίας <6 μηνών είναι σπάνια, εάν χρειαστεί χορηγούνται 50 000 IU μια φορά ημερησίως στις ημέρες (D): 1, 2 και 8
Παιδιά 6-12 μηνών ή σωματικού βάρους <από 8 kg		100.000 IU μια φορά ημερησίως, στις ημέρες (D): 1, 2 και 8
Παιδιά >1 έτους		200.000 IU μια φορά ημερησίως, στις ημέρες (D): 1, 2 και 8
Ενήλικες (εξαιρούνται γυναίκες στην κύηση)		200.000 IU μια φορά ημερησίως, στις ημέρες (D): 1, 2 και 8
Κύηση (το δοσολογικό σχήμα εξαρτάται από τον βαθμό της οφθαλμικής προσβολής)	Κηλίδες του Bitot	10.000 IU μια φορά ημερησίως, καθημερινά ή 25.000 IU, μια φορά εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες
	Εξέλκωση κερατοειδούς	Επί προσβολής του κερατοειδούς το όφελος της χορήγησης βιταμίνης Α, υπερβαίνει το ρίσκο της τερατογένεσης.  200.000 IU μια φορά ημερησίως, στις ημέρες (D): 1, 2 και 8

Πίνακας 2.5: Δοσολογικό σχήμα per os χορήγησης βιταμίνης Α, επί ανεπάρκειας και οφθαλμικής προσβολής.

σούν από ήλαρά και διαμένουν σε περιοχές ενδημικές σε ανεπάρκεια βιταμίνης Α, θεραπευτική λήψη για δύο συνεχόμενες ημέρες 200.000 διεθνών μονάδων βιταμίνης Α per os <sup>(30)</sup>.

**Θυρεοειδική δυσλειτουργία:** Στην υποσαχάριο Αφρική, η ανεπάρκεια βιταμίνης Α και η ανεπάρκεια ιωδίου συνυπάρχουν στο 50% των παιδιών. Η βαρύτητα της ανεπάρκειας της βιταμίνης Α συνοδεύεται από υψηλότερο κίνδυνο βρογχοκίλης και υψηλότερες συγκεντρώσεις TSH και θυρεοειδικών ορμονών του πλάσματος <sup>(26)</sup>. Επιπροσθέτως, η ανταπόκριση στην προφυλακτική χορήγηση ιωδίου σε πληθυσμούς με έλλειψη ιωδίου, εξαρτάται από διάφορους θεραπευτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του status της βιταμίνης Α <sup>(25,26)</sup>.

Σε ζωικά μοντέλα, η ανεπάρκεια βιταμίνης Α <sup>(27)</sup>:

1. αυξάνει την έκκριση της TSH από την υπόφυση,
2. αυξάνει το μέγεθος του θυρεοειδούς αδένου,
3. μειώνει την πρόσληψη ιωδίου από τον θυρεοειδή αδένου και την ιωδίωση της θυρεοσφαιρίνης
4. και αυξάνει την συγκέντρωση των θυρεοειδικών ορμονών στο πλάσμα.

**Διαταραχές κερατινοποίησης:** Η ανεπάρκεια της βιταμίνης Α προκαλεί ένα χαρακτηριστικό εξάνθημα, που ονομάζεται φρυνόδερμα. Η ονομασία του εξανθήματος οφείλεται στη μορφολογία του που παραπέμπει σε δέρμα βατράχου (φρύνος). Το φρυνόδερμα χαρακτηρίζεται από θυλακικές βλατίδες με εκλεκτική εντόπιση στις

εκτατικές επιφάνειες των άκρων και προκαλείται από διαταραχή της κερατινοποίησης στον τριχικό θύλακο <sup>(33)</sup>. Σε παρατεταμένη και σοβαρή έλλειψη βιταμίνης Α, οι βλάβες μπορεί να εξαπλωθούν και στον κορμό.

**Σιδηροπενική αναιμία:** Η ανεπάρκεια βιταμίνης Α επηρεάζει τον μεταβολισμό του σιδήρου και την σύνθεση της αιμοσφαιρίνης προκαλώντας ή επιδεινώνοντας σιδηροπενική αναιμία <sup>(33)</sup>.

## Βιταμίνη Α στην κλινική πράξη

### Βρογχοπνευμονική δυσπλασία πρόωρων νεογνών

Τα πρόωρα νεογνά έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ρετινόλης και ρετινοδεσμευτικής πρωτεΐνης (RBP) σε σύγκριση με τα τελειόμνηνα νεογνά. Μετά τον πρόωρο τοκετό οι συγκεντρώσεις της ρετινόλης του πλάσματος συνεχίζουν να μειώνονται για επτά εβδομάδες. Εν συνεχεία, τα επίπεδα αυξάνονται σταδιακά και εντός 4-6 εβδομάδων φθάνουν στα επίπεδα των τελειόμνηνων βρεφών. Ορισμένες φορές όμως τα επίπεδα παραμένουν χαμηλά καθόλη την διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής, ιδιαίτερα σε πρόωρα που προέρχονται από πολλαπλή κύηση <sup>(34,35)</sup>. Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης Α στον ορό του πλάσματος των πρόωρων νεογνών περιλαμβάνουν <sup>(36)</sup>:

1. Ανεπαρκείς ηπατικές αποθήκες βιταμίνης Α λόγω, είτε μειωμένης διαπλακουντιακής μεταφοράς της Α, είτε λόγω ανεπάρκειας της μητέρας.



2. Μειωμένη κινητοποίηση της βιταμίνης Α από το ήπαρ λόγω χαμηλής σύνθεσης της ρετινοδεσμευτικής πρωτεΐνης.
3. Αυξημένη χρήση της βιταμίνης Α από τους ιστούς.

Η βρογχοπνευμονική δυσπλασία αποτελεί νόσημα της προωρότητας με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η παθογένεια είναι πολυπαραγοντική και εκτός της προωρότητας, περιλαμβάνει χρόνια φλεγμονή, περιγεννητικές λοιμώξεις, πνευμονικό ογκότραυμα, τοξικότητα οξυγόνου και αυξημένη αιματική πνευμονική ροή από τοκνη διατηρήσεως ανοικτού του Βοτάλειου πόρου. Χαρακτηρίζεται από χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια με συμπτώματα, που επιμένουν μέχρι την ενηλικίωση. Τα συμπτώματα οφείλονται στις σοβαρές διαταραχές αναπύξεως που έχει υποστεί ο πνεύμονας, όπως μειωμένο σχηματισμό τριχοειδών, κυψελίδων και εμφύσημα, ίνωση και απόφραξη των αεραγωγών στις περισσότερες σοβαρές περιπτώσεις. Το γεγονός ότι τα πρόωρα νεογνά εμφανίζουν ανεπάρκεια βιταμίνης Α, σε συνδυασμό με τον σημαντικό ρόλο της βιταμίνης Α στην οργανογένεση και στην ακεραιότητα του επιθηλίου και των βλενογόνων, οδήγησε στη διεξαγωγή μελετών για την διερεύνηση του ρόλου της προφυλακτικής της χορήγησης στα πρόωρα νεογνά <sup>(37-40)</sup>. Στη μεγαλύτερη εξ αυτών <sup>(40)</sup>, (πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη) που περιελάμβανε 807 πρόωρα νεογνά εξαιρετικά χαμηλού βάρους ( $\leq 1.000$  gr), η ενδομυϊκή χορήγηση 5.000 IU βιταμίνης Α τρεις φορές την εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες, μείωσε σημαντικά την επίπτωση της βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας ή θανάτου μετά την ηλικία των 36 εβδομάδων. Με βάση τη μελέτη αυτή συνιστάται σε πρόωρα νεογνά η ενδομυϊκή χορήγηση 5.000 IU βιταμίνης Α, τρεις φορές εβδομαδιαίως για τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες μετά τον τοκετό (NICHD NRN protocol).

## Ιλαρά

Η ιλαρά αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας των παιδιών στις αναπτυσσόμενες χώρες. Περίπου το ήμισυ του συνόλου των θανάτων από ιλαρά εντοπίζεται στην Αφρική. Εντούτοις, η ασθένεια δεν περιορίζεται μόνο στις αναπτυσσόμενες χώρες, καθώς λόγω έξαρσης του αντιεμβολιαστικού κινήματος επιδημίες ιλαράς ξέσπασαν την διετία 2017-18 τόσο στις ΗΠΑ, όσο και σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ακόμη και η ελαφρά ανεπάρκεια βιταμίνης Α συνοδεύεται από υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας, αναπνευστικών επιπλοκών, και θνησιμότητας από ιλαρά εν συγκρίσει με παιδιά που είναι επαρκή σε βιταμίνη Α <sup>(29)</sup>.

Ως εκ τούτου ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) συνιστά σε παιδιά ηλικίας > πρώτου έτους που νοσούν από ιλαρά και διαμένουν σε περιοχές ενδημικές σε ανε-

πάρκεια βιταμίνης Α, θεραπευτική λήψη για δύο συνεχόμενες ημέρες 200.000 διεθνών μονάδων (IU) βιταμίνης Α per os <sup>(30)</sup>. Παρομοίως, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συστήνει από του στόματος συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης Α <sup>(41)</sup>:

1. Σε παιδιά ηλικίας έξι μηνών - δυο ετών, τα οποία προσβάλλονται από ιλαρά και νοσηλεύονται με επιπλοκές από το αναπνευστικό ή γαστρεντερικό σύστημα.
2. Σε παιδιά ηλικίας > έξι μηνών, τα οποία προσβάλλονται από ιλαρά και:
  - είτε εμφανίζουν μέτριο έως σοβαρό υποσιτισμό,
  - είτε πάσχουν από συγγενή ή επίκτητο ανοσοανεπάρκεια,
  - είτε πάσχουν από σύνδρομο δυσαπορρόφησης,
  - είτε εμφανίζουν κλινικά σημεία οφθαλμικής προσβολής από ανεπάρκεια βιταμίνης Α,
  - είτε έχουν μεταικήσει προσφάτως από περιοχές ενδημικές σε ανεπάρκεια βιταμίνης Α.

Το δοσολογικό σχήμα είναι ίδιο με του WHO (θεραπευτική λήψη για δύο συνεχόμενες ημέρες 200.000 διεθνών μονάδων (IU) βιταμίνης Α per os). Συμπληρωματική λήψη 200.000 διεθνών μονάδων (IU) απαιτείται επί οφθαλμικής προσβολής και γίνεται τέσσερις εβδομάδες μετά.

## Ασφάλεια λήψης Βιταμίνης Α

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

#### Τοξικότητα (Υπερβιταμίνωση Α)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την λήψη βιταμίνης Α, εμφανίζονται στα πλαίσια τοξικότητας (Υπερβιταμίνωση Α). Η υπερβιταμίνωση Α οφείλεται στον μεταβολισμό των πρόδρομων ενώσεων της βιταμίνης Α (ταχεία απορρόφηση, βραδεία απέκκριση) και προκαλείται είτε οξείως (οξεία υπερβιταμίνωση Α), λόγω υψηλής πρόσληψης πρόδρομων ενώσεων βιταμίνης Α για μικρό χρονικό διάστημα, είτε χρονίως (χρόνια υπερβιταμίνωση Α), λόγω πρόσληψης μικρότερων ποσοτήτων πρόδρομων ενώσεων βιταμίνης Α για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η υπερβιταμίνωση Α δεν προκαλείται από την πρόσληψη καροτενοειδών προβιταμίνης Α (α-καροτένιο, το β-καροτένιο και η β-κρυπτοξανθίνη), κάτι που εξηγείται από τον διαφορετικό μεταβολισμό τους. Η οξεία τοξικότητα της βιταμίνης Α είναι σχετικά σπάνια και εκδηλώνεται κλινικά με ναυτία, κεφαλαλγία (λόγω αύξησης της ενδοκρανικής πίεσης), κόπωση, απώλεια όρεξης, ζάλη, ξη-

ροδεμία και απολέπιση. Η χρόνια τοξικότητα είναι συχνότερη και προκαλείται από την χρόνια πρόσληψη (> 6 χρόνια) ποσοτήτων πρόδρομων ενώσεων βιταμίνης A που είναι 10-12 φορές υψηλότερη από την συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη (7.500-10.000 µg RAE, ημερησίως)<sup>(1)</sup>. Κλινικά εκδηλώνεται με ξηρότητα δέρματος και βλενογόνων, ανορεξία και αιπώλεια βάρους, κεφαλαλγία, ηπατοσπληνομεγαλία, αναιμία, περιορισμό της κινητικότητας με επώδυνη διόγκωση των οστών, μυαλγίες και αρθραλγίες χωρίς κλινική εικόνα ενεργούς αρθρίτιδας. Στα βρέφη που πάσχουν από υπερβιταμίνωση A η αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης εκδηλώνεται με προβολή των πηγών του κρανίου.

Η σοβαρή υπερβιταμίνωση A μπορεί να προκαλέσει ηπατική βλάβη, που οδηγεί σε κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια, αιμορραγία, κώμα και θάνατο. Η ηπατική βλάβη είναι συχνότερη σε πάσχοντες από υπετριγλυκεριδαιμία<sup>(53)</sup>, σε χρόνια κατανάλωση αλκοόλ<sup>(54)</sup>, και σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο<sup>(55)</sup>. Η πρόγνωση της ηπατικής βλάβης ποικίλει. Στην πλειονότητα των περιγραφέντων περιπτώσεων, η απόσυρση της A, οδηγεί σε σταδιακή υποστρόφη των βλαβών σε κυτταρικό επίπεδο και πτώση των εργαστηριακών δεικτών. Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως η απόσυρση της A δεν ήταν αρκετή για να αντιστρέψει την πορεία της ηπατικής βλάβης από την στεάτωση προς την μικροζώδη κίρρωση.

### Αύξηση κινδύνου οστεοπόρωσης

Ορισμένες προοπτικές μελέτες έχουν συσχετίσει την μακροπρόθεσμη πρόσληψη πρόδρομων ενώσεων της βιταμίνης A (> 1.500 µg RAE ημερησίως) με μειωμένη οστική πυκνότητα και αυξημένο κίνδυνο του οστεοπορωτικού κατάγματος σε ηλικιωμένους ενήλικες<sup>(46-49)</sup>. Η δόση αυτή είναι μικρότερη αυτής που η EFSA<sup>(1)</sup> και το FNB<sup>(50)</sup> έχουν καθορίσει ως ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης (UL) για τις πρόδρομες ενώσεις της βιταμίνης A στους ενήλικες (3.000 µg RAE ημερησίως). Για τον λόγο αυτό σε πληθυσμιακές ομάδες αυξημένου κινδύνου για οστεοπόρωση (μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες) δεν ισχύει το UL των ενηλίκων (3.000 µg RAE ημερησίως)<sup>(1)</sup>.

### Αντενδείξεις

Η χορήγηση βιταμίνης A αντενδείκνυται σε άτομα πάσχοντα από υπερβιταμίνωση A.

### Προφυλάξεις

**Άτομα που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα (καπνιστές και άτομα που έχουν εκτεθεί χρονίως σε αμίαντο).**

Σύμφωνα με την μελέτη CARET (Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial), η πρόσληψη υψηλών δόσεων

πρόδρομων ενώσεων βιταμίνης A και β-καροτενίου, συνιστάται να αποφεύγεται σε άτομα που έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα (Καπνιστές και άτομα που έχουν εκτεθεί χρονίως σε αμίαντο)<sup>(43)</sup>. Πιο συγκεκριμένα στη μελέτη CARET, περίπου 9.000 άτομα (καπνιστές και άτομα με ιστορικό έκθεσης σε αμίαντο) έλαβαν ημερήσια αγωγή με 25.000 IU (7.500 µg RAE) παλμιτικού ρετινυλίου και 30 mg β-καροτενίου, ενώ ένας παρόμοιος αριθμός ατόμων έλαβε εικονικό φάρμακο. Μετά από τέσσερα χρόνια παρακολούθησης, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα ήταν κατά 28% υψηλότερη στην ομάδα που είχε λάβει την αγωγή με βιταμίνη A και β-καροτένιο, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η επίπτωση εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα στις δυο ομάδες, δεν παρουσίασε πάντως διαφορά στα έξι έτη από το πέρας της μελέτης<sup>(44)</sup>. Μια πιθανή εξήγηση για την αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του πνεύμονα είναι ότι το οξειδωτικό περιβάλλον του πνεύμονα, λόγω της χρόνιας έκθεσης στον καπνό και τον αμίαντο, προκαλεί διαταραχή του φυσιολογικού μεταβολισμού της βιταμίνης A και του καροτενίου σε κυτταρικό επίπεδο και παραγωγή παθολογικών μεταβολιτών με καρκινογόνο δράση<sup>(45)</sup>.

### Ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με συνθετικά ρετινοειδή.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με συνθετικά ρετινοειδή, η προσλαμβανόμενη ποσότητα της βιταμίνης A από την τροφή ή/και τα συμπληρώματα πρέπει να μην υπερβαίνει την συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη. Η υπέρβαση της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης αυξάνει τον κίνδυνο υπερβιταμίνωσης A.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Αν και η φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου απαιτεί την επαρκή πρόσληψη βιταμίνης A, η υπερβολική πρόσληψη πρόδρομων ενώσεων της βιταμίνης A (ρετινόλη και ρετινυλεστέρες) μπορεί να προκαλέσει τερατογένεση.

Το ασφαλές όριο πρόσληψης πρόδρομων ενώσεων της βιταμίνης A κατά τη διάρκεια της κύησης, όπως αυτό καθορίζεται από τον EFSA και περιγράφει τη συνολική διατροφική πρόσληψη (τροφή και συμπληρώματα διατροφής) είναι 3.000 µg RAE ημερησίως (10.000 IU)<sup>(1)</sup>. Τα ίδια επίπεδα ισχύουν για γυναίκες κατά τη διάρκεια της γαλουχίας<sup>(1)</sup>.

### Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

Για τον καθορισμό του επιπέδου ανεκτής πρόσληψης ελήφθησαν υπόψη οι βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με την πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών από την πρόσληψη

ψη πρόδρομων ενώσεων της βιταμίνης Α (ηπατοτοξικότητα, τερατογένεση και επίδραση στον οστικό μεταβολισμό). Σύμφωνα με την EFSA τα ανώτατα επίπεδα ανεκτής πρόσληψης όπως αυτά καθορίζονται στις διάφορες πληθυσμιακές ομάδες περιγράφονται στον **πίνακα 2.6**.

### Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις της βιταμίνης Α με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον **πίνακα 2.7**. Η πιο σημαντική αλληλεπίδραση για τον κλινικό είναι η συγχορήγηση της

βιταμίνης Α με συνθετικά ρετινοειδή. Στην περίπτωση αυτή αυξάνεται η πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από τα ρετινοειδή, όσο και εμφάνισης υπερβιταμίνωσης Α <sup>(52)</sup>. Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος σε ρετινοειδή με αυξημένη λιποδιαλυτότητα, τα οποία αποθηκεύονται στον λιπώδη ιστό και έχουν υψηλό χρόνο ημίσειας ζωής (όπως η ετρετινάτη). Για την αποφυγή της συγκεκριμένης αλληλεπίδρασης η προσλαμβανόμενη ποσότητα της βιταμίνης Α από την τροφή ή/και τα συμπληρώματα συνιστάται να μην υπερβαίνει την συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη.

## ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Α ΣΤΟΝ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ\* (ΩΣ ΙΣΟΔΥΝΑΜΑ ΔΡΑΣΗΣ ΡΕΤΙΝΟΛΗΣ- RETINOL EQUIVALENTS)

Οργανισμός	Ηλικία	μg ημερησίως
EFSA (European Food Safety Authority)	1-3 ετών	800
	4-6 ετών	1.100
	7-10 ετών	1.500
	11-14 ετών	2.000
	15-17 ετών	2.600
	>18 ετών*	3.000
	Κύηση	3.000
	Γαλουχία	3.000

\*Ξηαιρούνται γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας, καθώς η μακροχρόνια πρόσληψη των επιπέδων αυτών πιθανόν μειώνουν την οστική πυκνότητα και αυξάνουν τον κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος

Πίνακας 2.6: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Βιταμίνης Α σύμφωνα με την EFSA.

## ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Α

### Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις

Αντισυλληπτικά από του στόματος	Πιθανή αύξηση ρετινόλης στον ορό.
Συνθετικά ρετινοειδή	Αύξηση του κινδύνου υπερβιταμίνωσης Α. Αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών των συνθετικών ρετινοειδών.
Κολεστιπόλη	Πιθανή μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης Α.
Ορλιστάτη	
Υγρή παραφίνη	
Χολεστυραμίνη	

### Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα

Βιταμίνη Κ	Υψηλές δόσεις βιταμίνης Κ προκαλούν μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης Α.
Olestra (υποκατάστατο λίπους )	Αναστολή της απορρόφησης της βιταμίνης Α. Το Olestra είναι ενισχυμένο με βιταμίνη Α για να αντισταθμίσει αυτήν την αλληλεπίδραση.

Πίνακας 2.7: Αλληλεπιδράσεις Βιταμίνης Α.

## Βιβλιογραφία

- Scientific Committee on Food and Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006. Tolerable Upper Intake Levels for vitamins and minerals. European Food Safety Authority, Parma, Italy. Available at: [www.efsa.eu](http://www.efsa.eu).
- Ross AC. Vitamin A. In: Ross A, Caballero B, Cousins R, Tucker K, Ziegler T, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:260-277.
- Tan L, Green MH, Ross AC. Vitamin A Kinetics in Neonatal Rats vs. Adult Rats: Comparisons from Model-Based Compartmental Analysis. *J Nutr*. 2014;145(3):403-410.
- Tan L, Wray AE, Green MH, Ross AC. Compartmental modeling of whole-body vitamin A kinetics in un-supplemented and vitamin A-retinoic acid-supplemented neonatal rats. *J Lipid Res*. 2014;55(8):1738-1749.
- Theodosiou M, Laudet V, Schubert M. From carrot to clinic: an overview of the retinoic acid signaling pathway. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(9):1423-1445.
- Amann PM, Eichmuller SB, Schmidt J, Bazhin AV. Regulation of gene expression by retinoids. *Curr Med Chem*. 2011;18(9):1405-1412.
- Amengual J, Golczak M, Palczewski K, von Lintig J. Lecithin: retinol Acyltransferase is critical for cellular uptake of vitamin A from serum retinol-binding protein. *J Biol Chem*. 2012;287(29):24216-24227.
- Noy N. Signaling by retinol and its serum binding protein. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2014;93:3-7.
- Farmer SR. Molecular determinants of brown adipocyte formation and function. *Genes Dev*. 2008;22(10):1269-1275.
- Kiefer FW, Vernochet C, O'Brien P, et al. Retinaldehyde dehydrogenase 1 regulates a thermogenic program in white adipose tissue. *Nat Med*. 2012;18(6):918-925.
- Green HN, Mellanby E. Vitamin A as an anti-infective agent. *Br Med J*. 1928;2(3537):691-696.
- Raverdeau M, Mills KH. Modulation of T cell and innate immune responses by retinoic acid. *J Immunol*. 2014;192(7):2953-2958.
- Barber T, Esteban-Pretel G, Marin MP, Timoneda J. Vitamin A Deficiency and Alterations in the Extracellular Matrix. *Nutrients*. 2014;6(11):4984-5017.
- U.S. Food and Drug Administration. *Food Labeling: Revision of the Nutrition and Supplement Facts Labels*. external link disclaimer 2016.
- U.S. Food and Drug Administration. *Food Labeling: Revision of the Nutrition and Supplement Facts Labels and Serving Sizes of Foods That Can Reasonably Be Consumed at One Eating Occasion; Dual-Column Labeling; Updating, Modifying, and Establishing Certain Reference Amounts Customarily Consumed; Serving Size for Breath Mints; and Technical Amendments; Proposed Extension of Compliance Dates* external link disclaimer. 2017.
- Weber D, Grune T. The contribution of beta-carotene to vitamin A supply of humans. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(2):251-258.
- Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin A1 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA).
- Hendler SS, Rorvik DR, eds. *PDR for Nutritional Supplements*. 2nd edition ed: Thomson Reuters; 2008.
- Mactier H, Weaver LT. Vitamin A and preterm infants: what we know, what we don't know, and what we need to know. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F103-8.
- Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000501.
- World Health Organization. *Global Prevalence of Vitamin A Deficiency in Populations at Risk 1995–2005: WHO Global Database on Vitamin A Deficiency* external link disclaimer. Geneva: World Health Organization; 2009.
- Oliveira-Menegozzo JM, Bergamaschi DP, Middleton P, East CE. Vitamin A supplementation for postpartum women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005944.
- Solomons NW. Vitamin A. In: Erdman JJ, Macdonald I, Zeisel S, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed: John Wiley & Sons, Ltd.; 2012:149-184.
- Sherwin JC, Reacher MH, Dean WH, Ngondi J. Epidemiology of vitamin A deficiency and xerophthalmia in at-risk populations. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2012;106(4):205-214.
- Zimmermann MB, Adou P, Torresani T, Zeder C, Hurrell RF. Effect of oral iodized oil on thyroid size and thyroid hormone metabolism in children with concurrent selenium and iodine deficiency. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(3):209-213.
- Zimmermann MB, Wegmuller R, Zeder C, Chaouki N, Torresani T. The effects of vitamin A deficiency and vitamin A supplementation on thyroid function in goitrous children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5441-5447.
- Zimmermann MB. Interactions of vitamin A and iodine deficiencies: effects on the pituitary-thyroid axis. *Int J Vitam Nutr Res*. 2007;77(3):236-240.
- Semba RD. Vitamin A and human immunodeficiency virus infection. *Proc Nutr Soc*. 1997;56(1B):459-469.
- Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol*. 2002;71(1):16-32.
- WHO, UNICEF, IVACG Task Force. *Vitamin A supplements: a guide to their use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia*. Geneva: World Health Organization; 1997.
- Gilbert C, Awan H. Blindness in children. *BMJ*. 2003;327(7418):760-761.
- Maronn M, Allen DM, Esterly NB. Phrynoderma: a manifestation of vitamin A deficiency? The rest of the story. *Pediatr Dermatol*. 2005;22(1):60-63.
- Semba RD, Bloem MW. The anemia of vitamin A deficiency: epidemiology and pathogenesis. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(4):271-281.
- Peeples J.M., Carlson S.E., Werkmen S.H., et al. (1991), Vitamin-A status of preterm infants during infancy. *Am. J. Clin. Nutr.*, 53:1455-9.
- Tammela O., Aitola M., Ikonen S., (1999), Cord blood concentrations of vitamin A in preterm infants. *Early Hum Dev*, 56:39-47.
- Brandt R.B., Mueller D.G., Schroeder J.R., Guyer K.E., Kirkpatrick B.V., Hutcher N.E., Ehrlich F.E., (1978), Serum vitamin A in premature and term neonates, *The Journal of Pediatrics*, 92: 101-104.
- Ravishankar C, Nafday S, Green RS, et al. A trial of vitamin A therapy to facilitate ductal closure in premature infants. *J Pediatr*. 2003;143(5):644-648.
- Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med*. 1999;340(25):1962-1968.
- Wardle SP, Hughes A, Chen S, Shaw NJ. Randomized controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84(1):F9-F13.
- Ambalavanan N, Kennedy K, Tyson J, Carlo WA. Survey of vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants: is clinical practice consistent with the evidence? *J Pediatr*. 2004;145(3):304-307.
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Vitamin A treatment of measles. *Pediatrics*. 1993;91(5):1014-1015.

42. World Health Organization. Guideline - Vitamin A supplementation for infants and children 6-59 months of age - Guideline. Geneva 2011.
43. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996;334(18):1150-1155.
44. Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, et al. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(23):1743-1750.
45. Palozza P, Simone R, Mele MC. Interplay of carotenoids with cigarette smoking: implications in lung cancer. *Curr Med Chem*. 2008;15(9):844-854.
46. Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, Melhus H. Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med*. 2003;348(4):287-294.
47. Promislow JH, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, Barrett-Connor E. Retinol intake and bone mineral density in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res*. 2002;17(8):1349-1358.
48. Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA*. 2002;287(1):47-54.
49. Wu AM, Huang CQ, Lin ZK, et al. The relationship between vitamin A and risk of fracture: meta-analysis of prospective studies. *J Bone Miner Res*. 2014;29(9):2032-2039.
50. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Vitamin A. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001:65-126.
51. Christian P, West KP, Jr. Interactions between zinc and vitamin A: an update. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(2 Suppl):435S-441S.
52. H I Katz, J Waalen, E E Leach. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Sep;41(3 Pt 2):S7-S12. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70359-2.
53. Ellis JK, Russell RM, Makrauer FL, Schaefer EJ. Increased risk of vitamin A toxicity in severe hypertriglyceridemia. *Ann Intern Med* 1986;105:877-9.
54. Maria A Leo, Charles S Lieber. Alcohol, vitamin A, and  $\beta$ -carotene: adverse interactions, including hepatotoxicity and carcinogenicity *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 69, Issue 6, June 1999, Pages 1071-1085.
55. Russell RM, Boyer JL, Bagheri S, Hruban Z. Hepatic toxicity from chronic hyper-vitaminosis. A unique morphologic lesion resulting in portal hypertension and ascites. *N Engl J Med* 1974;291:435-40.

## Προβιταμίνη Α (Καροτενοειδή)

### Εισαγωγή

Τα καροτενοειδή αποτελούν μια κατηγορία περισσότερων από 750 φυσικών χρωστικών οι οποίες προσδίδουν το κίτρινο, το πορτοκαλί και το κόκκινο χρώμα στην πλειοψηφία των τροφών φυτικής προελεύσεως (φρούτα και λαχανικά) <sup>(1)</sup>. Τα κύρια καροτενοειδή της διατροφής περιλαμβάνουν:

1. το α-καροτένιο,
2. το β-καροτένιο,
3. την β-κρυπτοξανθίνη,
4. την λουτεΐνη,
5. την ζεαξανθίνη και
6. το λυκοπένιο

Αναλόγως της ιδιότητάς τους να τρέπονται στον οργανισμό σε ρετινόλη διακρίνονται σε <sup>(1)</sup>:

1. **Καροτενοειδή προβιταμίνης Α (Provitamin A Carotenoids)**. Τα καροτενοειδή προβιταμίνης Α μετατρέπονται στον οργανισμό σε ρετινόλη και περιλαμβάνουν το α-καροτένιο, το β-καροτένιο και τη β-κρυπτοξανθίνη. Η διαδικασία μετατροπής των καροτενοειδών προβιταμίνης Α σε ρετινόλη λαμβάνει χώρα ως επί το πλείστον στο λεπτό έντερο, εντός των εντεροκυττάρων (**Εικόνες 2.1 και 2.6**).
2. **Καροτενοειδή μη προβιταμίνης Α (non Provitamin A Carotenoids)**. Τα καροτενοειδή μη προβιταμίνης Α περιλαμβάνουν την λουτεΐνη, την ζεαξανθίνη και το λυκοπένιο και δεν μπορούν να μετατραπούν σε ρετινόλη.

Το ποσοστό των καροτενοειδών που μπορούν να μετατραπούν από τον οργανισμό σε ρετινόλη είναι μόλις 10% επί του συνόλου των καροτενοειδών.

### Μεταβολισμός των Καροτενοειδών

Η απορρόφηση των καροτενοειδών της διατροφής γίνεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου της νήσιδας. Η απορρόφησή τους προϋποθέτει την απελευθέρωσή τους από το υπόστρωμα των τροφών και την ενσωμάτωσή τους σε μικκύλια.

Το μαγείρεμα βοηθάει στην απελευθέρωση των καροτενοειδών από το διατροφικό υπόστρωμα και στην καλύτερη απορρόφησή τους <sup>(1)</sup>. Επιπροσθέτως, η απορρόφηση των καροτενοειδών αυξάνεται με την παρουσία λίπους στο γεύμα. 3 - 5 γραμμάρια λίπους στο γεύμα είναι επαρκή για τη διασφάλιση της απορρόφησης των καροτενοειδών <sup>(2, 3)</sup>, αν και η ελάχιστη απαιτούμενη ποσότητα διατροφικού λίπους μπορεί να ποικίλει ανα-

λόγως του καροτενοειδούς. Άλλοι παράγοντες της τροφής που επηρεάζουν την απορρόφηση των καροτενοειδών είναι ο τύπος του λίπους (π.χ. τριγλυκερίδια μέσης αλύσουέναντι τριγλυκεριδίων μακράς αλύσου), η παρουσία φυτικών ινών, ο τύπος και η ποσότητα των καροτενοειδών <sup>(4)</sup>.

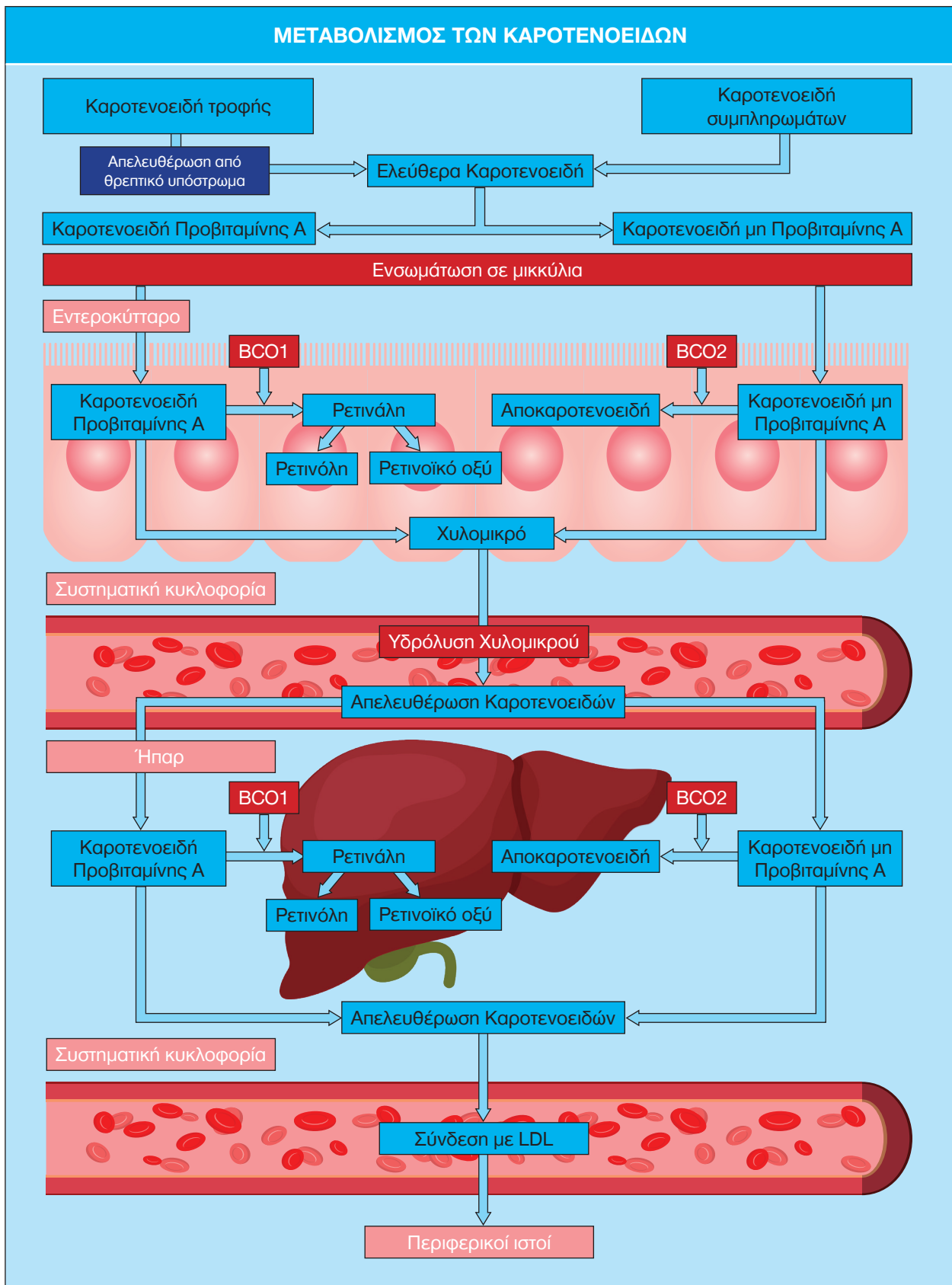
Τα καροτενοειδή των συμπληρωμάτων διατροφής απορροφώνται αποτελεσματικότερα από τα καροτενοειδή της διατροφής, καθώς δε βρίσκονται συνδεδεμένα σε θρεπτικό υπόστρωμα <sup>(3)</sup>. Η απορρόφησή τους από τα εντεροκύτταρα γίνεται τόσο με παθητική διάχυση, όσο και με ενεργητική μεταφορά (υποδοχείς SR-BI και CD36 <sup>(5)</sup>).

Εντός των εντεροκυττάρων ένα μέρος των καροτενοειδών μεταβολίζεται προς μικρότερα μόρια. Πιο συγκεκριμένα τα καροτενοειδή προβιταμίνης Α με την δράση του ενζύμου BCO1 διασπώνται προς ρετινόλη, η οποία είτε ανάγεται σε ρετινόλη, είτε οξειδώνεται σε ρετινοϊκό οξύ (**Εικόνα 2.6**).

Τα καροτενοειδή μη προβιταμίνης Α με τη δράση του ενζύμου BCO2 διασπώνται σε μικρότερα μόρια (αποκαροτενοειδή). Το ένζυμο BCO2 μπορεί να δράσει και επί των καροτενοειδών της προβιταμίνης Α, αν και έχει περιορισμένη συγγένεια με αυτά.

Η μετατροπή των καροτενοειδών της προβιταμίνης Α σε ρετινόλη εξαρτάται από το status της βιταμίνης Α του ατόμου <sup>(6)</sup>. Ο ρυθμιστικός μηχανισμός εμπλέκει τον παράγοντα μεταγραφής intestine-specific homeobox (ISX), ο οποίος μπορεί να εμποδίσει την απορρόφηση καροτενοειδών προβιταμίνης Α από τα εντεροκύτταρα και τη μετατροπή τους σε βιταμίνη Α αναστέλλοντας την έκφραση του υποδοχέα SR-BI και του ενζύμου BCO1. Αντιθέτως επί ανεπάρκειας βιταμίνης Α, η έκφραση του SR-BI και του BCO1 δεν καταστέλλεται πλέον από το ISX, επιτρέποντας την απορρόφηση των καροτενοειδών της προβιταμίνης Α και τη μετατροπή τους σε ρετινόλη <sup>(1)</sup>.

Τα καροτενοειδή που δεν έχουν υποστεί διάσπαση και οι εστέρες της ρετινόλης ενσωματώνονται στα χυλομικρά και μέσω της λεμφικής κυκλοφορίας, εισέρχονται στην συστηματική κυκλοφορία <sup>(1)</sup>. Τα χυλομικρά υδρλύονται με την δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης του πλάσματος και τα υπολείμματά τους προσλαμβάνονται από το ήπαρ μέσω υποδοχέων. Εκεί, τα καροτενοειδή είτε μεταβολίζονται με την δράση των ενζύμων BCO1 & BCO2, είτε ενσωματώνονται σε λιποπρωτεΐνες, επανεισέρχονται στην συστηματική κυκλοφορία και διανέμονται στους ιστούς. Η κύρια λιποπρωτεΐνη μεταφοράς των καροτενοειδών στην συστηματική κυκλοφορία είναι η LDL.



Εικόνα 2.6: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού των Καροτενοειδών.

## Βιολογικός ρόλος των Καροτενοειδών

### Διατροφική πηγή Βιταμίνης A

Τα καροτενοειδή προβιταμίνης A (α-καροτένιο, το β-καροτένιο και β-κρυπτοξανθίνη) μετατρέπονται στον οργανισμό σε ρετινόλη, συνεισφέροντας σημαντικά στην συνολική διατροφική πρόσληψη της Βιταμίνης A <sup>(7)</sup>. Η αποτελεσματικότητα μετατροπής των καροτενοειδών της προβιταμίνης A σε ρετινόλη είναι πολύ μεταβλητή, και εξαρτάται από παράγοντες όπως το είδος της τροφής, η προετοιμασία των τροφίμων και η ικανότητα απορρόφησης του εντέρου <sup>(8)</sup>. Γενικά έχει διαπιστωθεί ότι 2 μg β-καροτενίου σε ελαιώδη βάση ως συμπλήρωμα διατροφής μετατρέπονται στον οργανισμό σε 1 μg ρετινόλης (αναλογία RAE 2:1). Ωστόσο, η αντίστοιχη αναλογία που αφορά στο β-καροτένιο της διατροφής είναι 12:1, καθώς για την παροχή 1 μg ρετινόλης στον οργανισμό, απαιτείται η διατροφική πρόσληψη 12 μg β-καροτενίου. Τα υπόλοιπα καροτενοειδή προβιταμίνης A της διατροφής (α-καροτένιο και β-κρυπτοξανθίνη) απορροφώνται λιγότερο σε σχέση το β-καροτένιο, με αποτέλεσμα οι αναλογίες RAE να είναι 24:1. Οι αναλογίες RAE παρουσιάζονται αναλυτικά στον [Πίνακα 2.2](#).

### Αντιοξειδωτική ικανότητα

Στα φυτά, τα καροτενοειδή αποτελούν εξαιρετικά σημαντικά αντιοξειδωτικά, τα οποία συμμετέχουν στην εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών κατά τη διαδικασία της φωτοσύνθεσης <sup>(9)</sup>. Το σημαντικότερο καροτενοειδές όσον αφορά στην αντιοξειδωτική ικανότητα είναι το λυκοπένιο <sup>(10)</sup>. Στον άνθρωπο η αντιοξειδωτική ικανότητα των καροτενοειδών φαίνεται ότι γίνεται μέσω της αύξησης ενεργοποίησης του μονοπατιού Nrf2 (nuclear factor E2-related factor 2). Ο Nrf2 αποτελεί μεταγραφικό παράγοντα, η ενεργοποίηση του οποίου αυξάνει την παραγωγή εξαιρετικά σημαντικών αντιοξειδωτικών ενζύμων (GCL, GSTs, θειορεδοξίνη, NQO-1, HO-1) <sup>(11)</sup>.

### Φιλτράρισμα μπλε φωτός

Η χημική δομή των καροτενοειδών με τους εναλλασσόμενους διπλούς και απλούς δεσμούς, τα καθιστά ικανά να απορροφούν την ακτινοβολία σε όλο το φάσμα του ορατού φωτός, συμπεριλαμβανομένου του μπλε φωτός <sup>(9)</sup>. Τα σημαντικότερα καροτενοειδή στην απορρόφηση του μπλε φωτός είναι η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη. Τα καροτενοειδή αυτά έχουν παρόμοια χημική σύσταση και αποτελούν τα μοναδικά καροτενοειδή του αμφιβληστροειδούς χιτώνα. Η ζεαξανθίνη εντοπίζεται κυρίως στην ωχρά κηλίδα, ενώ η λουτεΐνη στο περιφερικό τμήμα του αμφιβληστροειδούς. Στην ωχρά κηλίδα εντοπίζεται επίσης και η μέσο-ζεαξανθίνη, που προέρχεται

από την λουτεΐνη. Ανάλογα με την πυκνότητα τους στην ωχρά κηλίδα, μπορεί να απορροφήσουν έως και το 90% του μπλε φωτός συμβάλλοντας στην μείωση της επαγόμενης από το μπλε φως οξειδωτικής βλάβης <sup>(12)</sup>.

### Κυτταρική επικοινωνία

Σε κυτταρικές καλλιέργειες έχει αποδειχθεί ότι τα καροτενοειδή αυξάνουν την έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί την συνδετίνη (connexin), η οποία συμμετέχει στον σχηματισμό χασματοσυνδέσεων (gap junction) <sup>(13)</sup>. Οι χασματοσυνδέσεις αποτελούν ένα από τα βασικά είδη κυτταρικών συνδέσεων, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην κυτταρική επικοινωνία.

## Καροτενοειδή και Διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Καροτενοειδών

Δεν έχουν καθοριστεί διατροφικές συστάσεις για τα καροτενοειδή.

### Διατροφικές πηγές Καροτενοειδών

Τα φρούτα και λαχανικά αποτελούν τις κυριότερες πηγές καροτενοειδών <sup>(1)</sup>. Πιο αναλυτικά οι διατροφικές πηγές των σημαντικότερων καροτενοειδών περιγράφονται στον [πίνακα 2.8](#). Το χρώμα του εκάστοτε φρούτου και λαχανικού προδίδει και την περιεκτικότητά του στο αντίστοιχο καροτενοειδές.

Τα ανωτέρω καροτενοειδή είναι διαθέσιμα και σε συμπληρώματα διατροφής. Η διαθεσιμότητα των καροτενοειδών των συμπληρωμάτων διατροφής είναι μεγαλύτερη αυτών της τροφής, καθώς είναι σε ελεύθερη μορφή (χωρίς δηλαδή να είναι συνδεδεμένα σε θρεπτικό υπόστρωμα).

### Ανεπάρκεια Καροτενοειδών

Αν και η κατανάλωση καροτενοειδών προβιταμίνης A (α-καροτένιο, β-καροτένιο και β-κρυπτοξανθίνη) μπορεί να αποτρέψει την ανεπάρκεια της βιταμίνης A (βλέπε ενότητα βιταμίνης A), δεν έχουν περιγραφεί συμπτώματα ανεπάρκειας βιταμίνης A σε άτομα που ακολουθούν δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε καροτενοειδή, εφόσον καταναλώνουν επαρκή βιταμίνη A <sup>(7)</sup>.

## Καροτενοειδή στην κλινική πράξη

### Β-καροτένιο

#### Ερυθροποιητική πρωτοπορφυρία

Σε πάσχοντες από ερυθροποιητική πρωτοπορφυρία, το



## ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΚΑΡΟΤΕΝΟΕΙΔΩΝ

Καροτενοειδές		Διατροφικές πηγές
α-καροτένιο	■ ■	Τα λαχανικά πορτοκαλί και κίτρινου χρώματος όπως είναι τα καρότα και η κολοκύθα αποτελούν πλούσιες πηγές α- και β-καροτενίου
β-καροτένιο		
β-κρυπτοξανθίνη	■ ■	Τα φρούτα και τα λαχανικά πορτοκαλί και κόκκινου χρώματος όπως είναι τα πορτοκάλια και οι γλυκές κόκκινες πιπεριές, αποτελούν πλούσιες πηγές β-κρυπτοξανθίνης
Λουτεΐνη	■ ■	Τα σκούρα πράσινα φυλλώδη λαχανικά όπως το σπανάκι και η λαχανίδα είναι ιδιαίτερα πλούσιες πηγές λουτεΐνης
Ζεαξανθίνη	■ ■	Το καλαμπόκι, ο χυμός πορτοκαλιού, το πεπόνι και το μάνγκο αποτελούν πλούσιες πηγές ζεαξανθίνης
Λυκοπένιο	■ ■	Οι ντομάτες, το ροζ γκρέιπφρουτ και το καρπούζι αποτελούν πλούσιες πηγές λυκοπενίου

Πίνακας 2.8: Διατροφικές πηγές Καροτενοειδών. Το χρώμα της διατροφικής πηγής προδίδει το είδος του καροτενοειδούς που περιέχεται.

β-καροτένιο αποτελεί θεραπεία εκλογής για τη μείωση της ευαισθησίας στην ηλιακή ακτινοβολία. Η χορηγούμενη ημερήσια δόση είναι 30-90 mg στα παιδιά και 90-180 mg στους ενήλικες.<sup>(14)</sup>

### Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας(AMD)

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας αποτελεί την κυριότερη αιτία τύφλωσης σε άτομα άνω των 50 ετών, στον ανεπτυγμένο κόσμο. Το 30% των ατόμων άνω των 60 ετών έχει κάποιου βαθμού εκφύλιση της ωχράς κηλίδας. Προσβάλλει και τους δυο οφθαλμούς με αρχική έναρξη στον έναν οφθαλμό και κλινικά διακρίνουμε δυο επιμέρους μορφές εκφύλισης της ωχράς:

1. την ξηρά μορφή που είναι συχνότερη (80-90% επί του συνόλου) και έχει βραδεία εξέλιξη και
2. την υγρή μορφή που είναι σπανιότερη και έχει ραγδαία εξέλιξη.

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς αποτελεί πολυπαραγοντική νόσο. Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου είναι:

- η ηλικία
- η κληρονομικότητα
- οι ανοιχτόχρωμες ίριδες
- το κάπνισμα
- τα καρδιαγγειακά νοσήματα
- η ηλιακή ακτινοβολία
- η παχυσαρκία

Η πλούσια σε φρούτα και λαχανικά διατροφή (υψηλές ποσότητες καροτενοειδών), η προστασία από την υπερύλη ακτινοβολία και η αποφυγή του καπνίσματος έχουν συσχετισθεί με μειωμένη επίπτωση της νόσου. Η μελέτη Age-Related Eye Disease Study (AREDS), μια μεγά-

λη, διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη, placebo controlled κλινική μελέτη, αξιολόγησε την επίδραση των υψηλών δόσεων συγκεκριμένων αντιοξειδωτικών (500 mg βιταμίνης C, 400 IU βιταμίνης E, 15 mg β-καροτενίου, 80 mg ψευδάργυρου και 2 mg χαλκού) στην εξέλιξη της AMD σε 3.597 πάσχοντες από AMD ποικίλης βαρύτητας. Μετά από μια μέση περίοδο παρακολούθησης 6,3 ετών, πάσχοντες με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης προχωρημένης AMD που έλαβαν τα αντιοξειδωτικά συμπληρώματα, εμφάνισαν μείωση του κινδύνου κατά 28%, εν συγκρίσει με τους συμμετέχοντες που έλαβαν εικονικό φάρμακο<sup>(15)</sup>. Εντούτοις, επειδή χορηγήθηκαν περισσότερα του ενός μικροθρεπτικά συστατικά, διατυπώθηκαν ενστάσεις κατά πόσο το όφελος προκύπτει από το β-καροτένιο. Οι ενστάσεις αυτές ενισχύονται από το ότι, αφενός μεν το β-καροτένιο δεν ανευρίσκεται στον αμφιβλοπρωτεϊδή, αφετέρου πρόσφατες ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων μελετών δεν ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης β-καροτενίου και της πρόληψης ή της επιβράδυνσης της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας<sup>(19,20)</sup>. Οι ενστάσεις αυτές επιβεβαιώθηκαν και από τη μελέτη AREDS 2, στην οποία άτομα που έλαβαν τροποποιημένη AREDS 1 φόρμουλα, στην οποία το β-καροτένιο αντικαταστάθηκε από λουτεΐνη και ζεαξανθίνη, εμφάνισαν σημαντική μείωση του κινδύνου εξέλιξης σε προχωρημένη AMD<sup>(28)</sup>.

### Άσθμα επαγόμενο από άσκηση

Η αυξημένη διατροφική πρόσληψη β-καροτενίου σχετίστηκε με καλύτερη ποιότητα ζωής σε άτομα πάσχοντα από άσθμα<sup>(16)</sup>, ενώ η από του στόματος λήψη β-καροτενίου σε μορφή συμπληρώματος ενδέχεται να μειώνει την συχνότητα εμφάνισης κρίσεων άσθματος που επάγονται από την άσκηση<sup>(17)</sup>. Ο προτεινόμενος μηχανισμός είναι η άμεση αντιοξειδωτική δράση του β-καροτενίου στο βρογχικό επιθήλιο, μέσω της οποίας μειώνεται

η βαρύτητα της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας και φλεγμονής.

### Ηλιακό έγκαυμα

Η από του στόματος λήψη β-καροτενίου μειώνει την εμφάνιση και την βαρύτητα του ηλιακού εγκαύματος, χωρίς όμως να μειώνει την εμφάνιση επιπλοκών από αυτό (φωτοκαρκινογένεση, φωτογήρανση). Η προστατευτική δράση του β-καροτενίου είναι δόσοεξαρτώμενη, καθώς απαιτείται χορήγηση για τουλάχιστον 10 εβδομάδες, ενώ το όφελος βαίνει αυξανόμενο για κάθε επιπλέον μήνα χορήγησης<sup>(18)</sup>. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την άμεση αναστολή των επαγόμενων από την UV ελευθέρων ριζών στην επιδερμίδα και την τροποποίηση ενδοκυττάρων μονοπατιών μεταγωγής κυτταρικού σήματος που ενεργοποιούνται από την UV και επάγουν φλεγμονώδη απόκριση.

### Λουτεΐνη & Ζεαξανθίνη

Η λουτεΐνη και το ισομερές της, η ζεαξανθίνη, αποτελούν τα μοναδικά καροτενοειδή που διέρχονται τον φραγμό αίματος-αμφιβληστροειδούς και ως εκ τούτου αποτελούν τα μοναδικά καροτενοειδή που ανευρίσκονται στον αμφιβληστροειδή χιτώνα. Επιπροσθέτως, διέρχονται του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και εισέρχονται στο ΚΝΣ. Τα επίπεδα του ΚΝΣ είναι ανάλογα των επιπέδων τους στον αμφιβληστροειδή χιτώνα. Τα χαρακτηριστικά τους αυτά, οδήγησαν στην διεξαγωγή μελετών σχετικά με τον ρόλο που διαδραματίζουν στην φυσιολογική όραση και την γνωστική λειτουργία.

### Βελτίωση όρασης και κοπιωπίας

Η συμπληρωματική χορήγηση λουτεΐνης, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ζεαξανθίνη, βελτιώνει την ευαισθησία της φωτεινής αντίθεσης και προστατεύει από την κοπιωπία σε νεαρά και υγιή άτομα<sup>(21,23,24)</sup>, συμπεριλαμβανομένης της κοπιωπίας της όρασης λόγω χρήσης υπολογιστή (Computer Vision Syndrome)<sup>(22)</sup>. Ως προτεινόμενος μηχανισμός της βελτίωσης της όρασης έχει προταθεί η βελτίωση της μετάδοσης του νευρικού σήματος<sup>(25)</sup>.

### Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (AMD)

Η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη αφενός μεν φιλτράρουν το ορατό φως, μειώνοντας την παραγωγή των επαγόμενων από το φως ελευθέρων ριζών, αφετέρου δε εξουδετερώνουν άμεσα τις επαγόμενες από το φως ελεύθερες ρίζες στον αμφιβληστροειδή χιτώνα. Ως εκ τούτου θεωρείται ότι δύναται να διαδραματίσουν προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση και την εξέλιξη της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, καθώς η οξειδωτική βλάβη εμπλέκεται παθοφυσιολογικά στην νόσο. Πράγματι η υψηλή διατροφική πρόσληψη λουτεΐνης και ζεαξανθίνης (6 mg ημερησίως) από φρούτα και λαχανικά,

σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου εμφάνισης προχωρημένης AMD κατά 41%, εν συγκρίσει με άτομα που λάμβαναν χαμηλότερες ποσότητες (2 mg ημερησίως)<sup>(26)</sup>. Στη μελέτη AREDS 2, έλαβαν μέρος 4.203 ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου σε προχωρημένα στάδια και αξιολογήθηκε η επίδραση συγκεκριμένων μικροθρεπτικών συστατικών επί της εξέλιξης της νόσου. Πιο συγκεκριμένα αξιολογήθηκε κατά πόσο προσθήκη λουτεΐνης (10 mg) / ζεαξανθίνης (2 mg) ή EPA & DHA ή λουτεΐνης (10 mg) / ζεαξανθίνης (2 mg) και EPA & DHA στην φόρμουλα της AREDS 1 (500 mg βιταμίνης C, 400 IU βιταμίνης E, 15 mg β-καροτενίου, 80 mg ψευδάργυρου και 2 mg χαλκού) μειώνει περαιτέρω τον κίνδυνο ανάπτυξης προχωρημένης AMD, εν συγκρίσει με τη μείωση του κινδύνου κατά 28% που επετεύχθη με τη φόρμουλα της AREDS 1<sup>(27)</sup>. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της AREDS 2, το όφελος συμπληρωματικής λήψης λουτεΐνης και ζεαξανθίνης, αφορούσε σε άτομα με χαμηλότερα επίπεδα διατροφικής πρόσληψης των συγκεκριμένων καροτενοειδών. Επιπροσθέτως, άτομα που έλαβαν τροποποιημένη AREDS 1 φόρμουλα, στην οποία το β-καροτένιο αντικαταστάθηκε από λουτεΐνη και ζεαξανθίνη, εμφάνισαν σημαντική μείωση του κινδύνου εξέλιξης σε προχωρημένη AMD<sup>(28)</sup>. Τέλος, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 8 κλινικών μελετών που εξέτασαν την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης λουτεΐνης (6-20 mg ημερησίως) ή / και ζεαξανθίνης (0-10 mg ημερησίως) σε 1.176 άτομα πάσχοντα από AMD ποικίλης βαρύτητας, για διάστημα έως και 36 μηνών έδειξε σημαντική βελτίωση στην οπτική οξύτητα και την ευαισθησία της φωτεινής αντίθεσης<sup>(29)</sup>.

### Γνωστική λειτουργία

Τα επίπεδα της λουτεΐνης του εγκεφάλου έχουν συσχετιστεί με το επίπεδο της γνωστικής λειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα τα επίπεδα της λουτεΐνης του εγκεφάλου είναι σημαντικά χαμηλότερα σε άτομα με ήπια γνωστική εξασθένηση σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική γνωστική λειτουργία<sup>(30)</sup>. Σε μια μικρή, τετράμηνη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ηλικιωμένες γυναίκες (ηλικίες 60 έως 80 ετών) χωρίς γνωστική δυσλειτουργία, η συμπληρωματική χορήγηση λουτεΐνης (12 mg ημερησίως) και ζεαξανθίνης (0,5 mg ημερησίως) συνοδεύτηκε από τη βελτίωση συγκεκριμένων παραμέτρων της γνωστικής λειτουργίας<sup>(31)</sup>. Αντιθέτως, τα ευρήματα από την μελέτη AREDS 2 απέτυχαν να συσχετίσουν τη συμπληρωματική πρόσληψη λουτεΐνης και ζεαξανθίνης (10 mg και 2 mg ημερησίως, αντίστοιχα για μ.ο. 4,7 έτη / 3.741 συμμετέχοντες / μέση ηλικία: 72,7 έτη) με βελτίωση παραμέτρων της γνωστικής λειτουργίας<sup>(32)</sup>.

### Λυκοπένιο

#### Καρκίνος του προστάτη

Αρκετές μελέτες (προοπτικές μελέτες κούρτης, μελέτες παρατήρησης, μετα-αναλύσεις) συσχέτισαν τόσο

την δίαιτα πλούσια σε λυκοπένιο <sup>(33,34)</sup>, όσο και τα αυξημένα επίπεδα λυκοπενίου του πλάσματος <sup>(34,35,36)</sup> με μείωση του κινδύνου καρκίνου του προστάτη. Η μείωση του κινδύνου αφορούσε κυρίως στον καρκίνο του προστάτη είτε επιθετικό, είτε σε προχωρημένα στάδια <sup>(37)</sup>. Αντιθέτως δεν έχουν διεξαχθεί μεγάλοι μεγέθους μελέτες που να εξετάζουν την επίδραση της χορήγησης λυκοπενίου ως συμπληρώματος διατροφής, τόσο επί του κινδύνου του καρκίνου του προστάτη, όσο και επί της πρόγνωσης αυτού. Δύο πρόσφατες μικρού μεγέθους τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες εξέτασαν την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης λυκοπενίου για έως έξι μήνες σε άνδρες με υψηλού βαθμού προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (HGPIN) <sup>(38,39)</sup>. Στις μελέτες αυτές η χορήγηση 30 έως 35 mg ημερησίως λυκοπενίου υπό μορφή εκχυλίσματος τομάτας είτε ως μονοθεραπεία <sup>(38)</sup>, είτε μαζί με σελήνιο (55 mg ημερησίως) και κατεχίνες πράσινου τσαγιού (600 mg ημερησίως) <sup>(39)</sup> δεν επηρέασε την εξέλιξη σε καρκίνο του προστάτη στους 6 <sup>(38,39)</sup> και στους 37 μήνες παρακολούθησης <sup>(39)</sup>. Παλαιότερες μικρού μεγέθους μελέτες σε άνδρες με HGPIN έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα <sup>(40)</sup>.

Απαιτούνται πάντως μεγαλύτερου μεγέθους μελέτες για να αποσαφηνιστεί ο ρόλος της χορήγησης λυκοπενίου επί του κινδύνου εμφάνισης και επί της πρόγνωσης του καρκίνου του προστάτη.

## Ασφάλεια λήψης Καροτενοειδών

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

**Β-καροτένιο:** Η χρόνια χορήγηση β-καροτενίου σε μεγάλες ποσότητες (>20 mg ημερησίως) σε καπνιστές και άτομα που έχουν εκτεθεί χρονίως σε αμίαντο, αυξάνει την πιθανότητα καρκίνου του πνεύμονα. Η χορήγηση β-καροτενίου σε μεγάλες ποσότητες (>30 mg ημερησίως για χρονικό διάστημα που υπερβαίνει τους έξι μήνες) προκαλεί κίτρινη δυσχρωμία του δέρματος, λόγω της εναπόθεσης του καροτενίου στην επιδερμίδα. Η κατάσταση αυτή ονομάζεται καροτενοδερμία, είναι καλοήθης, και υποστρέφει τάχιστα με τη διακοπή της διατροφικής πρόσληψης του καροτενίου.

**Λυκοπένιο:** Η χορήγηση λυκοπενίου σε μεγάλες ποσότητες προκαλεί μια σκούρα πορτοκαλί δυσχρωμία του δέρματος, λόγω της εναπόθεσης του λυκοπενίου στην επιδερμίδα <sup>(7)</sup>. Η κατάσταση αυτή ονομάζεται λυκοπενοδερμία, είναι καλοήθης και υποστρέφει τάχιστα με την διακοπή της διατροφικής πρόσληψης του λυκοπενίου. Σε σχέση με την καροτενοδερμία, εμφανίζεται σε χαμηλότερες δόσεις λυκοπενίου, καθώς το λυκοπένιο αποτελεί χρωστική εντονότερου χρώματος σε σχέση με το καροτένιο.

**Λοιπά καροτενοειδή:** Δεν έχουν περιγραφεί ανεπιθύμητες ενέργειες.

### Αντενδείξεις

**Β-καροτένιο:** Συνιστάται η αποφυγή χορήγησης υψηλών δόσεων β-καροτενίου (>20 mg ημερησίως) για μεγάλο χρονικό διάστημα, σε καπνιστές και άτομα που έχουν εκτεθεί χρονίως σε αμίαντο, λόγω αύξησης του κινδύνου του καρκίνου του πνεύμονα.

**Λοιπά καροτενοειδή:** Δεν υπάρχουν αντενδείξεις χορήγησης.

### Προφυλάξεις

**Β-καροτένιο:** Άτομα που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα (καπνιστές και άτομα που έχουν εκτεθεί χρονίως σε αμίαντο).

Σύμφωνα με την μελέτη CARET (Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial), η πρόσληψη υψηλών δόσεων πρόδρομων ενώσεων βιταμίνης Α και β-καροτενίου, συνιστάται να αποφεύγεται σε άτομα που έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα (καπνιστές και άτομα που έχουν εκτεθεί χρονίως σε αμίαντο) <sup>(41)</sup>. Πιο συγκεκριμένα στη μελέτη CARET, περίπου 9.000 άτομα (καπνιστές και άτομα με ιστορικό έκθεσης σε αμίαντο) έλαβαν ημερήσια αγωγή με 25.000 IU (7.500 μg PAE) παλμιτικού ρετινιλίου και 30 mg β-καροτενίου, ενώ ένας παρόμοιος αριθμός ατόμων έλαβε εικονικό φάρμακο.

Μετά από τέσσερα χρόνια παρακολούθησης, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα ήταν κατά 28% υψηλότερη στην ομάδα που είχε λάβει την αγωγή με την βιταμίνη Α και το β-καροτένιο, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η επίπτωση εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα στις δύο ομάδες, δεν παρουσίασε πάντως διαφορά στα έξι έτη από το πέρας της μελέτης <sup>(42)</sup>.

Μια πιθανή εξήγηση για την αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του πνεύμονα είναι ότι το οξειδωτικό περιβάλλον του πνεύμονα, λόγω της χρόνιας έκθεσης στον καπνό και τον αμίαντο, προκαλεί διαταραχή του φυσιολογικού μεταβολισμού της βιταμίνης Α και του καροτενίου σε κυτταρικό επίπεδο και παραγωγή παθολογικών μεταβολιτών με καρκινογόνο δράση <sup>(43)</sup>.

**Λοιπά καροτενοειδή:** Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες προφυλάξεις χορήγησης.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

**Β-καροτένιο:** Η διατροφική πρόσληψη υψηλών δόσεων β-καροτενίου κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών <sup>(7)</sup>. Αντιθέτως δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια λήψης υψηλών δόσεων β-καροτενίου από συμπληρώματα κατά την κύηση και τη γαλουχία. Έτσι, ενώ δεν υπάρχει κανένας λόγος περιορισμού της διατροφικής πρόσληψης του β-καροτενίου κατά την διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, η πρό-

σλψη β-καροτενίου από συμπληρώματα δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 3 mg ημερησίως, χωρίς σύσταση ιατρού.

**Λοιπά καροτενοειδή:** Η ασφάλεια λήψη των λοιπών καροτενοειδών σε μορφή συμπληρώματος δεν έχει τεκμηριωθεί, ως εκ τούτου γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας συνιστάται να τα λαμβάνουν μέσω της διατροφής. Δεν υπάρχει λόγος περιορισμού της διατροφικής πρόσληψης τροφών πλούσιων σε λοιπά καροτενοειδή κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας <sup>(44)</sup>.

### Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

**Β-καροτένιο:** Δεν έχει καθοριστεί ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης για το β-καροτένιο από την EFSA <sup>(45)</sup>, εντούτοις σε βαρείς καπνιστές συνιστάται να μην χορηγούνται δόσεις >20 mg ημερησίως, λόγω αύξησης του κινδύνου καρκίνου του πνεύμονα <sup>(45)</sup>.

**Λοιπά καροτενοειδή:** Δεν έχουν καθοριστεί ανώτατα επίπεδα ανεκτής πρόσληψης για τα υπόλοιπα καροτενοειδή από την EFSA <sup>(45)</sup>.

### Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις των καροτενοειδών με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον [πίνακα 2.9](#).

Η σημαντικότερη αλληλεπίδραση που περιγράφεται στη βιβλιογραφία, αφορά στον επηρεασμό του status

των καροτενοειδών, μετά την διατροφική κατανάλωση φυτοστερολών. Συγκεκριμένα η κατανάλωση φυτοστερολών συνοδεύεται από μείωση κατά 5 - 20% του α-καροτενίου, του β-καροτενίου και του λυκοπενίου και κατά 5 έως 15% της ζεαξανθίνης και της β-κρυπτοξανθίνης του πλάσματος <sup>(46)</sup>. Καθώς οι φυτοστερόλες μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης του ορού, η οποία αποτελεί τον κύριο μεταφορέα των καροτενοειδών, θεωρήθηκε αρχικά ότι η σημαντική μείωση του επιπέδων των καροτενοειδών του πλάσματος οφείλεται στην υπολιπιδαιμική δράση των φυτοστερολών.

Εντούτοις, οι μειώσεις των συγκεντρώσεων των καροτενοειδών παραμένουν ακόμη και επί διόρθωσης των μειωμένων επιπέδων της ολικής και LDL χοληστερόλης του ορού, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι φυτοστερόλες επιδρούν άμεσα στην απορρόφηση των καροτενοειδών από τον εντερικό αυλό.

Αν και δεν είναι σαφές το εάν οι μειώσεις των συγκεντρώσεων των καροτενοειδών του πλάσματος ενέχουν μακροχρόνιους κινδύνους για την υγεία, σε άτομα με μακροχρόνια πρόσληψη φυτοστερολών συνιστάται η αύξηση της διατροφικής πρόσληψης φρούτων και λαχανικών στα πλαίσια της αντιστάθμισης της μειωμένης απορρόφησης των καροτενοειδών <sup>(47,48)</sup>. Συγκεκριμένα, η κατανάλωση πέντε μερίδων φρούτων και λαχανικών ημερησίως, συμπεριλαμβανομένης μιας μερίδας λαχανικών πλούσιας σε καροτενοειδή, είναι αρκετή για τη διατήρηση των επιπέδων καροτενοειδών του πλάσματος σε φυσιολογικά επίπεδα σε άτομα που καταναλώνουν 2,5 gr φυτοστερολών ημερησίως <sup>(48)</sup>.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΡΟΤΕΝΟΕΙΔΩΝ	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
<b>Ρητίνες ανταλλαγής Ιόντων (Χολεστιπόλη, Χολεστυραμίνη)</b>	Μείωση απορρόφησης καροτενοειδών.
<b>Φιμπράτες</b>	
<b>Ορλιστάτη</b>	
<b>Βερτεπορφίνη</b>	Το β-καροτένιο μειώνει την δράση της Βερτεπορφίνης, μέσω φαρμακοδυναμικού ανταγωνισμού.
<b>Αιθυλική αλκοόλη</b>	Η εκσεσημασμένη κατανάλωση αλκοόλ αναστέλλει την μετατροπή του β-καροτενίου του οργανισμού σε ρετινόλη.
<b>Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα</b>	
<b>Olestra (Υποκατάστατο Λίπους)</b>	Μείωση απορρόφησης καροτενοειδών.
<b>Πηκτίνη</b>	
<b>Τρόφιμα και συμπληρώματα που περιέχουν στερόλες</b>	Μείωση απορρόφησης καροτενοειδών (ιδιαίτερως α-καροτενίου, β-καροτενίου και λυκοπενίου).

Πίνακας 2.9: Αλληλεπιδράσεις Καροτενοειδών.

## Βιβλιογραφία

1. Wang XD. Carotenoids. In: Ross CA, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:427-439.
2. Jalal F, Nesheim MC, Agus Z, Sanjur D, Habicht JP. Serum retinol concentrations in children are affected by food sources of  $\beta$ -carotene, fat intake, and anthelmintic drug treatment. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(3):623-629.
3. van Het Hof KH, West CE, Weststrate JA, Hautvast JG. Dietary factors that affect the bioavailability of carotenoids. *J Nutr*. 2000;130(3):503-506.
4. Priyadarshani AM. A review on factors influencing bio accessibility and bio efficacy of carotenoids. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015.
5. Reboul E. Absorption of vitamin A and carotenoids by the enterocyte: focus on transport proteins. *Nutrients*. 2013;5(9):3563-3581.
6. Tanumihardjo SA, Palacios N, Pixley KV. Provitamin A carotenoid bioavailability: what really matters? *Int J Vitam Nutr Res*. 2010;80(4-5):336-350.
7. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine.  $\beta$ -Carotene and other carotenoids. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington, D.C.: National Academy Press; 2000:325-400.
8. Weber D, Grune T. The contribution of  $\beta$ -carotene to vitamin A supply of humans. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(2):251-258.
9. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 1999.
10. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys*. 1989;274(2):532-538.
11. Ben-Dor A, Steiner M, Gheber L, et al. Carotenoids activate the antioxidant response element transcription system. *Mol Cancer Ther*. 2005;4(1):177-186.
12. Krinsky NI, Landrum JT, Bone RA. Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. *Annu Rev Nutr*. 2003;23:171-201.
13. Bertram JS. Carotenoids and gene regulation. *Nutr Rev*. 1999;57(6):182-191.
14. Bologna *Dermatology Second Edition*, page 650/Table 49.6.
15. Emily Y. Chew et al. Long-Term Effects of Vitamins C, E, Beta-Carotene and Zinc on Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2013 Aug; 120(8): 1604–1611.e4.
16. Moreira et al. Increased Dietary Beta-Carotene Intake Associated With Better Asthma Quality of Life. *Journal of Allergy and Clinical Immunology/Volume 113, Issue 2, Supplement, February 2004, Page S303*.
17. Neuman I, Nahum H, Ben-Amotz A. Prevention of exercise-induced asthma by a natural isomer mixture of beta-carotene. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999 Jun;82(6):549-53.
18. Köpcke W, Krutmann J. Protection from sunburn with beta-Carotene—a meta-analysis. *Photochem Photobiol*. 2008 Mar-Apr;84(2):284-8.
19. Evans JR, Henshaw K. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD000253.
20. Evans J. Antioxidant supplements to prevent or slow down the progression of AMD: a systematic review and meta-analysis. *Eye*. 2008;22(6):751-760.
21. Kvangsakul J, Rodriguez-Carmona M, Edgar DF, et al. Supplementation with the Carotenoids lutein or zeaxanthin improves human visual performance. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2006;26(4):362-371.
22. Ma L, Lin XM, Zou ZY, Xu XR, Li Y, Xu R. A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure. *Br J Nutr*. 2009;102(2):186-190.
23. Stringham JM, Hammond BR. Macular pigment and visual performance under glare conditions. *Optom Vis Sci*. 2008;85(2):82-88.
24. Yagi A, Fujimoto K, Michihiro K, Goh B, Tsi D, Nagai H. The effect of lutein supplementation on visual fatigue: a psychophysiological analysis. *Appl Ergon*. 2009;40(6):1047-1054.
25. Stringham JM, Hammond BR, Jr. Dietary lutein and zeaxanthin: possible effects on visual function. *Nutr Rev*. 2005;63(2):59-64.
26. Wu J, Cho E, Willett WC, Sastry SM, Schaumberg DA. Intakes of lutein, zeaxanthin, and other carotenoids and age-related macular degeneration during 2 decades of prospective follow-up. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(12):1415-1424.
27. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2005-15.
28. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group, Chew EY, Clemons TE, et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(2):142-149.
29. Liu R, Wang T, Zhang B, et al. Lutein and zeaxanthin supplementation and association with visual function in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(1):252-258.
30. Johnson EJ, Vishwanathan R, Johnson MA, et al. Relationship between Serum and Brain Carotenoids, alpha-Tocopherol, and Retinol Concentrations and Cognitive Performance in the Oldest Old from the Georgia Centenarian Study. *J Aging Res*. 2013;2013:951786.
31. Johnson EJ, McDonald K, Caldarella SM, Chung HY, Troen AM, Snodderly DM. Cognitive findings of an exploratory trial of docosahexaenoic acid and lutein supplementation in older women. *Nutr Neurosci*. 2008;11(2):75-83.
32. Chew EY, Clemons TE, Agron E, et al. Effect of Omega-3 Fatty Acids, Lutein/Zeaxanthin, or Other Nutrient Supplementation on Cognitive Function: The AREDS2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(8):791-801.
33. Giovannucci E. A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2002;227(10):852-859.
34. Etminan M, Takkouche B, Caamaño-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(3):340-345.
35. Wang Y, Cui R, Xiao Y, Fang J, Xu Q. Effect of carotene and lycopene on the risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137427.
36. Wang Y, Cui R, Xiao Y, Fang J, Xu Q. Correction: effect of carotene and lycopene on the risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140415.
37. Key TJ, Appleby PN, Travis RC, et al. Carotenoids, retinol, tocopherols, and prostate cancer risk: pooled analysis of 15 studies. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(5):1142-1157.
38. Gann PH, Deaton RJ, Rueter EE, et al. A phase II randomized trial of lycopene-rich tomato extract among men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Nutr Cancer*. 2015;67(7):1104-1112.
39. Gontero P, Marra G, Soria F, et al. A randomized double-blind placebo controlled phase I-II study on clinical and molecular effects of dietary supplements in men with precancerous

- prostatic lesions. Chemoprevention or “chemopromotion”? *Prostate*. 2015;75(11):1177-1186.
40. Holzapfel NP, Holzapfel BM, Champ S, Feldthusen J, Clements J, Huttmacher DW. The potential role of lycopene for the prevention and therapy of prostate cancer: from molecular mechanisms to clinical evidence. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):14620-14646.
41. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996;334(18):1150-1155.
42. Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, et al. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(23):1743-1750.
43. Palozza P, Simone R, Mele MC. Interplay of carotenoids with cigarette smoking: implications in lung cancer. *Curr Med Chem*. 2008;15(9):844-854.
44. Hender SS, Rorvik DM, eds. *PDR for Nutritional Supplements*. 2nd ed. Thomson Reuters; 2008.
45. Scientific Committee on Food and Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006. Tolerable Upper Intake Levels for vitamins and minerals. European Food Safety Authority, Parma, Italy. Available at: [www.efsa.eu](http://www.efsa.eu).
46. Baumgartner S, Ras RT, Trautwein EA, Mensink RP, Plat J. Plasma fat-soluble vitamin and carotenoid concentrations after plant sterol and plant stanol consumption: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr*. 2017;56(3):909-923.
47. Fardet A, Morise A, Kalonji E, Margaritis I, Mariotti F. Influence of phytosterol and phytostanol food supplementation on plasma liposoluble vitamins and provitamin A carotenoid levels in humans: an updated review of the evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;57(9):1906-1921.
48. Noakes M, Clifton P, Ntanos F, Shrapnel W, Record I, McInerney J. An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(1):79-86.



### 3. Βιταμίνη B1 (Θειαμίνη)

#### Εισαγωγή

Η βιταμίνη B1 ανήκει στο σύμπλεγμα των βιταμινών Β και αποτελεί την πρώτη στη σειρά βιταμίνη του συμπλέγματος. Η εναλλακτική της ονομασία είναι θειαμίνη ή ανευρίνη και όπως όλες οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β είναι υδατοδιαλυτή. Η θειαμίνη αναγνωρίστηκε ως βιταμίνη το 1912 και η δομή της αποσαφηνίστηκε το 1936.

Η θειαμίνη κατέχει εξέχοντα ρόλο στην ιστορία των βιταμινών καθώς η νόσος Beri-Beri που προκαλεί η έλλειψή της, αποτέλεσε το έναυσμα για την ανακάλυψή τους. Συγκεκριμένα ο Ολλανδός Christiaan Eijkman (1858-1930) εργαζόμενος ως ιατρός στην Τζακάρτα της Ινδονησίας, διατύπωσε τη θεωρία ότι η ενδημική μορφή Beri-Beri του πληθυσμού της περιοχής οφειλόταν στην κατανάλωση αποφλοιωμένου ρυζιού. Για την επιβεβαίωση της θεωρίας, προκάλεσε τη νόσο σε κοτόπουλα θρέφοντάς τα αποκλειστικά με αποφλοιωμένο ρύζι και εν συνεχεία τη θεράπευσε θρέφοντάς τα με εκχύλισμα πλήρους ρυζιού. Η υπόθεση που ανέπτυξε και αποδείχθηκε σωστή, ήταν ότι στο φλοιό του ρυζιού υπήρχε μια σημαντική χημική ουσία, η οποία συνέβαλε στην πρόληψη των μεταβολικών συμβάντων που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της νόσου. Αργότερα, αποδείχθηκε ότι η ουσία αυτή ήταν η θειαμίνη, η οποία στον οργανισμό ανευρίσκεται ως ελεύθερη θειαμίνη και σε τρεις φωσφορυλιωμένες μορφές:

1. μονοφωσφορική θειαμίνη (TMP),

2. τριφωσφορική θειαμίνη (TTP) και
3. πυροφωσφορική θειαμίνη (TPP), η οποία είναι γνωστή και ως διφωσφορική θειαμίνη (TDP). Η πυροφωσφορική θειαμίνη αποτελεί την βιολογικά ενεργό μορφή της θειαμίνης. Περίπου το 80% του συνόλου της θειαμίνης του οργανισμού είναι σε μορφή πυροφωσφορικής θειαμίνης (TPP) (Εικόνα 3.1).

### Μεταβολισμός Θειαμίνης

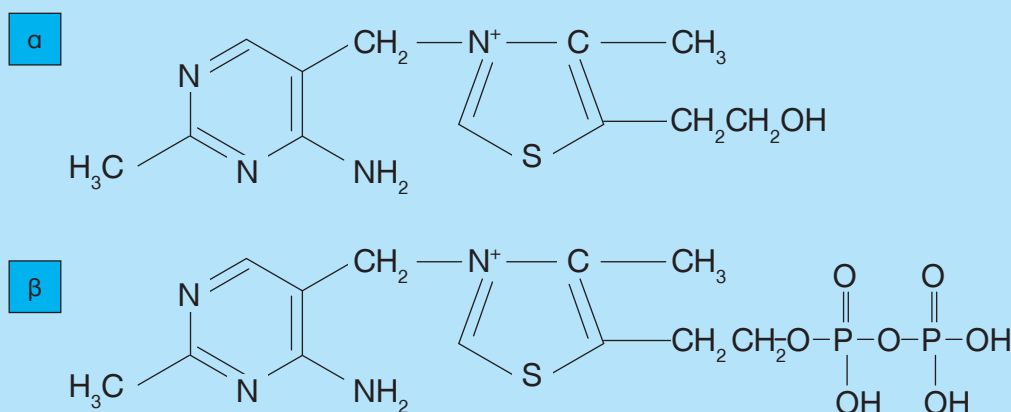
#### Απορρόφηση Θειαμίνης

Η θειαμίνη διατροφικής προελεύσεως είναι ως επί το πλείστον φωσφορυλιωμένη. Με τη δράση των φωσφατασών των εντεροκυττάρων της νήστιδας αποφωσφορυλιώνεται και απορροφάται ως ελεύθερη θειαμίνη. Η απορρόφηση της θειαμίνης μπορεί να επηρεαστεί σημαντικά από την παρουσία συγκεκριμένων παραγόντων στην τροφή. Οι θειαμινάσες και τα θειώδη που ανευρίσκονται στα μύδια και στο κρασί αντίστοιχα, διασπούν την θειαμίνη εντός του γαστρεντερικού αυλού μειώνοντας την ποσότητα που απορροφάται.

Αν και μια μικρή ποσότητα θειαμίνης και TPP συντίθεται από τα μικρόβια της εντερικής χλωρίδας, είναι άγνωστο το κατά πόσον η ποσότητα αυτή συμβάλλει στο διατροφικό status της βιταμίνης.

Η απορρόφηση της θειαμίνης από τα εντεροκύτταρα της νήστιδας γίνεται με δυο τρόπους: όταν τα επίπεδα θειαμίνης είναι χαμηλά, απορροφάται μέσω ενεργητικής μεταφοράς, ενώ όταν είναι υψηλά απορροφάται μέσω

#### ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΘΕΙΑΜΙΝΗΣ ΚΑΙ ΠΥΡΟΦΩΣΦΟΡΙΚΗΣ ΘΕΙΑΜΙΝΗΣ



**Εικόνα 3.1: α) Χημική δομή Θειαμίνης, β) Χημική δομή πυροφωσφορικής Θειαμίνης.** Και οι 2 μορφές χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη 2 δακτύλων οποίοι συνδέονται από μια γέφυρα μεθυλενίου. Οι δύο αυτοί δακτύλιοι είναι ο δακτύλιος της πυριμιδίνης και ο δακτύλιος της θειαζόλης.



παθητικής διάχυσης <sup>(1)</sup>. Η ενεργητική μεταφορά γίνεται μέσω των υποδοχέων THTR-1 (Thiamin transporter 1) και THTR-2 (Thiamin transporter 2) της κυτταρικής μεμβράνης των εντεροκυττάρων. Οι υποδοχείς αυτοί εκφράζονται και στα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου των νεφρών και συμμετέχουν στην επαναπρόσληψη της θειαμίνης κατόπιν της πειραματικής της διήθησης.

Αφού απορροφηθεί, ένα μεγάλο μέρος της θειαμίνης επαναφωσφορυλιώνεται και τρέπεται στην βιολογικά ενεργό της μορφή (πυροφωσφορική θειαμίνη). Για την μετατροπή της θειαμίνης σε πυροφωσφορική θειαμίνη απαιτείται η παρουσία μαγνησίου, τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), και του ενζύμου πυροφωσφοκινάση της θειαμίνης (ThDPK).

### Συστηματική κυκλοφορία θειαμίνης

Στο αίμα κυκλοφορεί στο μεγαλύτερο ποσοστό (>80%) εντός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, υπό μορφή TTP και TPP. Το υπόλοιπο ποσοστό ανευρίσκεται στο πλάσμα υπό μορφή ελεύθερης θειαμίνης, TMP και TPP.

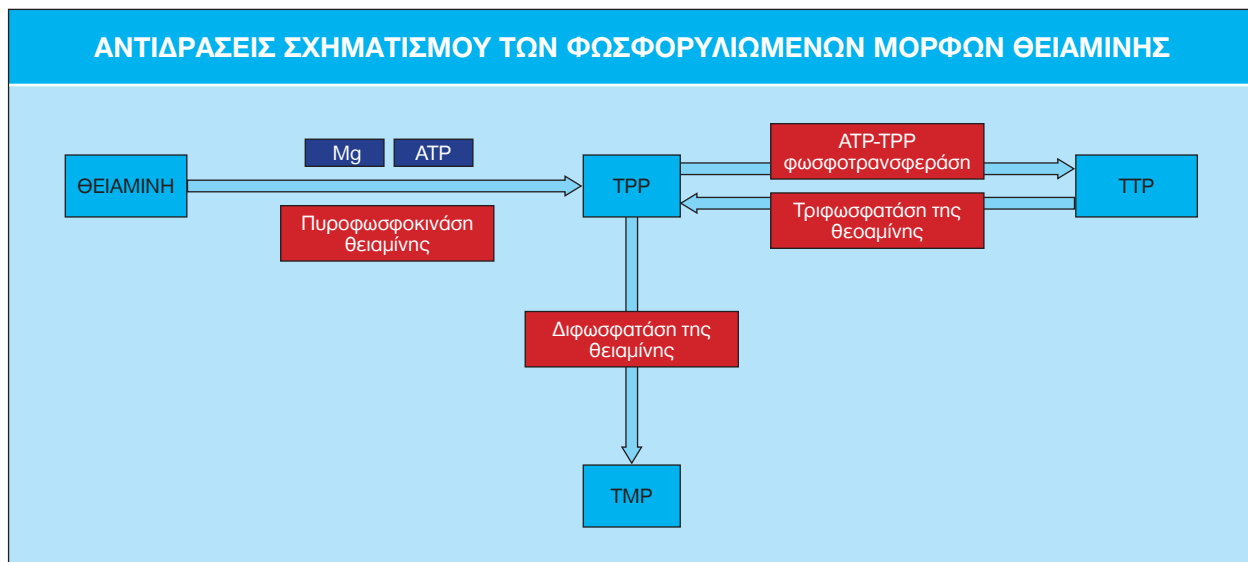
Η θειαμίνη αποθηκεύεται κυρίως στους σκελετικούς μύες, την καρδιά, τον εγκέφαλο και τους νεφρούς. Όντας θετικά φορτισμένη, η μετακίνηση της θειαμίνης μέσω των κυτταρικών μεμβρανών απαιτεί υποβοηθούμενη μεταφορά. Μόλις εισέλθει στον ενδοκυττάριο χώρο διφωσφορυλιώνεται από τη πυροφωσφοκινάση της θειαμίνης, με την παρουσία μαγνησίου και ATP σχηματίζοντας πυροφωσφορική θειαμίνη. Η πυροφωσφορική θειαμίνη αποτελεί το 80% του συνόλου της θειαμίνης

της του οργανισμού και αποτελεί την βιολογικά ενεργό μορφή της. Εν συνεχεία, μεταφέρεται περαιτέρω σε συγκεκριμένα κυτταρικά οργανίδια (π.χ. στα μιτοχόνδρια και τις πυρηνικές μεμβράνες), καθώς τα ένζυμα που τη χρησιμοποιούν απαντώνται σε αυτά. Ο τρόπος της ενδοκυττάριας μετακίνησης της πυροφωσφορικής θειαμίνης παραμένει αδιευκρίνιστος.

Η ποσότητα θειαμίνης που μπορεί να αποθηκεύσει ο οργανισμός είναι μόνο 25 - 30 mg, γεγονός που καθιστά σημαντική την καθημερινή διατροφική της λήψη.

Εκτός της πυροφωσφορικής θειαμίνης, ενδοκυτταρίως ανευρίσκονται και οι υπόλοιπες φωσφορυλιωμένες μορφές. Η TTP (τριφωσφορική θειαμίνη) προκύπτει από την εκ νέου φωσφορύλιωση της πυροφωσφορικής θειαμίνης από την ATP-TTP φωσφοτρανσφεράση. Η TTP μπορεί να υδρολυθεί με τη βοήθεια της τριφωσφατάσης της θειαμίνης σχηματίζοντας εκ νέου πυροφωσφορική θειαμίνη, η οποία μπορεί να αποφωσφορυλιωθεί περαιτέρω σχηματίζοντας TMP, με τη βοήθεια της διφωσφατάσης της θειαμίνης (Εικόνα 3.2).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η κινητική και η αποθήκευση της θειαμίνης στο ΚΝΣ. Τα εγκεφαλικά κύτταρα απαιτούν διαρκή τροφοδότηση με θειαμίνη, λόγω των αυξημένων ενεργειακών αναγκών τους. Η μεταφορά της θειαμίνης μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού πραγματοποιείται κυρίως με κορεσμό και σε μικρότερο βαθμό με παθητική μεταφορά. Ο ρυθμός μεταφοράς της θειαμίνης μέσω κορεσμού είναι παρόμοιος με τον ρυθμό αναπλήρωσης της θειαμίνης στον εγκέφαλο. Εγκεφαλικές δομές όπως η παρεγκεφαλίδα και η γέφυ-



**Εικόνα 3.2: Αντιδράσεις σχηματισμού των φωσφορυλιωμένων μορφών θειαμίνης.** Η TPP (πυροφωσφορική θειαμίνη) προκύπτει από την διφωσφορύλιωση της θειαμίνης με την δράση της πυροφωσφοκινάσης της θειαμίνης. Η TTP (τριφωσφορική θειαμίνη) προκύπτει από την εκ νέου φωσφορύλιωση της πυροφωσφορικής θειαμίνης από την ATP-TTP φωσφοτρανσφεράση. Η TTP μπορεί να υδρολυθεί με τη βοήθεια της τριφωσφατάσης της θειαμίνης σχηματίζοντας εκ νέου πυροφωσφορική θειαμίνη, η οποία μπορεί να αποφωσφορυλιωθεί περαιτέρω σχηματίζοντας TMP (μονοφωσφορική θειαμίνη), με τη βοήθεια της διφωσφατάσης της θειαμίνης.

ρα, είναι ιδιαίτερα ευάλωτες σε καταστάσεις μειωμένης πρόσληψης θειαμίνης εξαιτίας του επιλεκτικά υψηλού βαθμού αναπλήρωσης της θειαμίνης στις δομές αυτές. Το γεγονός αυτό εξηγεί την εμφάνιση νευρολογικής σημειολογίας επί ανεπάρκειας θειαμίνης.

### Απέκκριση Θειαμίνης

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της θειαμίνης είναι 9-18 ημέρες<sup>(2-5)</sup>. Όντας υδατοδιαλυτή αποβάλλεται από τους νεφρούς.

Ο μεταβολισμός της θειαμίνης απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 3.3**.

### Βιολογικός ρόλος Θειαμίνης

Η θειαμίνη λαμβάνει μέρος στις μεταβολικές αντιδράσεις, ως πυροφωσφορική θειαμίνη, η οποία αποτελεί την βιολογικά ενεργή μορφή της.

Η πυροφωσφορική θειαμίνη αποτελεί συμπράγοντα-τεσσάρων ενζύμων, τα οποία κατέχουν κομβικό ρόλο στον μεταβολισμό των υδατανθράκων και των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου:

1. της πυροσταφυλικής δεϋδρογενάσης (Pyruvate dehydrogenase),
2. της α-κετογλουταρικής δεϋδρογενάσης (α-ketoglutarate dehydrogenase),
3. της δεϋδρογενάσης των κετοξέων διακλαδισμένης αλύσου (BCKA-branched-chain α-ketoacid dehydrogenase),
4. της τρανσκετολάσης (Transketolase).

Η πυροσταφυλική δεϋδρογενάση, η α-κετογλουταρική δεϋδρογενάση και η δεϋδρογενάση των κετοξέων διακλαδισμένης αλύσου (BCKA), αποτελούν ένζυμα που ανευρίσκονται στα μιτοχόνδρια. Τα ένζυμα αυτά καταλύουν την αποκαρβοξυλίωση του πυροσταφυλικού, του α-κετογλουταρικού και των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου (ΔΑΑ: βαλίνη, λευκίνη, ισολευκίνη) για τον σχηματισμό ακέτυλο-συνενζύμου Α, ηλεκτροϋλο-συνένζυμου Α και παράγωγά των, αντίστοιχα. Τα παράγωγα αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή κυτταρικής ενέργειας<sup>(5,20)</sup>.

Η τρανσκετολάση ανευρίσκεται στο κυτοσόλιο (cytosol) και καταλύει σημαντικές αντιδράσεις στο μεταβολικό μονοπάτι των φωσφορικών πεντοζών. Το μονοπάτι των φωσφορικών πεντοζών αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα ενδοκυττάρια μεταβολικά μονοπάτια καθώς παράγει αναγωγικά ισοδύναμα υπό τη μορφή του ανηγμένου φωσφορικού δινουκλεοτιδίου νικοτιναμιδίου-αδενίνης

(NADPH), τα οποία συμμετέχουν σε διάφορες κυτταρικές βιοσυνθετικές αντιδράσεις (σύνθεση λιπιδίων), στην απομάκρυνση των ενεργών ριζών οξυγόνου (ROS) και στην παραγωγή ριβοσώματων τα οποία χρησιμοποιούνται στη σύνθεση νουκλεοτιδίων, νουκλεϊκών οξέων, συνενζύμων και πολυσακχαριτών<sup>(5,20)</sup>.

Τα μεταβολικά μονοπάτια στα οποία συμμετέχει η θειαμίνη απεικονίζονται στην **εικόνα 3.4**.

Η τρανσκετολάση αποτελεί εξαιρετικά ευαίσθητο δείκτη του διατροφικού status της θειαμίνης καθώς μειώνεται σχετικά άμεσα επί ήπιας ανεπάρκειας. Επιπροσθέτως, αποτελεί το μοναδικό από τα θειαμίνιο-εξαρτώμενα ένζυμα που ανευρίσκεται εντός των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Για τον λόγο αυτό η αξιολόγηση του διατροφικού status της θειαμίνης γίνεται με τον ποσοτικό προσδιορισμό του συντελεστή της δραστηριότητας της τρανσκετολάσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (erythrocyte transketolase activity coefficient- aETK ). Ο συντελεστής αυτός αξιολογεί το status της θειαμίνης μετρώντας τη δραστηριότητα της τρανσκετολάσης των ερυθρών, πριν και μετά την invitro ενεργοποίησή τους με την προσθήκη θειαμίνης. Ο aETK είναι ο λόγος της ενεργοποιημένης τρανσκετολάσης κατόπιν προσθήκης θειαμίνης προς την μη ενεργοποιημένη τρανσκετολάση και υποδεικνύει τον βαθμό κορεσμού του ιστού με θειαμίνη. Μια τιμή του συντελεστή της δραστηριότητας της τρανσκετολάσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (aETK) <1,15 θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει επάρκεια διατροφικής πρόσληψης της θειαμίνης<sup>(26)</sup>.

### Θειαμίνη και διατροφή

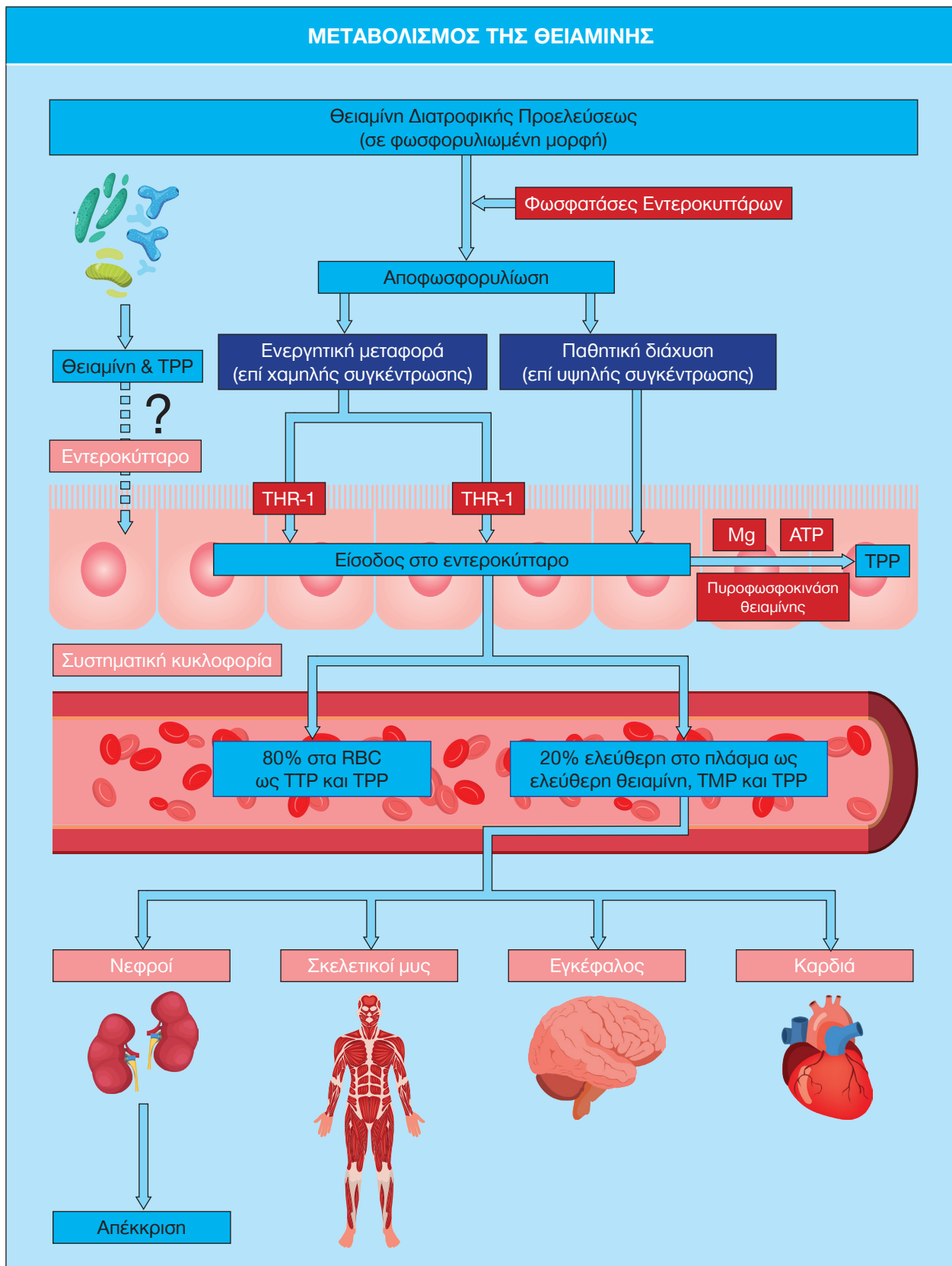
#### Διατροφικές συστάσεις Θειαμίνης

Η συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) της θειαμίνης στις Η.Π.Α και τον Καναδά όπως αυτή έχει καθοριστεί από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) αναγράφεται στον **πίνακα 3.1**.

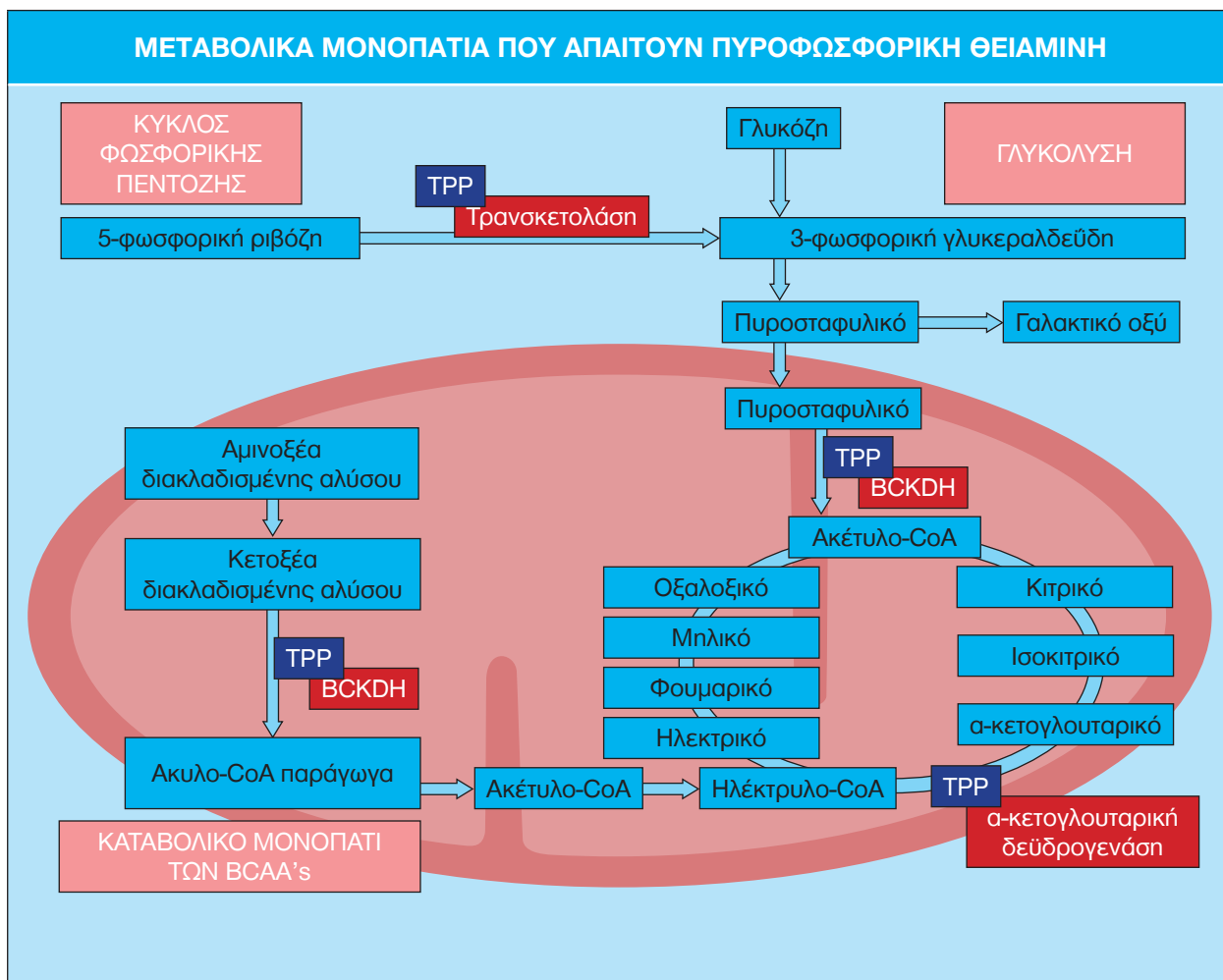
Στην Ευρωπαϊκή ένωση, η EFSA έχει καθορίσει πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς (τιμή αναφοράς πληθυσμιακής πρόσληψης/ Population Reference Intake/ P.R.I.) για τη θειαμίνη<sup>(26)</sup> (**πίνακας 3.2**).

Εν αντιθέσει με το FNB που χρησιμοποιεί mg για τον καθορισμό των διατροφικών συστάσεων, η μονάδα μέτρησης που χρησιμοποιείται από την EFSA είναι τα mg/MJ (και mg/kcal), καταδεικνύοντας την αναγκαιότητα αναλογικής συσχέτισης της διατροφικής πρόσληψης θειαμίνης με τις ενεργειακές απαιτήσεις του οργανισμού.

Η αναλογική συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης θειαμίνης με τις ενεργειακές απαιτήσεις παραμένει ίδια



**Εικόνα 3.3:** Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της Θειαμίνης. **TMP:** μονοφωσφορική θειαμίνη, **TTP:** τριφωσφορική θειαμίνη, **TPP:** πυροφωσφορική θειαμίνη, **THTR-1:** Thiamin transporter 1, **THTR-2:** Thiamin transporter 2.



**Εικόνα 3.4: Μεταβολικά μονοπάτια που απαιτούν Πυροφωσφορική Θειαμίνη.** Η πυροφωσφορική θειαμίνη (TPP) αποτελεί συμπαραγόνο ενζύμων που εμπλέκονται στη γλυκόλυση, την οδό φωσφορικών πεντοζών, τον κύκλο του κιτρικού οξέος (Κύκλος Krebs) και τον καταβολισμό των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου. Τα συγκεκριμένα μεταβολικά μονοπάτια είναι κομβικά για την διατήρηση της κυτταρικής ομοιοστασίας, καθώς εμπλέκονται στον μεταβολισμό των αμινοξέων, των νουκλεϊκών οξέων και των λιπαρών οξέων και στην παραγωγή μορίων όπως το φωσφορικό δινουκλεοτίδιο της νικοτιναμίδης αδενίνης (NADPH), η τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), η 5-φωσφορική ριβόζη (R5P). **BCKDH:** Δεϋδρογενάση των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου.

σε όλες τις ηλικίες (συμπεριλαμβανομένης της κύησης και της γαλουχίας), ως εκ τούτου και η πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς είναι η ίδια σε όλες τις επιμέρους πληθυσμιακές ομάδες. Για τον καθορισμό των διατροφικών συστάσεων η EFSA χρησιμοποίησε ως δείκτη διατροφικού status τον ποσοτικό προσδιορισμό του συντελεστή της δραστηριότητας της τρανσκετολάσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (erythrocyte transketolase activity coefficient- aETK ).

### Διατροφικές πηγές Θειαμίνης

Η θειαμίνη ανευρίσκεται σε πληθώρα τροφών όπως τα δημητριακά ολικής αλέσεως, το κόκκινο κρέας, τα ψάρια, τα πουλερικά, τα αυγά, το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα <sup>(20)</sup>. Δεν ανευρίσκεται στα λίπη και σε ραφινάρισμένους υδατάνθρακες. Στα συμπληρώματα

διατροφής και στα εμπλουτισμένα τρόφιμα η θειαμίνη ανευρίσκεται ως υδροχλωρική και νιτρική θειαμίνη <sup>(23)</sup>.

## Ανεπάρκεια Θειαμίνης

### Αιτιοπαθογένεια

Ανεπάρκεια θειαμίνης προκαλείται:

1. **Λόγω μειωμένης διατροφικής πρόσληψης** (υποσιτισμός, αλκοολισμός <sup>(24,25)</sup>, αυξημένη κατανάλωση τροφών με υψηλά επίπεδα θειαμινασών (π.χ. μύδια), αυξημένη κατανάλωση τροφών με παράγοντες που ανταγωνίζονται την θειαμίνη (τσάι, καφές), αυξημένη κατανάλωση τροφών με παράγοντες που καταστρέφουν την θειαμίνη (π.χ. θειώδη)).

## ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΘΕΙΑΜΙΝΗΣ

Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	19-30 έτη	31-50 έτη	51-70 έτη	>70 έτη
Ανδρες	0,2 mg*	0,3 mg*	0,5 mg	0,6 mg	0,9 mg	1,2 mg	1,2 mg	1,2 mg	1,2 mg	1,2 mg
Γυναίκες	0,2 mg*	0,3 mg*	0,5 mg	0,6 mg	0,9 mg	1 mg	1,1 mg	1,1 mg	1,1 mg	1,1 mg
Κύηση						1,4 mg	1,4 mg	1,4 mg		
Γαλουχία						1,4 mg	1,4 mg	1,4 mg		

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη

Πηγή: Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.

Πίνακας 3.1: Συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη Θειαμίνης σύμφωνα με το FNB.

## ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΘΕΙΑΜΙΝΗΣ

Ηλικία	Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς Θειαμίνης (Population Reference Intake/ P.R.I.)*	
7-11 μήνες	0,1 mg/MJ (0,4 mg/kcal)	
1-3 έτη		
4-6 έτη		
7-10 έτη		
11-14 έτη		
15-17 έτη		
>18έτη		Ανδρες
		Γυναίκες
Κύηση		
Γαλουχία		

\*Ως Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς ορίζεται το επίπεδο πρόσληψης ενός θρεπτικού συστατικού, το οποίο είναι επαρκές για το σύνολο σχεδόν (97,5%) του υγιούς πληθυσμού

Πηγή: Dietary reference values for thiamin. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), EFSA Journal. ADOPTED: 22 November 2016

Πίνακας 3.2: Πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς Θειαμίνης σύμφωνα με την EFSA. Παρατηρείστε την αναλογική συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης θειαμίνης με τις ενεργειακές απαιτήσεις του οργανισμού, όπως αυτή καθορίζεται από τις χρησιμοποιούμενες μονάδες μέτρησης ( mg/MJ και mg/kcal).

2. Λόγω διαταραχής της απορρόφησης της (σύνδρομο δυσαπορρόφησης, γαστρικό bypass κλπ).
3. Λόγω αυξημένων μεταβολικών αναγκών (κύηση, γαλουχία, υπερθυρεοειδισμός<sup>(6)</sup>, παρατεταμένη εμπίρευτα/σήψη, ανεπάρκεια φολικού οξέος).
4. Λόγω αυξημένης αποβολής (χρόνια διαρροϊκά σύνδρομα, λήψη διουρητικών, υπερέμεση κύησης<sup>(7)</sup>, περιτοναϊκή κάθαρση<sup>(8)</sup>).

## Κλινική εικόνα

Η ανεπάρκεια θειαμίνης, προκαλεί εξάντληση των αποθηκών του οργανισμού εντός ενός μήνα, λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής της. Εντούτοις ήδη από την πρώτη εβδομάδα έλλειψης εμφανίζονται συμπτώματα όπως μειωμένα τενόντια αντανακλαστικά, αδυναμία, κόπωση και ταχυκαρδία σε κατάσταση ηρεμίας. Η παρατεταμένη έλλειψη της θειαμίνης προκαλεί τη νόσο Beri-Beri. Η νόσος διακρίνεται σε δυο μορφές, αναλό-

γως του συστήματος οργάνων που προσβάλλει:

- Ξηρά μορφή Beri-Beri:** Χαρακτηρίζεται από πρόσβολή του περιφερικού νευρικού συστήματος με πρόκληση περιφερικής νευροπάθειας, η οποία εκδηλώνεται με μείωση των αισθητηριακών, κινητικών και αντανακλαστικών λειτουργιών, μυϊκή αδυναμία και ατροφία. Τα συμπτώματα προκύπτουν λόγω μη φλεγμονώδους καταστροφής του ελύτρου μυελίνης των περιφερικών νεύρων. Μια ειδική νευρολογική εικόνα είναι η εγκεφαλοπάθεια του Wernicke<sup>(9)</sup> η οποία εκδηλώνεται με οριζόντιο νυσταγμό, έμετο, πυρετό, αταξία και προοδευτική έκπτωση των νοητικών λειτουργιών που οδηγεί εν τέλει στο σύνδρομο Korsakoff<sup>(10-14)</sup>. Σε αυτό το στάδιο μόνο το 50% των πασχόντων βελτιώνονται κλινικά με την αναπλήρωση της θειαμίνης.
- Υγρά μορφή Beri-Beri:** Χαρακτηρίζεται από πρόσβολή του καρδιαγγειακού συστήματος και εκδηλώνεται σε τρία στάδια: αρχικά με πρόκληση περιφερικής αγγειοδιαστολής, εν συνεχεία με κατακράτηση ύδατος και νατρίου και εν τέλει με την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας.

Εκτός των δυο κλασικών μορφών, στη βιβλιογραφία ανευρίσκονται δυο επιπλέον μορφές Beri-Beri, το βαριατρικό και το νεογνικό. Οι μορφές αυτές δε διαφέρουν κλινικά από το κλασικό Beri-Beri, αλλά οι όροι χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν αιτιοπαθογενετικά την έλλειψη της θειαμίνης.

Το βαριατρικό Beri-Beri αποτελεί σχετικά σύγχρονο όρο, ο οποίος χρησιμοποιείται για να περιγράψει την έλλειψη θειαμίνης κατόπιν επεμβάσεων βαριατρικής χειρουργικής (γαστρικό bypass και duodenal switch)<sup>(14)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος έλλειψης θειαμίνης είναι υψηλότερος σε αυτούς που υποβάλλονται σε duodenal switch εν συγκρίσει με αυτούς που υποβάλλονται σε γαστρικό bypass και η έλλειψη αυτή εμφανίζεται μαζί με ελλείψεις των βιταμινών Α και D, εντός λίγων μηνών από το χειρουργείο<sup>(27)</sup>.

Το νεογνικό Beri-Beri αφορά σε βρέφη 2-4 μηνών που σιτίζονται αποκλειστικά μέσω του θηλασμού και οι μητέ-

ρες τους εμφανίζουν ανεπάρκεια θειαμίνης<sup>(15,16)</sup>.

## Αξιολόγηση status της θειαμίνης

Η αξιολόγηση του διατροφικού status της θειαμίνης γίνεται με τον ποσοτικό προσδιορισμό του συντελεστή της δραστηριότητας της τρανσκετολάσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (erythrocyte transketolase activity coefficient- aETK - aETK < 1.15 αντικατοπτρίζει την επάρκεια θειαμίνης).

## Θεραπεία

Το δοσολογικό σχήμα της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ανεπάρκειας θειαμίνης περιγράφεται στον [πίνακα 3.3](#).

## Θειαμίνη στην κλινική πράξη

### Πρόληψη καταρράκτη

Μια συγχρονική μελέτη (cross sectional) σε 2.900 Αυστραλούς άνδρες και γυναίκες, 49 ετών και άνω, διαπίστωσε ότι οι συμμετέχοντες στο υψηλότερο πεμπτημόριο πρόσληψης θειαμίνης είχαν 40% λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν καταρράκτη εν συγκρίσει με αυτούς στο χαμηλότερο πεμπτημόριο<sup>(28)</sup>. Επιπροσθέτως, μια πρόσφατη συγχρονική μελέτη σε 408 γυναίκες στις ΗΠΑ διαπίστωσε ότι η υψηλότερη διαιτητική πρόσληψη της θειαμίνης συσχετιζόταν αντιστρόφως με θόλωση του κρυσταλλοειδούς φακού<sup>(29)</sup>.

### Σακχαρώδης διαβήτης

Φαίνεται ότι υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ του σακχαρώδους διαβήτη και της θειαμίνης. Σε διαβητικούς ασθενείς έχει περιγραφεί αυξημένη νεφρική απέκκριση και χαμηλά επίπεδα θειαμίνης πλάσματος<sup>(30)</sup>. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι η μείωση της έκφρασης των διαμεμβρανικών υποδοχέων THTR-1 και THTR-2 στα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, με αποτέλεσμα μείωση της επαναπρόσληψης της θειαμίνης που διθιείται σπειραματικά και αύξηση της

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΘΕΙΑΜΙΝΗΣ	
Ήπια Ανεπάρκεια	100 mg per os ημερησίως
Βαριά ανεπάρκεια	<b>Νόσος Beri-Beri</b> 5-30 mg, IM, 3 φορές ημερησίως για 1 μήνα. Εν συνεχεία τροποποίηση της αγωγής αναλόγως των συμπτωμάτων
	<b>Εγκεφαλοπάθεια του Wernicke</b> Αρχική δόση: 100 mg IV, και εν συνεχεία 50 mg ημερησίως IM ή IV έως της αποκατάστασης της φυσιολογικής διατροφικής πρόσληψης

Πίνακας 3.3: Δοσολογικό σχήμα για τη θεραπεία της ανεπάρκειας της θειαμίνης.

αποβολής της μέσω των ούρων <sup>(31)</sup>. Επιπροσθέτως, η ανεπάρκεια θειαμίνης φαίνεται ότι επηρεάζει την παραγωγή ινσουλίνης από το πάγκρεας όπως φαίνεται από πειράματα σε thiamin-deficient ποντίκια <sup>(32,33)</sup> και σε άτομα που πάσχουν από μακροκυτταρική αναιμία που απαντά στη χορήγηση θειαμίνης (Thiamin-responsive megaloblastic anemia syndrome).

Το σύνδρομο μακροκυτταρικής αναιμίας που απαντά στη χορήγηση θειαμίνης οφείλεται σε μεταλλάξεις στον υποδοχέα THTR-1, με αποτέλεσμα τη μείωση της εντερικής απορρόφησης θειαμίνης και η κλασική τριάδα του συνδρόμου περιλαμβάνει ανεπάρκεια θειαμίνης, κώφωση και σακχαρώδη διαβήτη.

Η χορήγηση υψηλών δόσεων θειαμίνης (300 mg, ημερησίως) σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ τύπου II και ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο πάντως, δε μειώνει τις παθολογικές τιμές γλυκόζης του πλάσματος. Παρόλα αυτά, προλαμβάνει την περαιτέρω αύξηση των τιμών της γλυκόζης νηστείας και των τιμών της ινσουλίνης <sup>(34)</sup>.

### Αγγειακές επιπλοκές σακχαρώδους διαβήτη

Η αγγειοπάθεια (μίκρο- και μάκρο-) αποτελεί την συχνότερη επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη και την κύρια αιτία θνησιμότητας από την νόσο. Ακόμη και στα πρώιμα στάδια του σακχαρώδους διαβήτη παρατηρείται διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας.

Μια θεωρία σχετικά με την παθοφυσιολογία της αγγειοπάθειας είναι η διαταραχή της λειτουργίας των προγονικών ενδοθηλιακών κύτταρων (EPCs). Τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα (EPCs) προέρχονται από τον μυελό των οστών, συμμετέχουν στη νεοαγγειογένεση και συμβάλλουν στην ομοίωση των αγγείων <sup>(35)</sup>.

Σε διαβητικούς ασθενείς αυξημένα επίπεδα θειαμίνης του πλάσματος σχετίζονται με αύξηση των κυκλοφορούντων προγονικών ενδοθηλιακών κύτταρων <sup>(36)</sup> και μείωση των επιπέδων του sVCAM-1, ο οποίος αποτελεί δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας <sup>(29,37)</sup>. Επιπροσθέτως η από του στόματος χορήγηση θειαμίνης (100 mg, 3 φορές ημερησίως) για τρεις μήνες, συνοδεύτηκε από μείωση της νεφρικής αποβολής αλβουμίνης σε πάσχοντες από διαβητική νεφροπάθεια και μικροαλβουμινουρία <sup>(17)</sup>.

### Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF)

Η συσχέτιση θειαμίνης και καρδιακής ανεπάρκειας φαίνεται από το ότι:

1. Η υγρά μορφή του Beri-Beri που χαρακτηρίζεται

από προσβολή του καρδιαγγειακού συστήματος οδηγεί στην εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

2. Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια άλλης αιτιολογίας που λαμβάνουν θεραπευτικά υψηλές δόσεις φουροσεμίδης (>80 mg ημερησίως), η επίπτωση της ανεπάρκειας θειαμίνης, όπως αυτή καθορίζεται από την δραστηριότητα της τρανσκετολάσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (aETK) ανέρχεται στο 98% <sup>(38)</sup>.

Η θεραπευτική χορήγηση θειαμίνης σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και λήψη φουροσεμίδης αποτέλεσε το αντικείμενο μελέτης σε μια μικρή διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη 30 ασθενών με CHF που λάμβαναν φουροσεμίδα (80 mg, ημερησίως) για διάστημα τουλάχιστον τριών μηνών. Σε αυτή την μελέτη η ενδοφλέβια χορήγηση θειαμίνης (200 mg ημερησίως) για επτά ημέρες, συνοδεύτηκε από βελτίωση του κλάσματος εξώθησης εν συγκρίσει με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Εν συνεχεία, η από του στόματος χορήγηση θειαμίνης (200 mg ημερησίως), στο σύνολο των ασθενών συνοδεύτηκε από βελτίωση του μέσου όρου του κλάσματος εξώθησης κατά 22%. <sup>(39)</sup>

### Μεταβολικά νοσήματα των υδατανθράκων και των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου (BCAAs)

Η χορήγηση θειαμίνης αποτελεί μέρος της θεραπευτικής αγωγής σε μια κατηγορία σπάνιων γενετικών νοσημάτων του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου (BCAAs). Τα νοσήματα αυτά, τα βασικά τους κλινικά σημεία και η κλινική ανταπόκριση στην χορήγηση θειαμίνης περιγράφονται στον [πίνακα 3.4](#).

### Ασφάλεια λήψης θειαμίνης

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δόσεις 50-200 mg ημερησίως, έχουν χρησιμοποιηθεί από του στόματος για μεγάλο χρονικό διάστημα, χωρίς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (No Observed Adverse Effect Level (N.O.A.E.L.) <sup>(19)</sup>. Έχουν περιγραφεί ορισμένες αναφυλακτικές αντιδράσεις (κνίδωση και αγγειοίδημα) σε παρεντερική χορήγηση υψηλών δόσεων (>100 mg) <sup>(22)</sup>. Η συχνότητα εμφάνισης των αναφυλακτικών αντιδράσεων αυξάνει κατά πολύ σε παρεντερικές δόσεις >500 mg <sup>(19)</sup>.

#### Αντενδείξεις

Καμία γνωστή.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ ΚΑΙ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ ΔΙΑΚΛΑΔΙΣΜΕΝΗΣ ΑΛΥΣΟΥ ΣΤΑ ΟΠΟΙΑ ΣΥΝΙΣΤΑΤΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΘΕΙΑΜΙΝΗΣ			
Νόσος	Αιτιολογία	Κλινική εικόνα	Χορήγηση Θειαμίνης και Κλινική ανταπόκριση
<b>Ανεπάρκεια συμπλόκου πυροσταφυλικής δεϋδρογενάσης (PDHC) ανταποκρινόμενη στην θειαμίνη</b>	Μεταλλάξεις του συμπλόκου πυροσταφυλικής δεϋδρογενάσης (PDHC)	Οι μεταλλάξεις του PDHC προκαλούν διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Εκδηλώνεται με γαλακτική οξέωση, νευρολογικές και νευρομυϊκές εκφυλιστικές αλλοιώσεις και θάνατο κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας.	<b>Δόση:</b> ποικίλει από λίγα mg έως >1.000 mg ημερησίως <sup>(40,41)</sup> . <b>Κλινική ανταπόκριση:</b> αν και η χορήγηση θειαμίνης μειώνει τη συσσώρευση γαλακτικών και βελτιώνει μερικώς τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου, δεν βελτιώνει την πρόγνωση της νόσου <sup>(42)</sup> .
<b>Νόσος με οσμή ούρων σαν σιρόπι σφενδάμου (MSUD)</b>	Έλλειψη ή δυσλειτουργία του ενζυμικού συμπλέγματος δεϋδρογενάση των κετοξέων διακλαδισμένης αλύσου (BCKD)	Το BCKD είναι υπεύθυνο για την αποικοδόμηση των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου (BCAA): λευκίνη, ισολευκίνη και βαλίνη.  Απόρροια της διαταραχής του μεταβολισμού των BCAA`s, είναι η αύξηση των συγκεντρώσεων των BCAA`s στο αίμα και των αντίστοιχων α-κετοξέων στα ούρα. Η αύξηση α-κετοξέων στα ούρα ευθύνεται για τη χαρακτηριστική γλυκιά οσμή των ούρων, η οποία μοιάζει με αυτή του σιροπιού από σφένδαμο (maple syrup).  Η πρόγνωση της νόσου ποικίλει από ικανοποιητική έως άσχημη, με σπασμούς, πνευματική καθυστέρηση και αιφνίδιο θάνατο.	Η θειαμίνη χορηγείται συμπληρωματικά σε ασθενείς με μεταλλάξεις στην υπομονάδα E2 του συμπλέγματος BCKDH σε δόση 10-1.000 mg ημερησίως <sup>(43)</sup> .  Σε άτομα που ανταποκρίνονται στη χορήγηση θειαμίνης δεν απαιτείται διατροφικός περιορισμός των BCAA.
<b>Μακροκυτταρική αναιμία που απαντά στη χορήγηση θειαμίνης</b>	Μεταλλάξεις THTR-1	Οι μεταλλάξεις του υποδοχέα THTR-1, έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της εντερικής απορρόφησης θειαμίνης. Η κλασική τριάδα του συνδρόμου περιλαμβάνει ανεπάρκεια θειαμίνης, κώφωση και σακχαρώδη διαβήτη <sup>(44)</sup> .	Η θειαμίνη χορηγείται συμπληρωματικά σε δόση 300 mg ημερησίως <sup>(45)</sup> συμβάλλοντας στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας.
<b>Νόσος βασικών γαγγλίων που ανταποκρίνεται στην Βιοτίνη</b>	Μεταλλάξεις THTR-2	Κλινικά εκδηλώνεται στην ηλικία των τριών έως τεσσάρων ετών περίπου με εικόνα υποξείας εγκεφαλοπάθειας (σύγχυση, υπνηλία, διαταραχή επίπεδου συνείδησης), αταξία και επιληπτικές κρίσεις.	Η χορήγηση θειαμίνης σε δόση 300 mg ημερησίως <sup>(46)</sup> συμπληρωματικά της χορήγησης βιοτίνης (που αποτελεί την θεραπεία εκλογής της νόσου) μειώνει την συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων.

Πίνακας 3.4: Αιτιοπαθογένεια, κλινική εικόνα και πρόγνωση μεταβολικών νοσημάτων υδατανθράκων και αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου στα οποία συνιστάται χορήγηση Θειαμίνης.



## Προφυλάξεις

Καμία γνωστή.

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η χορήγηση θειαμίνης στην κύηση και την γαλουχία, θεωρείται ασφαλής.

## Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

Δεν έχει καθοριστεί ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης για τη θειαμίνη από την EFSA<sup>(19)</sup>, καθώς από

την βιβλιογραφία δεν έχουν περιγραφεί ανεπιθύμητες ενέργειες ακόμη και σε μακροχρόνια χορήγηση υψηλών δόσεων από του στόματος. Η απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών σε υψηλή από του στόματος πρόσληψη θειαμίνης οφείλεται πιθανώς στο ότι, σε πρόσληψη άνω των 5mg, μειώνεται δραματικά η εντερική απορρόφηση και αυξάνεται η νεφρική αποβολή.

## Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις της θειαμίνης με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον **πίνακα 3.5**.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΘΕΙΑΜΙΝΗΣ	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
<b>Διουρητικά (όλων των ειδών)</b>	Αύξηση αποβολής θειαμίνης.
<b>Φαινυτοΐνη</b>	Μείωση επιπέδων θειαμίνης του οργανισμού.
<b>5-Φθοριοουρακίλη</b>	Αναστολή της φωσφορυλίωσης της θειαμίνης σε πυροφωσφορική θειαμίνη.
<b>Αντιβιοτικά (όλων των ειδών) χορηγούμενα από του στόματος</b>	Μείωση της απορρόφησης της θειαμίνης, λόγω διαταραχής της εντερικής κλωρίδας.
<b>Αιθυλική αλκοόλη</b>	<p>Η εκσεσημασμένη κατανάλωση αλκοόλ μειώνει τα επίπεδα της θειαμίνης του οργανισμού λόγω:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• μείωσης της εντερικής απορρόφησης της (αναστέλλει τον υποδοχέα THTR-1 της μεμβράνης των εντεροκυττάρων)<sup>(24)</sup></li> <li>• και μείωσης της επαναπρόσληψης της μετά την σπειραματική διήθηση (αναστέλλει τους υποδοχείς THTR-1 and THTR-2 των μεμβρανών των κυττάρων του εγγύς εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου)<sup>(24)</sup>.</li> </ul>
<b>Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα</b>	
<b>Τροφές με υψηλά επίπεδα θειαμινασών (π.χ. μύδια)</b>	Μείωση επιπέδων θειαμίνης, είτε λόγω άμεσου καταβολισμού της θειαμίνης στον εντερικό αυλό, είτε λόγω μείωσης της απορρόφησης της από τα εντεροκύτταρα.
<b>Τροφές με παράγοντες που ανταγωνίζονται την θειαμίνη (τσάι, καφές)</b>	
<b>Τροφές με παράγοντες που καταστρέφουν την θειαμίνη (π.χ. θειώδη)</b>	

Πίνακας 3.5: Αλληλεπιδράσεις Θειαμίνης.

## Βιβλιογραφία

1. Wooley JA. Characteristics of thiamin and its relevance to the management of heart failure. *Nutr Clin Pract.* Oct-Nov 2008. 23:487-93.
2. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 13th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1994. 474-475.
3. McCormick DB, Shils ME, Young VR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease.* Philadelphia, Pa: Lea and Febiger; 1988. 355-61.
4. Rosen P, Barkin R. *Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice.* 4th ed. St. Louis, Mo: Mosby Year Book; 1998. 2138-40.
5. Thiamine. Monograph. *Altern Med Rev.* 2003 Feb. 8(1):59-62.
6. Braverman LE, Utiger RD. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text.* 7th ed. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins; 1996. 694, 864.
7. Indraccolo U, Gentile G, Pomili G, et al. Thiamine deficiency and beriberi features in a patient with hyperemesis gravidarum. *Nutrition.* 2005 Sep. 21(9):967-8.
8. Wiesen P, Van Overmeire L, Delanaye P, Dubois B, Preiser JC. Nutrition disorders during acute renal failure and renal replacement therapy. *J Parenter Enteral Nutr.* March 2011. 35:217-22.
9. Vasan S, Dulebohn SC. *Wernicke Encephalopathy.* 2018 Jan.
10. Indraccolo U, Gentile G, Pomili G, et al. Thiamine deficiency and beriberi features in a patient with hyperemesis gravidarum. *Nutrition.* 2005 Sep. 21(9):967-8.
11. Zuccoli G, Gallucci M, Capellades J, et al. *Wernicke encephalopathy: MR findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and nonalcoholic patients.* *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007 Aug. 28(7):1328-31.
12. Hazell AS. Astrocytes are a major target in thiamine deficiency and Wernicke's encephalopathy. *Neurochem Int.* 2009 Jul-Aug. 55(1-3):129-35.
13. Zuccoli G, Pipitone N. *Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature.* *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Feb. 192(2):501-8.
14. Sriram K, Manzanares W, Joseph K. Thiamine in nutrition therapy. *Nutr Clin Pract.* 2012 Feb. 27(1):41-50.
15. Rao SN, Mani S, Madap K, et al. High prevalence of infantile encephalitic beriberi with overlapping features of Leigh's disease. *J Trop Pediatr.* 2008 May 8.
16. Fattal-Valevski A, Azouri-Fattal I, Greenstein YJ, et al. Delayed language development due to infantile thiamine deficiency. *Dev Med Child Neurol.* 2009 Aug. 51(8):629-34.
17. N. Rabbani S, S. Alam S, Riaz J R, Larkin M. W, Akhtar T, Shafi P. J. Thornalley. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomised, double-blind placebo-controlled pilot study. *Diabetologia* February 2009, Volume 52, Issue 2, pp 208–212.
18. Gokhale LB. Curative treatment of primary (spasmodic) dysmenorrhoea. *Indian J Med Res.* 1996 Apr;103:227-31.
19. Scientific Committee on Food and Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006. Tolerable Upper Intake Levels for vitamins and minerals. European Food Safety Authority, Parma, Italy. Available at: [www.efsa.eu](http://www.efsa.eu).
20. Tanphaichitr V. Thiamin. In: Shils M, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999:381-389.
21. Rindi G. Thiamin. In: Ziegler EE, Filer LJ, eds. *Present Knowledge in Nutrition.* 7th ed. Washington D.C.: ILSI Press; 1996:160-166.
22. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Thiamin. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline.* Washington D.C.: National Academy Press; 1998:58-86.
23. Thiamin (vitamin B1). In: Hendler S, Rorvik D, eds. *PDR for Nutritional Supplements.* 2nd ed. Montvale: Physicians' Desk Reference Inc.; 2008:609-615.
24. Subramanya SB, Subramanian VS, Said HM. Chronic alcohol consumption and intestinal thiamin absorption: effects on physiological and molecular parameters of the uptake process. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;299(1):G23-G31.
25. Subramanian VS, Subramanya SB, Tsukamoto H, Said HM. Effect of chronic alcohol feeding on physiological and molecular parameters of renal thiamin transport. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(1):F28-F34.
26. Dietary reference values for thiamin. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), EFSA Journal. ADOPTED: 22 November 2016.
27. Erlend T Aasheim, Sofia Björkman, Torgeir T Søvik, My Engström, Susanna E Hanvold, Tom Mala, Torsten Olbers, Thomas Bøhmer. Vitamin status after bariatric surgery: a randomized study of gastric bypass and duodenal switch. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jul;90(1):15-22.
28. Cumming RG, Mitchell P, Smith W. Diet and cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 2000;107(3):450-456.
29. Jacques PF, Taylor A, Moeller S, et al. Long-term nutrient intake and 5-year change in nuclear lens opacities. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(4):517-526.
30. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al Ai H, et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia.* 2007;50(10):2164-2170.
31. Larkin JR, Zhang F, Godfrey L, et al. Glucose-induced down regulation of thiamine transporters in the kidney proximal tubular epithelium produces thiamine insufficiency in diabetes. *PLoS One.* 2012;7:e53175.
32. Rathanaswami P, Sundaresan R. Effects of thiamine deficiency on the biosynthesis of insulin in rats. *Biochem Int.* 1991;24(6):1057-1062. (PubMed)
33. Rathanaswami P, Pourany A, Sundaresan R. Effects of thiamine deficiency on the secretion of insulin and the metabolism of glucose in isolated rat pancreatic islets. *Biochem Int.* 1991;25(3):577-583.
34. Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Robles-Cervantes JA, Ramirez-Ramirez V, Ramos-Zavala MG. Effect of thiamine administration on metabolic profile, cytokines and inflammatory markers in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2011;50(2):145-149.
35. Tepper OM, Galiano RD, Capla JM, et al. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation.* 2002;106(22):2781-2786.
36. Wong CY, Qiuwaxi J, Chen H, et al. Daily intake of thiamine correlates with the circulating level of endothelial progenitor cells and the endothelial function in patients with type II diabetes. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52(12):1421-1427.
37. Rabbani N, Alam SS, Riaz S, et al. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomised, double-blind placebo-controlled pilot study. *Diabetologia.* 2009;52(2):208-212.
38. Zenuk C, Healey J, Donnelly J, Vailancourt R, Almalki Y, Smith S. Thiamine deficiency in congestive heart failure patients receiving long term furosemide therapy. *Can J Clin Pharmacol.* 2003;10(4):184-8.
39. Leslie D, Gheorghide M. Is there a role for thiamine supplementation in the management of heart failure? *Am Heart J.* 1996;131(6):1248-1250.
40. Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Ogasawa Y, Kuroda Y. Diagnosis and molec-

- ular analysis of three male patients with thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *J Neurological Sci.* 2002;201(1-2):33-37.
41. Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, Shuster J, Stacpoole PW. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab.* 2012;106(3):385-394.
42. Lee EH, Ahn MS, Hwang JS, Ryu KH, Kim SJ, Kim SH. A Korean female patient with thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency due to a novel point mutation (Y161C) in the PDHA1 gene. *J Korean Med Sci.* 2006;21(5):800-804.
43. Chuang DT, Chuang JL, Wynn RM. Lessons from genetic disorders of branched-chain amino acid metabolism. *J Nutr.* 2006;136(1 Suppl):243S-249S.
44. Shaw-Smith C, Flanagan SE, Patch AM, et al. Recessive SLC19A2 mutations are a cause of neonatal diabetes mellitus in thiamine-responsive megaloblastic anaemia. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(4):314-321.
45. Akin L, Kurtoglu S, Kendirci M, Akin MA, Karakukcu M. Does early treatment prevent deafness in thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome? *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(1):36-39.
46. Ifadhel M, Almunashri M, Jada H, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease should be renamed biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease: a retrospective review of the clinical, radiological and molecular findings of 18 new cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:83.

## 4. Βιταμίνη B2 (Ριβοφλαβίνη)

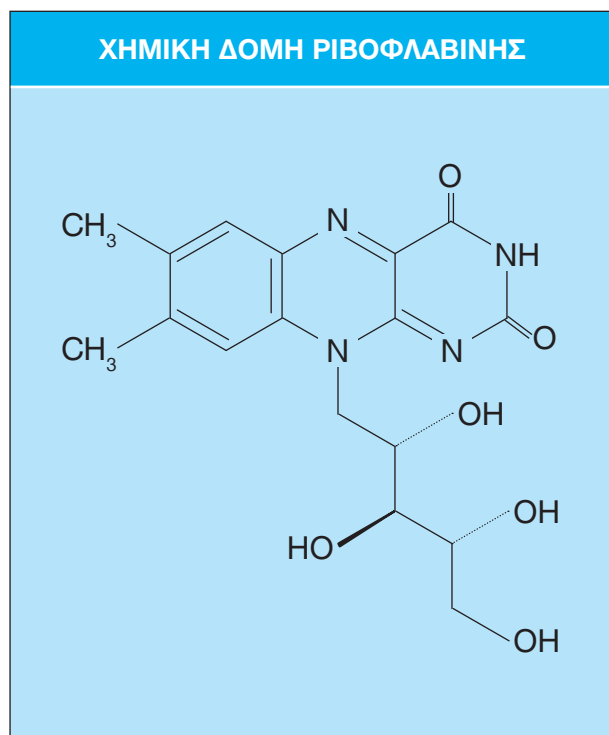
### Εισαγωγή

Η βιταμίνη B2 αποτελεί την δεύτερη βιταμίνη του συμπλέγματος B. Η εναλλακτική της ονομασία είναι Ριβοφλαβίνη και όπως όλες οι βιταμίνες του συμπλέγματος B είναι υδατοδιαλυτή. Αναγνωρίστηκε ως βιταμίνη το 1933 και η δομή της αποσαφηνίστηκε το 1936.

Είναι κίτρινη και φυσικά φθορίζουσα οργανική αζωτούχος ένωση και αποτελεί βασικό συστατικό δύο συνενζύμων, του φλάβινο-μονοκλωνοτιδίου (FMN) και του φλάβινο-αδένινο-δινουκλεοτιδίου (FAD). Τα συνένζυμα αυτά (φλαβοσυνένζυμα) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή ενέργειας, στην κυτταρική λειτουργία και ανάπτυξη και στον μεταβολισμό των λιπών, των φαρμάκων και των στεροειδών ορμονών <sup>(1)</sup>.

Περισσότερο από το 90% της �ιβοφλαβίνης που ανευρίσκεται στις τροφές, είναι σε μορφή FMN και FAD. Τα δύο συνένζυμα βρίσκονται ενσωματωμένα σε πρωτεΐνες που ονομάζονται φλαβοπρωτεΐνες. Το υπόλοιπο ποσοστό συνίσταται σε �ιβοφλαβίνη ελεύθερης μορφής, εστερική μορφή �ιβοφλαβίνης και γλυκοζίτες �ιβοφλαβίνης<sup>(2,3)</sup>.

Η χημική δομή της �ιβοφλαβίνης φαίνεται στην **εικόνα 4.1**.



Εικόνα 4.1: Χημική δομή Ριβοφλαβίνης.

## Μεταβολισμός Ριβοφλαβίνης

### Απορρόφηση Ριβοφλαβίνης

Όπως προαναφέρθηκε, περισσότερο από το 90% της �ιβοφλαβίνης της διατροφής είναι σε μορφή FMN και FAD. Τα δύο συνένζυμα βρίσκονται ενσωματωμένα σε πρωτεΐνες που ονομάζονται φλαβοπρωτεΐνες.

Το υπόλοιπο ποσοστό (<10%) συνίσταται σε �ιβοφλαβίνη ελεύθερης μορφής, εστερική μορφή �ιβοφλαβίνης και γλυκοζίτες �ιβοφλαβίνης<sup>(2,3)</sup>.

Τα FMN και FAD απελευθερώνονται αρχικά από τις πρωτεΐνες-φορείς της διατροφής με την δράση των πρωτεασών του στομάχου και εν συνεχεία υδρολύονται σε ελεύθερη �ιβοφλαβίνη από τις και τις FMN / FAD πυροφωσφατάσες στην ψηκτροειδή παρυφή (brush border) των εντεροκυττάρων.

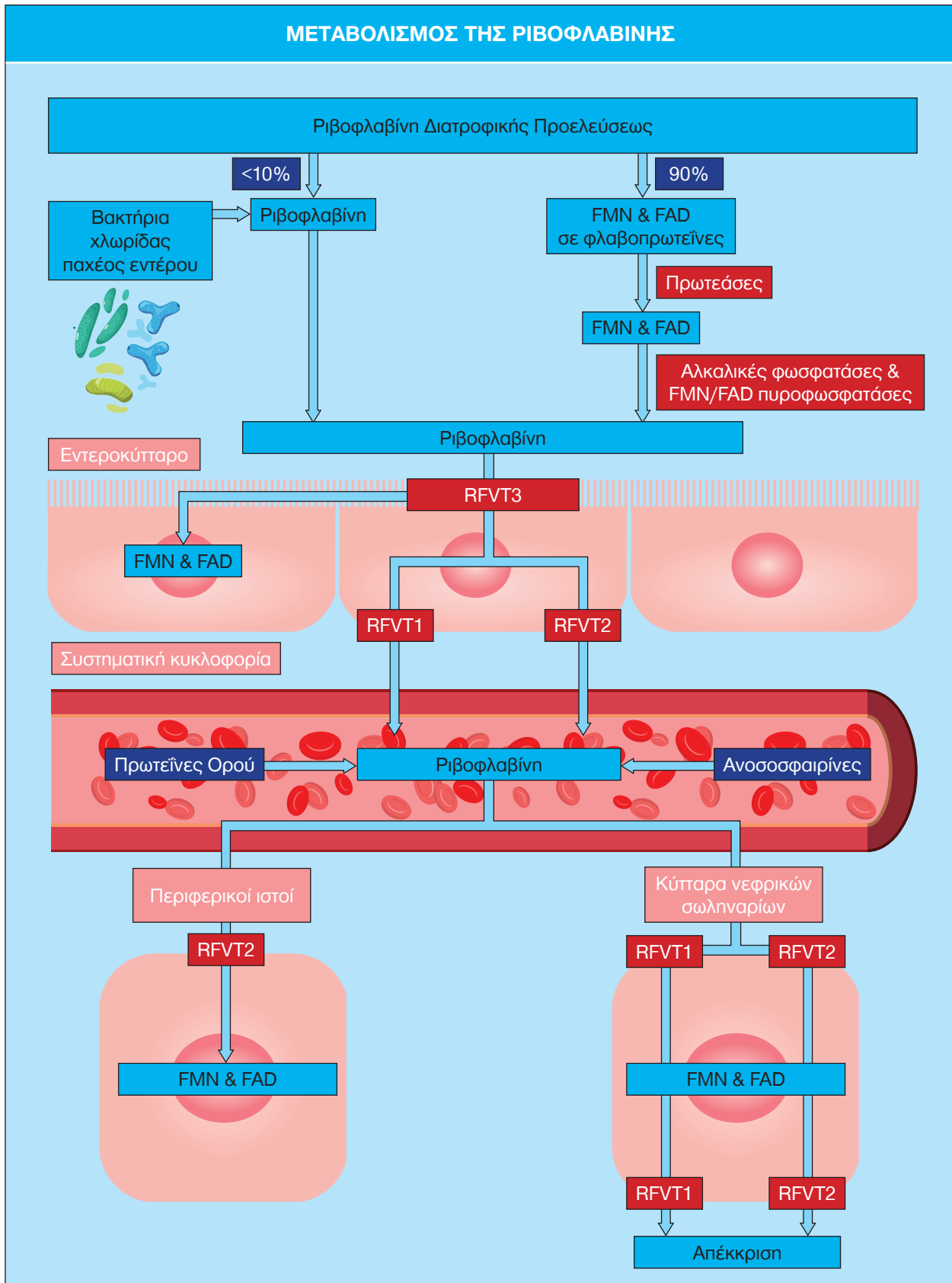
Η ελεύθερη �ιβοφλαβίνη απορροφάται εν συνεχεία από τα εντεροκύτταρα, με ενεργητική μεταφορά. Έχουν περιγραφεί τρεις διαμεμβρανικοί μεταφορείς �ιβοφλαβίνης, RFVT1, RFVT2 και RFVT3, οι οποίοι παρουσιάζουν διαφορετική ιστική κατανομή. Στα εντεροκύτταρα εκφράζονται και οι τρεις υποδοχείς <sup>(22)</sup>, στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων εκφράζονται οι RFVT1 και RFVT2 και στους περιφερικούς ιστούς εκφράζεται ο RFVT2 (**Εικόνα 4.2**). Οι υποδοχείς αυτοί διαδραματίζουν κομβικό ρόλο στην ομοιοστασία και τον μεταβολισμό της �ιβοφλαβίνης.

Συγκεκριμένα, η διαδικασία ενεργητικής μεταφοράς της �ιβοφλαβίνης από τον εντερικό αυλό στο εσωτερικό των εντεροκυττάρων γίνεται μέσω του RFVT3 και αποτελεί μια δόσοεξαρτώμενη διαδικασία, καθώς μειώνεται σημαντικά πάνω από το όριο των 30 mg �ιβοφλαβίνης <sup>(23,24)</sup>.

Μετά την κυτταρική πρόσληψη ένα μέρος της �ιβοφλαβίνης τρέπεται στις βιολογικά ενεργές της μορφές (FMN & FAD), προκειμένου να συμμετάσχουν στις μεταβολικές αντιδράσεις των εντεροκυττάρων.

Το υπόλοιπο μέρος της �ιβοφλαβίνης εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία μέσω των υποδοχέων RFVT1 και RFVT2 που εκφράζονται στη βασική μεμβράνη των εντεροκυττάρων (**Εικόνα 4.2**).

Ένα μικρό ποσοστό �ιβοφλαβίνης συντίθεται από τα βακτήρια της κλωρίδας του παχέος εντέρου. Η ποσότητα της �ιβοφλαβίνης που συντίθεται ενδογενώς, εξαρτάται από την διατροφική πρόσληψη <sup>(3)</sup>, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ενδογενής σύνθεση �ιβοφλαβίνης πιθανώς συνεισφέρει στην κάλυψη των αναγκών του οργανισμού.



Εικόνα 4.2: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της Ριβοφλαβίνης.

## Συστηματική κυκλοφορία Ριβοφλαβίνης

Η ριβοφλαβίνη στο αίμα κυκλοφορεί συνδεδεμένη με την αλβουμίνη και τις ανοσοφαιρίνες ή τρέπεται στις δραστικές της μορφές, εντός των λευκών και των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι μέσες συγκεντρώσεις ριβοφλαβίνης, FMN και FAD του πλάσματος είναι 10,5, 6,6 και 74 nmol / L αντίστοιχα <sup>(25,27)</sup>.

## Ιστική κατανομή και απέκκριση Ριβοφλαβίνης

Η ριβοφλαβίνη δεν αποθηκεύεται στον οργανισμό, ως εκ τούτου, οποιαδήποτε πρόσληψη που υπερβαίνει τις ιστικές απαιτήσεις ή το όριο της νεφρικής επαναρρόφησης αποβάλλεται τάχιστα υπό μορφή είτε ριβοφλαβίνης, είτε ανενεργών μεταβολιτών στα ούρα.

Αυτό σημαίνει ότι η ριβοφλαβίνη έχει εξαιρετικά χαμηλή τοξικότητα ακόμα και σε υπερφαρμακολογικές δόσεις <sup>(25,26)</sup>.

Ο μεταβολισμός της ριβοφλαβίνης απεικονίζεται σχηματικά στην [εικόνα 4.2](#).

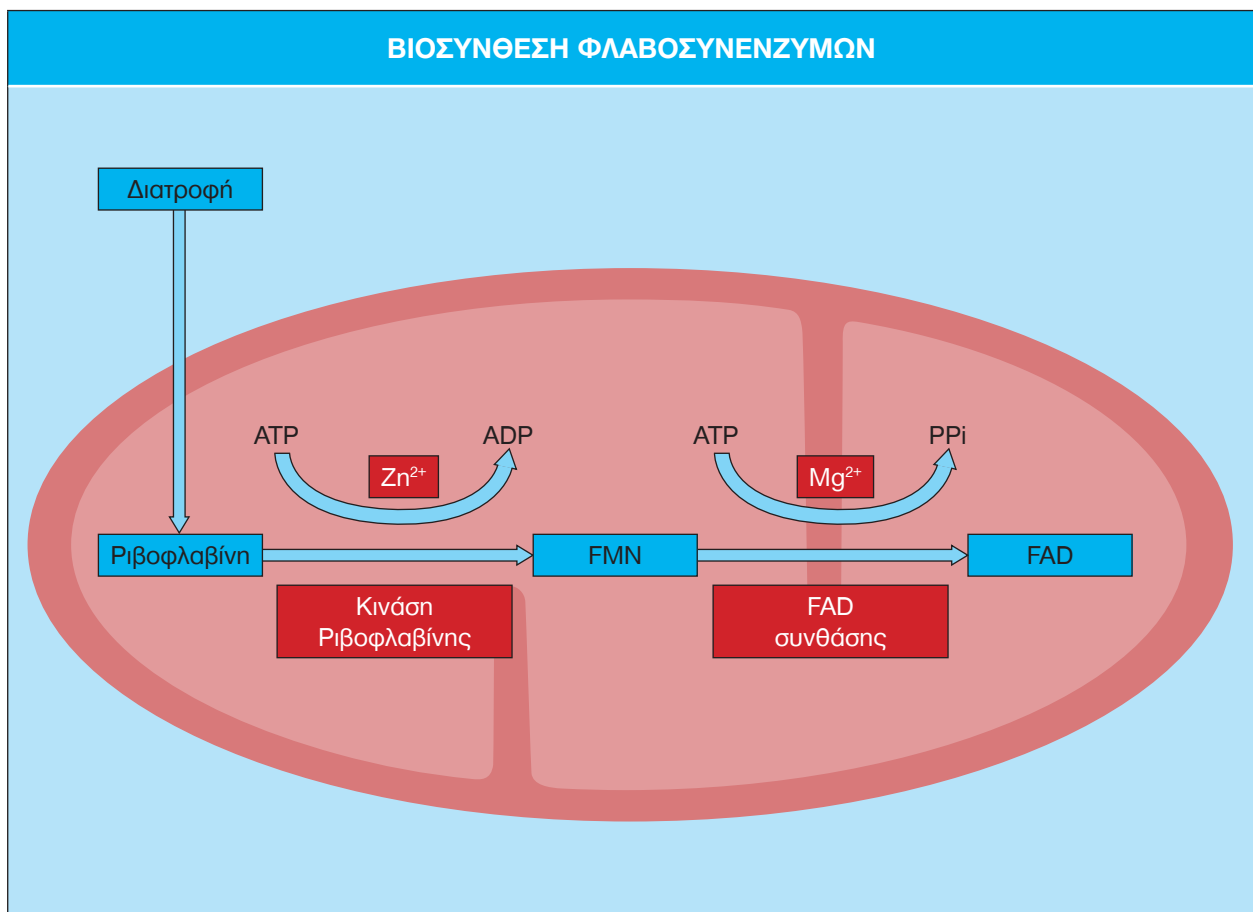
## Βιολογικός ρόλος Ριβοφλαβίνης

Οι βιολογικά ενεργές μορφές της ριβοφλαβίνης είναι τα φλαβοσυνένζυμα, φλάβινο- μονοκλωνοτίδιο (FMN) και φλάβινο-αδένινο-δινουκλεοτίδιο (FAD). Τα φλαβοσυνένζυμα σχηματίζονται στα μιτοχόνδρια μέσω μιας βιοσυνθετικής οδού δύο βημάτων, που περιλαμβάνει αρχικά τον σχηματισμό FMN με την δράση της κινάσης της ριβοφλαβίνης και εν συνεχεία FAD με την δράση της FAD συνθάσης.

Και τα δύο βήματα απαιτούν την παρουσία ATP και δύο σημαντικών μετάλλων: του ψευδαργύρου (για την σύνθεση του FMN) και του μαγνησίου (για την σύνθεση του FAD) ([Εικόνα 4.3](#)).

Τα φλαβοσυνένζυμα διαδραματίζουν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο σε πληθώρα φυσιολογικών λειτουργιών <sup>(1)</sup> όπως η παραγωγή κυτταρικής ενέργειας, η κυτταρική διαφοροποίηση και ανάπτυξη, ο μεταβολισμός των λιπών, των φαρμάκων και των στεροειδών ορμονών <sup>(1)</sup>.

Οι σημαντικότερες βιολογικές λειτουργίες των φλαβοσυνενζύμων περιγράφονται στον [πίνακα 4.1](#).



**Εικόνα 4.3: Βιοσύνθεση φλαβοσυνενζύμων. FMN: φλάβινο-μονοκλωνοτίδιο, FAD: φλάβινο-αδένινο-δινουκλεοτίδιο.**

### ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΩΝ ΦΛΑΒΟΣΥΝΕΝΖΥΜΩΝ

Βιολογική λειτουργία	Απαραίτητο φλαβοσυνένζυμο
Αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων	FMN & FAD
Μετατροπή της τρυπτοφάνης σε βιταμίνη Β3	FAD
Μετατροπή της βιταμίνης Β6 στην ενεργό μορφή της (5-φωσφορική πυριδοξάλη)	FMN
Οξειδωση του πυροσταφυλικού, του α-κετογλουταρικού και των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου	FAD
Σύνθεση ρετινοϊκού οξέος	FAD
Σύνθεση της ενεργού μορφής του 5-μεθυλοτετραϋδροφολικού	FAD
Η μείωση της οξειδωμένης μορφής της γλουταθειόνης (GSSG) στην ανηγμένη μορφή της (GSH) από τη ρεδοκτάση της γλουταθειόνης (GR) εξαρτάται από το FAD	FAD

Πίνακας 4.1: Οι σημαντικότερες βιολογικές λειτουργίες των φλαβοσυνενζύμων.

## Ριβοφλαβίνη και Διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Ριβοφλαβίνης

Η συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) της ριβοφλαβίνης στις Η.Π.Α και τον Καναδά όπως αυτή έχει καθοριστεί από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) αναγράφεται στον [πίνακα 4.2](#).

Ο καθορισμός των συστάσεων, έγινε βάσει της ποσότητας της ριβοφλαβίνης που απαιτείται για την πρόληψη της διατροφικής ανεπάρκειας.

Στην Ευρωπαϊκή ένωση η EFSA έχει καθορίσει πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς (τιμή αναφοράς πληθυσμιακής πρόσληψης/ Population Reference Intake/ P.R. I.) για την ριβοφλαβίνη <sup>(31)</sup> ([πίνακας 4.3](#)). Για τον καθορισμό των συστάσεων χρησιμοποιήθηκε

ως δείκτης το σημείο καμψής στην καμπύλη νεφρικής απέκκρισης ριβοφλαβίνης σε σχέση με την διατροφική πρόσληψη ριβοφλαβίνης. Το σημείο αυτό αντιπροσωπεύει τον κορεσμό του οργανισμού σε ριβοφλαβίνη και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης του διατροφικού status της ριβοφλαβίνης.

### Διατροφικές πηγές Ριβοφλαβίνης

Τροφές πλούσιες σε ριβοφλαβίνη είναι το συκώτι του βοείου κρέατος, τα αμύγδαλα, το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά, τα ψάρια και το σπανάκι. Το γάλα και τα αυγά περιέχουν ριβοφλαβίνη σε ελεύθερη μορφή, ενώ οι υπόλοιπες μορφές περιέχουν ριβοφλαβίνη σε φλαβοπρωτεΐνες. Η ριβοφλαβίνη καταστρέφεται εύκολα κατά την έκθεση στο φως. Για παράδειγμα, ποσοστό έως 50% της ριβοφλαβίνης του γάλακτος μπορεί να καταστραφεί εντός δυο ωρών από την έκθεση στο ηλιακό φως <sup>(28)</sup>. Στα συμπληρώματα διατροφής

### ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗΣ

Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	19-30 έτη	31-50 έτη	51-70 έτη	>70 έτη
Άνδρες	0,3 mg*	0,4 mg*	0,5 mg	0,6 mg	0,9 mg	1,3 mg	1,3 mg	1,3 mg	1,3 mg	1,3 mg
Γυναίκες	0,3 mg*	0,4 mg*	0,5 mg	0,6 mg	0,9 mg	1 mg	1,1 mg	1,1 mg	1,1 mg	1,1 mg
Κύηση						1,4 mg	1,4 mg	1,4 mg		
Γαλουχία						1,6 mg	1,6 mg	1,6 mg		

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη

Πηγή: Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.

Πίνακας 4.2: Συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη Ριβοφλαβίνης σύμφωνα με το FNB.

ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗΣ		
Ηλικία	Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς (Population Reference Intake/ P.R. I.) Ριβοφλαβίνης *	
7-11 μήνες	0,4 mg**	
1-3 έτη	0,6 mg	
4-6 έτη	0,7 mg	
7-10 έτη	1,0 mg	
11-14 έτη	1,4 mg	
15-17 έτη	1,6 mg	
>18έτη	Άνδρες	1,6 mg
	Γυναίκες	1,6 mg
Κύηση	1,9 mg***	
Γαλουχία	2,0 mg****	

\*Ως Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς ορίζεται το επίπεδο πρόσληψης ενός θρεπτικού συστατικού, το οποίο είναι επαρκές για το σύνολο σχεδόν (97,5%) του υγιούς πληθυσμού

\*\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη.

\*\*\* Η Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς της Ριβοφλαβίνης στην κύηση προέκυψε με την χρήση αλλομετρικής κλίμακας, η οποία λαμβάνει υπόψη τις ανάγκες των γυναικών που δεν κυοφορούν, την μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά την κύηση, την πρόσληψη της ριβοφλαβίνης από το κύημα και την συσσώρευση της ριβοφλαβίνης στον πλακούντα.

\*\*\*\*Η Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς της Ριβοφλαβίνης στην γαλουχία προέκυψε με την κατά προσέγγιση τιμή ριβοφλαβίνης που εκκρίνεται στο μητρικό γάλα, και την διόρθωση της με τον συντελεστή απορρόφησης του 95%.

Πηγή: *Dietary reference values for Riboflavin. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), EFSA Journal. ADOPTED: 22 November 2016*

Πίνακας 4.3: Πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς Ριβοφλαβίνης σύμφωνα με την EFSA.

συνευρίσκεται ως ριβοφλαβίνη και η 5-μονοφωσφορική ριβοφλαβίνη. Αξίζει να σημειωθεί ότι η λήψη συμπληρωμάτων ριβοφλαβίνης πρέπει να γίνεται πάντοτε μετά το φαγητό, καθώς η λήψη της ριβοφλαβίνης χωρίς φαγητό συνοδεύεται από την απορρόφηση μόνο του 15% της προσλαμβανόμενης ποσότητας.

## Ανεπάρκεια Ριβοφλαβίνης

### Αιτιοπαθογένεια

Η ανεπάρκεια ριβοφλαβίνης (γνωστή και ως αριβοφλαβίνωση) είναι αρκετά σπάνια στον γενικό πληθυσμό και προκαλείται κυρίως λόγω μειωμένης διατροφικής πρόσληψης σε υποσιτισμένα άτομα.

Ομάδες του γενικού πληθυσμού που διατρέχουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας ριβοφλαβίνης περιλαμβάνουν:

1. Αθλητές που ακολουθούν χορτοφαγική διατροφή.
2. Κυοφορούσες που ακολουθούν δίαιτα πτωχή σε γαλακτοκομικά.
3. Αυστηρά χορτοφάγους (Vegans) <sup>(13-17)</sup>.

### Κλινική εικόνα

Η ανεπάρκεια της ριβοφλαβίνης εκδηλώνεται κλινικά με γωνιακή χειλίτιδα, υπεραϊμία γλώσσας και στοματικού βλεννογόνου, επιπεφυκίτιδα, ηπατική εκφύλιση και εκφύλιση περιφερικών νεύρων <sup>(1-3,8)</sup>.

Ασθενείς με ανεπάρκεια ριβοφλαβίνης, πάσχουν συνήθως από ανεπάρκειες και άλλων βιταμινών του συμπλέγματος Β, με αποτέλεσμα την ταυτόχρονη εκδήλωση σημειολογίας που οφείλεται στην ανεπάρκεια των υπόλοιπων Β βιταμινών. Ακόμη όμως και σε επαρκή



διατροφική πρόσληψη των υπόλοιπων βιταμινών του συμπλέγματος Β, η ανεπάρκεια ριβοφλαβίνης επηρεάζει σημαντικά τον μεταβολισμό τους, προκαλώντας λειτουργική ανεπάρκεια<sup>[9]</sup>. Πιο συγκεκριμένα η μείωση των επιπέδων φλαβοσυνενζύμων έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη μετατροπή της τρυπτοφάνης σε Βιταμίνη Β3, την μειωμένη σύνθεση της δραστικής μορφής του φολικού οξέος και την μειωμένη σύνθεση της δραστικής μορφής της Β6.

Επιπροσθέτως, η ανεπάρκεια της ριβοφλαβίνης επηρεάζει την σύνθεση του ρετινοϊκού οξέος και τον φυσιολογικό μεταβολισμό του σιδήρου. Η συσχέτιση της ανεπάρκειας της ριβοφλαβίνης με την διαταραχή του μεταβολισμού του σιδήρου δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Από μελέτες σε ζώα φαίνεται ότι η έλλειψη ριβοφλαβίνης μειώνει την απορρόφηση του σιδήρου, αυξάνει την εντερική απώλεια σιδήρου και διαταράσσει την χρησιμοποίηση του για την σύνθεση της αιμοσφαιρίνης<sup>(33)</sup>. Στον άνθρωπο η βελτίωση του status ριβοφλαβίνης έχει συσχετιστεί με αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης<sup>(33)</sup>.

Σοβαρή και παρατεταμένη έλλειψη ριβοφλαβίνης προκαλεί αναιμία και καταρράκτη. Αν και η συμπτωματολογία από την ανεπάρκεια ριβοφλαβίνης υποστρέφει εύκολα με την διατροφική αναπλήρωση της έλλειψης, οι ανατομικές μεταβολές (όπως ο σχηματισμός καταρράκτη), είναι μη αναστρέψιμες<sup>(1)</sup>.

Η ανεπάρκεια ριβοφλαβίνης κατά τη διάρκεια της κύησης, αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας<sup>(9)</sup> και σχετίζεται με την εμφάνιση λαγώχειλου, υπερωισχιστίας και συγγενών ανωμαλιών των κάτω άκρων<sup>(10)</sup>. Επίσης, δίαιτα χαμηλή σε ριβοφλαβίνη (<1,2 mg ημερησίως) και νιασίνη και υψηλή σε κορεσμένα λίπη κατά τη διάρκεια της κύησης, σχετίζεται με την εμφάνιση συγγενών καρδιοπαθειών<sup>(11)</sup>.

## Αξιολόγηση status της Ριβοφλαβίνης

Η αξιολόγηση του διατροφικού status της ριβοφλαβίνης πραγματοποιείται με τον ποσοτικό προσδιορισμό του συντελεστή ενεργοποίησης της αναγωγής της γλουταθειόνης (EGRac). Ο συντελεστής αυτός αξιολογεί το status της ριβοφλαβίνης μετρώντας τη δραστηριότητα της GR πριν και μετά την *in vitro* ενεργοποίηση της με την προσθήκη FAD. Ο EGRac είναι ο λόγος της ενεργοποιημένης αναγωγής της γλουταθειόνης κατόπιν προσθήκης FAD προς την μη ενεργοποιημένη αναγωγής της γλουταθειόνης και υποδεικνύει τον βαθμό κορεσμού του ιστού με ριβοφλαβίνη<sup>(29,30)</sup>.

## Θεραπεία

Το δοσολογικό σχήμα της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ανεπάρκειας της ριβοφλαβίνης περιγράφεται στον [πίνακα 4.4](#).

### ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗΣ

Ηλικία	Δοσολογικό σχήμα
3-12 ετών	3-10 mg ριβοφλαβίνης ημερησίως, διαιρεμένο σε 2 δόσεις
>12 ετών	6-30 mg ριβοφλαβίνης ημερησίως, διαιρεμένο σε 2 δόσεις

Πίνακας 4.4: Δοσολογικό σχήμα για τη θεραπεία της ανεπάρκειας της θειαμίνης.

## Ριβοφλαβίνη στην κλινική πράξη

### Ριβοφλαβίνη και MTHFR 677C μετάλλαξη

Η αναγωγή του 5,10-μεθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος (MTHFR) αποτελεί ένα FAD-εξαρτώμενο ένζυμο, το οποίο δρα στη μετατροπή του 5,10-μεθυλο-τετραϋδροφολικού προς 5-μεθυλο-τετραϋδροφολικού. Η μετατροπή αυτή αποτελεί ένα κρίσιμο στάδιο στο βιοχημικό μονοπάτι του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης, καθώς απαιτείται για την μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη ([Εικόνα 4.4](#)).

Η διαταραχή του φυσιολογικού μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης, προκαλεί αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης του πλάσματος (υπερομοκυστεΐναιμία). Η υπερομοκυστεΐναιμία θεωρείται ως προδιαθεσικός παράγοντας καρδιαγγειακής νόσου, ιδιαίτερως σε ασθενείς με ανεπάρκεια της αναγωγής του 5,10-μεθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος.

Η ανεπάρκεια της αναγωγής του 5,10-μεθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος (MTHFR) αποτελεί τη συχνότερη γενετική διαταραχή του μεταβολισμού του φολικού οξέος. Πρόκειται για μια κληρονομούμενη αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή που οφείλεται στον πολυμορφισμό του γονιδίου MTHFR. Ο πολυμορφισμός συνίσταται στην αντικατάσταση της Κυτοσίνης (C) από Θυμίνη (T) στη νουκλεοτιδική θέση 677 (MTHFR c.677 C>T polymorphism). Η μετάλλαξη έχει σαν αποτέλεσμα την αντικατάσταση του αμινοξέος Αλανίνη (Ala) με Βαλίνη (Val), στη θέση 677 της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Ομοζυγωτία ή ετεροζυγωτία για τη μετάλλαξη του γονιδίου της MTHFR, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της δραστηριότητας του ενζύμου MTHFR και ως εκ τούτου τη μειωμένη σύνθεση του 5-μεθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος<sup>(7)</sup>.

Ως εκ τούτου, αναλόγως του πληθυσμού διακρίνουμε:

- Άτομα με δυο αντίγραφα του κανονικού γονιδίου MTHFR (677CC, φυσιολογικοί ομοζυγώτες), τα οποία έχουν φυσιολογική δραστηριότητα της MTHFR<sup>(46)</sup>.
- Ετεροζυγώτες MTHFR (677CT) με μείωση της δρα-

στικότητας της MTHFR κατά 30% περίπου <sup>(46)</sup>. Σε αυτά τα άτομα η παραγωγή του ενζύμου από το φυσιολογικό γονίδιο επαρκεί για να καλύψει σχεδόν, τη μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου που προέρχεται από το άλλο μεταλλαγμένο γονίδιο.

- Ομοζυγώτες με δύο μεταλλαγμένα γονίδια MTHFR (677TT) με μείωση της δραστηριότητας της MTHFR κατά 65% περίπου <sup>(46)</sup>.

Η μείωση της δραστηριότητας της MTHFR και η συνοδός μειωμένη σύνθεση του 5-μεθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος <sup>(7)</sup> του πρωταρχικού δότη των ριζών μεθυλίου κατά τη μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη, προκαλεί υπερομοκυστεϊναιμία (αύξηση της ομοκυστεΐνης στο αίμα), ομοκυστινουρία (αύξηση της ομοκυστεΐνης στα ούρα) και υπομεθειονιναίμια (μείωση της μεθειονίνης στο αίμα). Η υπερομοκυστεϊναιμία έχει συσχετιστεί σε αυτούς τους ασθενείς με θρομβοφιλία, πρώιμα καρδιαγγειακά συμβάματα, προεκλαμψία και δυσπλασίες του νωτιαίου σωλήνα (NTDs).

Η αξιολόγηση του ρόλου της χορήγησης της ριβοφλαβίνης σε ομοζυγώτες της MTHFR 677C μετάλλαξης, στηρίχθηκε στο ότι η αναγωγή του 5,10-μεθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος (MTHFR) αποτελεί ένα FAD-εξαρτώμενο ένζυμο. Από τις διεξαχθείσες μελέτες ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η επίδραση της ριβοφλαβίνης επί των επιπέδων της ομοκυστεΐνης και της υπέρτασης σε MTHFR 677C ομοζυγώτες.

**Ριβοφλαβίνη και μείωση ομοκυστεΐνης σε ομοζυγώτες για την MTHFR 677C μετάλλαξη**

Η από του στόματος λήψη ριβοφλαβίνης (1,6 mg ημερησίως) για τρεις μήνες, μείωσε κατά 40% τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης του πλάσματος σε ομοζυγώτες για την

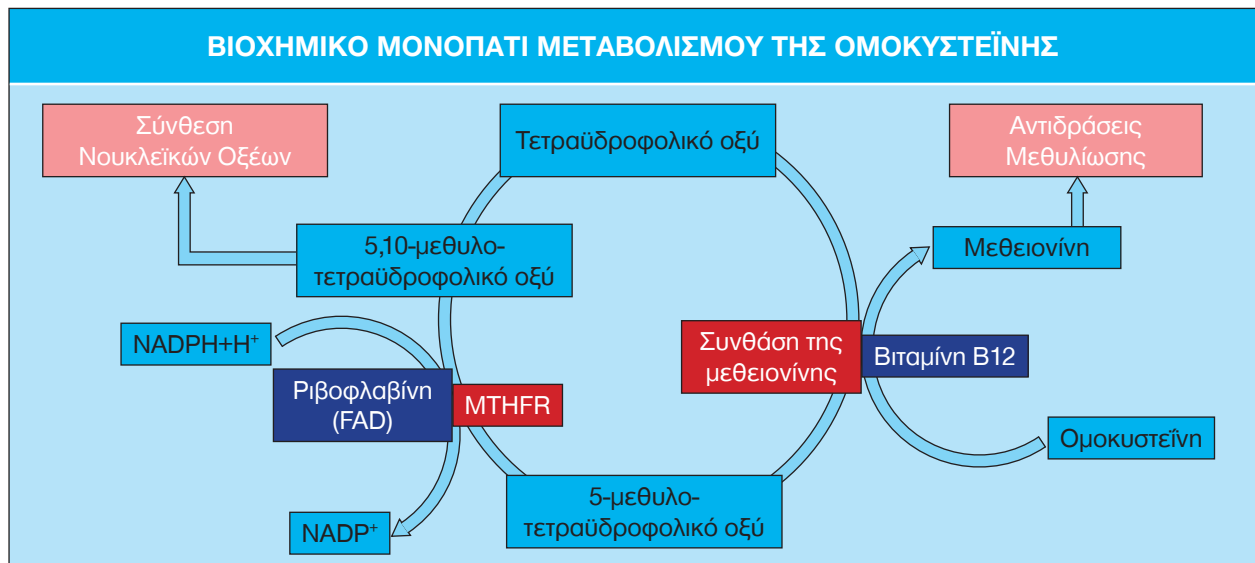
MTHFR 677C μετάλλαξη (677TT). Αντιθέτως σε άτομα που δεν εμφάνιζαν την μετάλλαξη δεν είχε κάποιο όφελος ως προς την μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης <sup>(18)</sup>.

**Ριβοφλαβίνη και μείωση υπέρτασης σε ομοζυγώτες για την MTHFR 677C μετάλλαξη**

Σε δύο διπλές τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες <sup>(39,40)</sup> η από του στόματος λήψη ριβοφλαβίνης (1,6 mg ημερησίως) για τρεις μήνες, μείωσε στατιστικά σημαντικά την αρτηριακή πίεση σε ομοζυγώτες για την MTHFR 677C μετάλλαξη (677TT). Σε μια άλλη μελέτη χορηγήθηκαν 1,6mg ριβοφλαβίνης ημερησίως για τέσσερις μήνες σε 88 υπέρτασικούς ασθενείς με γονότυπο MTHFR 677TT, οι οποίοι λάμβαναν τρεις ή περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα και εκ των οποίων μόνο το 60% είχε ΑΠ εντός επιθυμητών ορίων BP (≤140 / 90 mm Hg) στην έναρξη της μελέτης. Με το πέρας της μελέτης όλοι οι ασθενείς είχαν ΑΠ εντός των επιθυμητών ορίων, κάτι που υποδηλώνει ότι η αύξηση του κινδύνου υπέρτασης σε αυτούς τους ασθενείς θα μπορούσε να μειωθεί με την βελτιστοποίηση του status της ριβοφλαβίνης <sup>(41)</sup>.

**Μείωση της συχνότητας των κρίσεων ημικρανίας**

Η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας (American Academy of Neurology) και η Αμερικανική Εταιρεία Κεφαλαλγίας (American Headache Society) θεωρούν πιθανώς αποτελεσματική την ριβοφλαβίνη στην πρόληψη των κρίσεων ημικρανίας <sup>(19)</sup>. Ο μηχανισμός δράσης αφορά στην βελτίωση της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας, η οποία ενοχοποιείται στην εμφάνιση της νόσου. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε 55 ενήλικες με ημικρανία, η λήψη ριβοφλαβίνης 400 mg ημερησίως μείωσε τη μ-



Εικόνα 4.4: Βιοχημικό μονοπάτι μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης.

νιαία συχνότητα των κρίσεων ημικρανίας κατά δύο σε σύγκριση με το placebo γκρουπ <sup>(20)</sup>. Σε μια αναδρομική μελέτη σε 41 παιδιά (μέση ηλικία 13 ετών) στην Ιταλία, 200 ή 400 mg ριβοφλαβίνης ημερησίως για 3 έως 6 μήνες μείωσαν σημαντικά τη συχνότητα (από  $21,7 \pm 13,7$  σε  $13,2 \pm 11,8$ ) και την βαρύτητα των κρίσεων της ημικρανίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας <sup>(21)</sup>.

## Μεταβολικά νοσήματα

Η χορήγηση ριβοφλαβίνης αποτελεί μέρος της θεραπευτικής αγωγής σε μια κατηγορία σπάνιων γενετικών νοσημάτων του μεταβολισμού, στα οποία συμμετέχουν FAD-σχετιζόμενα ένζυμα. Τα νοσήματα αυτά, τα βασικά τους κλινικά σημεία και η κλινική ανταπόκριση στην χορήγηση θειαμίνης περιγράφονται στον [πίνακα 4.5](#).

## Κερατόκωνος

Μια από τις πλέον σύγχρονες και πολλά υποσχόμενες μεθόδους για την αντιμετώπιση του κερατόκωνου είναι η μέθοδος Riboflavin/Ultraviolet-A irradiation induced corneal collagen cross-linking (CXL), δηλαδή η διασύνδεση του κερατοειδικού κολλαγόνου με τη χρήση ριβοφλαβίνης και υπεριώδους ακτινοβολίας-A (UVA)<sup>(50)</sup>. Η μέθοδος περιλαμβάνει αρχικά την αφαίρεση του επιθηλίου του κερατοειδούς, την ενστάλαξη ριβοφλαβίνης και εν συνεχεία την έκθεση σε UVA μήκους 365nm.

Κατά τη μέθοδο αυτή, η ριβοφλαβίνη σε συνδυασμό με UVA ακτινοβολία μήκους κύματος 365 nm επάγει τη δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου, οι οποίες συμμετέχουν στη αναδιαμόρφωση (πολυμερισμό) και διασύνδεση του κολλαγόνου του κερατοειδούς και συνεπώς στη σκλήρυνση και σταθεροποίηση του. Καθώς οι βιολογικές και οι μηχανικές ιδιότητες του κερατοειδούς

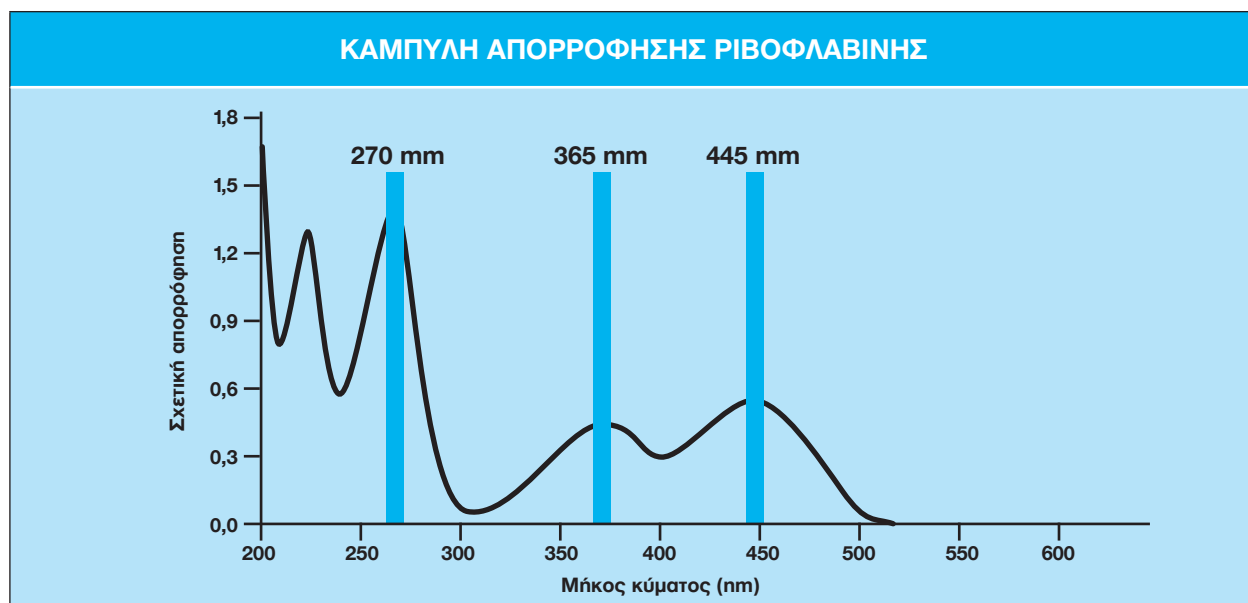
καθορίζονται από την περιεκτικότητά του σε ίνες κολλαγόνου και από τη σύνδεση αυτών μεταξύ τους, η αναδιαμόρφωση των ινών κολλαγόνου προκαλεί ομαλοποίηση και δομική σταθεροποίηση του κερατοειδούς και αναστολή της εξέλιξης του κερατόκωνου.

Ο θεραπευτικός μηχανισμός της μεθόδου στηρίζεται στην ιδιότητα της ριβοφλαβίνης να δρα ως φωτοευαισθητοποιός ουσία, η οποία εμφανίζει μέγιστη απορρόφηση στα 365 nm. Η διέγερση της ριβοφλαβίνης υπό την επίδραση της UVA προκαλεί απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) και σε πολύ μικρότερο βαθμό ανιόντων υπεροξειδίου <sup>(51,52)</sup>. Τα παράγωγα αυτά παίζουν κύριο ρόλο στη διασύνδεση του κολλαγόνου με δύο διαφορετικούς τρόπους:

1. Λόγω της μεγάλης τους δραστηριότητας δεσμεύουν υδρογόνο από τις αμινομάδες και μεθυλομάδες του τελικού τμήματος των αλυσίδων κολλαγόνου, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ισχυρών δεσμών μεταξύ των αλυσίδων.
2. Επίσης, οι ρίζες οξυγόνου δεσμεύουν τις αμινομάδες δημιουργώντας καρβονυλικές άκρες που με τη σειρά τους αντιδρούν με αμινομάδες άλλων αλυσίδων σχηματίζοντας γέφυρες μεταξύ των διαφόρων κολλαγόνων ινών (φωτοχημική αντίδραση τύπου II).

Η αναδιαμόρφωση και διασύνδεση των ινών κολλαγόνου έχει ως αποτέλεσμα, αμέσως μετά την ακτινοβόληση, να διαπιστώνεται αύξηση της ακαμψίας του κερατοειδούς (κατά περίπου 300%) και αύξηση της αντίστασης στη δράση της κολλαγενάσης.

Η ιδιότητα της ριβοφλαβίνης να δρα ως φωτοευαισθητοποιός ουσία, διασφαλίζει επίσης την



Εικόνα 4.5: Καμπύλη απορρόφησης Ριβοφλαβίνης.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΤΑ ΟΠΟΙΑ ΣΥΝΙΣΤΑΤΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗΣ			
Νόσος	Αιτιολογία	Κλινική εικόνα	Χορήγηση Ριβοφλαβίνης και Κλινική ανταπόκριση
<b>Γλουταρική οξυουρία τύπου 2</b> <b>(Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency -MADD)</b>	Μεταλλάξεις στα γονίδια που επηρεάζουν τη δραστηριότητα των ενζύμων που εμπλέκονται στη μεταφορά ηλεκτρονίων από το άκυλο-συνένζυμο A στο συνένζυμο Q10 στην αναπνευστική αλυσίδα	Αποτελεί διαταραχή του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων, η οποία χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση βραχείας, μέσης και μακράς αλυσίδας ακυλίων καρνιτίνης σε διάφορους ιστούς.  Διακρίνουμε νεογνικές και όψιμες μορφές MADD, οι οποίες παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, όπως εγκεφαλοπάθεια, ηπατοπάθεια και ραβδομυόλυση <sup>(42)</sup> .	Η συμπληρωματική χορήγηση ριβοφλαβίνης σε συνδυασμό με δίαιτα χαμηλή σε λίπος και υψηλή σε υδατάνθρακες, οδηγεί σε σημαντική κλινική βελτίωση.
<b>Ανεπάρκεια ακέτυλο αφυδρογονάσης 9</b>	Υπολειπόμενες μεταλλάξεις στο γονίδιο ACAD9 που κωδικοποιεί μια εξαρτώμενη από FAD άκυλο CoA αφυδρογονάση	Προκαλείται ανεπάρκεια του συμπλόκου I της αναπνευστικής αλυσίδας και ως εκ τούτου, διαταραχή στην οξειδωτική φωσφορύλιση και στην παραγωγή ATP.  Η νόσος περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων από νεογνικό θάνατο, έως όψιμα εμφανιζόμενη νευροεκφυλιστική σημειολογία <sup>(43)</sup> .	Η συμπληρωματική χορήγηση ριβοφλαβίνης (100-300 mg ημερησίως) έχει συσχετιστεί με βελτίωση της λειτουργίας του συμπλόκου I σε ασθενείς με μορφές της νόσου που εκδηλώνονται από την παιδική ηλικία <sup>(44-46)</sup> .
<b>Διαταραχές σχετιζόμενες με διαταραχές των υποδοχέων της ριβοφλαβίνης</b>	Μεταλλάξεις των γονιδίων LC52A1, SLC52A3 και SLC52A2 που κωδικοποιούν τους διαμεμβρανικούς μεταφορείς ριβοφλαβίνης RFVT1, RFVT2 και RFVT3 αντίστοιχως	Οι μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών έχουν περιγραφεί σε πάσχοντες από το Brown-Vialetto-Van Laere (BVVL) σύνδρομο, μια εξαιρετικά σπάνια νευροεκφυλιστική νόσο που εκδηλώνεται με βολβική παράλυση με υποτονία, κώφωση και αναπνευστική ανεπάρκεια.	Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η συμπληρωματική χορήγηση ριβοφλαβίνης (μέση δόση 10 mg / kg / ημέρα) συνοδεύτηκε από κλινική βελτίωση σε 8 από 13 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε <sup>(47)</sup> .
<b>Τριμεθυλαμινουρία</b> <b>(«σύνδρομο οσμής ψαριού»)</b>	Διαταραχή οξείδωσης της τριμεθυλαμίνης (TMA) από την φλαβοπρωτεΐνη FMO3 (flavin-containing monooxygenase 3)	Η TMA παράγεται κατά την πέψη τροφίμων που περιέχουν χολίνη. Άτομα με ανεπάρκεια FMO3, αδυνατούν να καταβολίσουν την TMA, με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα TMA στα ούρα, τον ιδρώτα και την αναπνοή <sup>(48)</sup> .  Η πτητική φύση της TMA σε συνδυασμό με την χαρακτηριστική οσμή της (σαν ψάρι), προκαλούν σοβαρούς κοινωνικούς περιορισμούς στους πάσχοντες, καθώς η κατανάλωση τροφών με χολίνη παράγει δυσάρεστη οσμή παρά την τήρηση λοιπών κανόνων υγιεινής.	Υπάρχουν ενδείξεις ότι η συμπληρωματική χορήγηση ριβοφλαβίνης (200 mg ημερησίως) μπορεί να βοηθήσει στη μεγιστοποίηση της υπολειμματικής ενζυμικής δραστηριότητας της FMO3 σε ασθενείς με πρωτοπαθή τριμεθυλαμινουρία <sup>(49)</sup> .

Πίνακας 4.5: Αιτιοπαθογένεια, κλινική εικόνα και πρόγνωση μεταβολικών νοσημάτων στα οποία συνιστάται χορήγηση Ριβοφλαβίνης.

ασφάλεια της μεθόδου, καθώς η απορρόφηση της UVA από τη ριβοφλαβίνη (**Εικόνα 4.5**) προστατεύει το ενδοθήλιο, το φακό και τον αμφιβληστροειδή από την UV επαγόμενη βλάβη (Riboflavinshielding).

Με τον τρόπο αυτό διασφαλίζεται ότι η δράση της UVA ακτινοβολίας περιορίζεται στα πρόσθια τμήματα του στρώματος του κερατοειδούς, το οποίο είναι το σημείο αναφοράς για την θεραπεία του κερατόκωνου (**Εικόνα 4.6**).

Η διασύνδεση του κερατοειδικού κολλαγόνου με τη χρήση ριβοφλαβίνης και υπεριώδους ακτινοβολίας-A αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική μέθοδο, καθώς η αναστολή της εξελικτικής παθοφυσιολογίας του κερατόκωνου μεταφράζεται σε ομαλοποίηση και σταθεροποίηση του κερατοειδούς, σημαντική κλινική βελτίωση της όρασης στους επόμενους μήνες μετά τη θεραπεία και μείωση της ανάγκης για διενέργεια μεταμοσχεύσεων κερατοειδούς σε ποσοστό άνω του 50%<sup>(50)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Ριβοφλαβίνης

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δόσεις 50 mg ημερησίως, έχουν χρησιμοποιηθεί από του στόματος για μεγάλο χρονικό διάστημα, χωρίς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (No Observed Adverse Effect Level (N.O.A.E.L)<sup>(22)</sup>.

Σε υψηλά χορηγούμενες δόσεις παρατηρείται κίτρινος

αποχρωματισμός των ούρων, λόγω αποβολής της περίσσειας ριβοφλαβίνης μέσω της διούρησης (φλαβινουρία). Η υπέρχρωση των ούρων υποστρέφει φυσιολογικά με την μείωση της προσλαμβανόμενης ποσότητας ή την αύξηση των προσλαμβανόμενων υγρών.

### Αντενδείξεις

Καμία γνωστή

### Προφυλάξεις

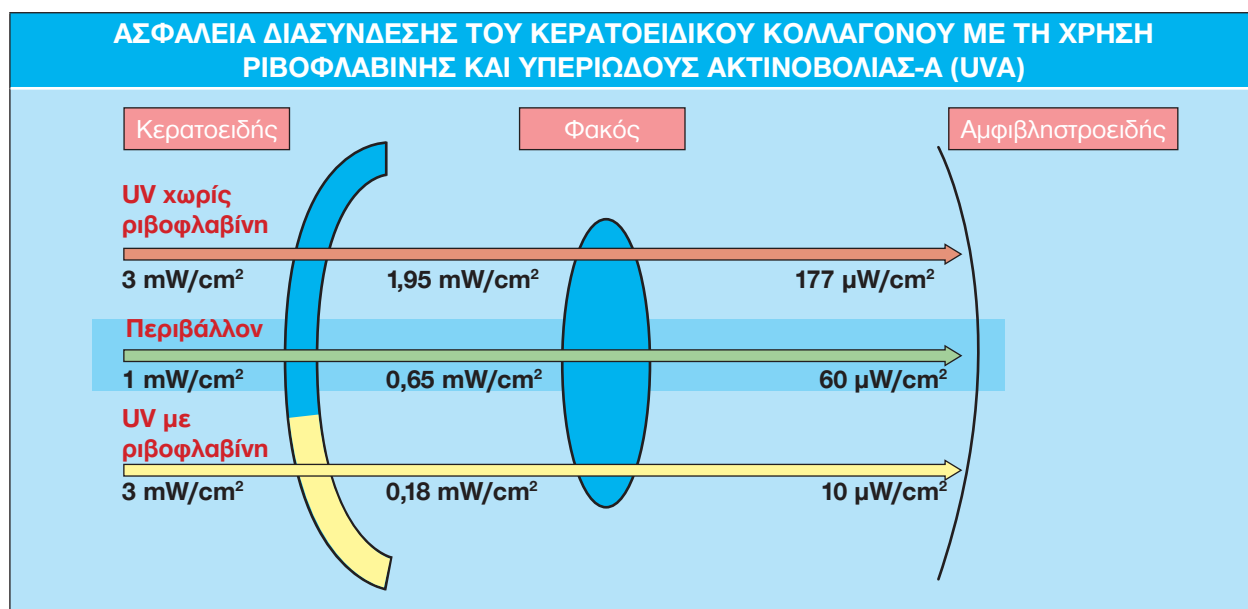
Καμία γνωστή

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η χορήγηση ριβοφλαβίνης στην κύηση και την γαλουχία, θεωρείται ως ασφαλής.

### Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

Δεν έχει καθοριστεί ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης για τη ριβοφλαβίνη από την EFSA<sup>(19)</sup>, καθώς από την βιβλιογραφία δεν έχουν περιγραφεί ανεπιθύμητες ενέργειες ακόμη και σε μακροχρόνια χορήγηση υψηλών δόσεων από του στόματος. Η απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών σε υψηλή από του στόματος πρόσληψη ριβοφλαβίνης οφείλεται στο ότι:



**Εικόνα 4.6:** Ασφάλεια διασύνδεσης του κερατοειδικού κολλαγόνου με τη χρήση Ριβοφλαβίνης και υπεριώδους ακτινοβολίας-A (UVA). Η ριβοφλαβίνη δρα ως φωτοευαισθητοποιός ουσία, εμφανίζοντας μέγιστο απορρόφησης στα 365 nm. Έτσι η UVA που φθάνει στο ενδοθήλιο του κερατοειδούς, το φακό και τον αμφιβληστροειδή είναι χαμηλότερη της UVA που δεχόμαστε καθημερινά, απόρροια της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία.

Η διαδικασία της ενεργητικής μεταφοράς της ριβοφλαβίνης στα εντεροκύτταρα είναι δόσοεξαρτώμενη και περιορίζεται σημαντικά επί χορήγησης υψηλών από του στόματος δόσεων (>30 mg) .

Η ριβοφλαβίνη δεν αποθηκεύεται στον οργανισμό, και ως εκ τούτου, οποιαδήποτε πρόσληψη που υπερβαίνει τις ιστικές απαιτήσεις ή το όριο της νεφρικής επαναρό-

φησης αποβάλλεται τάχιστα υπό μορφή είτε ριβοφλαβίνης, είτε ανενεργών μεταβολιτών στα ούρα<sup>(25,26)</sup>.

### Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις της ριβοφλαβίνης με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον **πίνακα 4.6**.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗΣ	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
<b>Αντισυλληπτικά από του στόματος</b>	Μείωση των επιπέδων ριβοφλαβίνης στο πλάσμα.
<b>Φαινυτοΐνη</b>	
<b>Δοξορουμπικίνη</b>	Αναστολή μετατροπής της ελεύθερης ριβοφλαβίνης σε FMN και FAD.
<b>Κινακρίνη</b>	
<b>Χλωροπρομαζίνη</b>	
<b>Κολεστιπόλη</b>	Μείωση της απορρόφησης της ριβοφλαβίνης.
<b>Μετοκλοπραμίδη</b>	
<b>Χολεстуραμίνη</b>	
<b>Τετρακυκλίνες</b>	Η ριβοφλαβίνη αλληλεπιδρά με τις τετρακυκλίνες εμποδίζοντας την απορρόφηση τους. Για τον λόγο αυτό πρέπει να λαμβάνονται σε διαφορετικές ώρες της ημέρας.
<b>Προβενεσίδη</b>	Η προβενεσίδη αφενός μειώνει την απορρόφηση της Ριβοφλαβίνης από το έντερο, αφετέρου αυξάνει την αποβολή της μέσω των ούρων.
<b>Θειαζιδικά διουρητικά</b>	Αύξηση της αποβολή της ριβοφλαβίνης μέσω των ούρων.
<b>Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI`s)</b>	Οριακή ανεπάρκεια ριβοφλαβίνης μπορεί να προκαλέσει γαλακτική οξέωση σε ασθενείς που λαμβάνουν νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.
<b>Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα</b>	
<b>Όλες οι τροφές</b>	Αύξηση της απορρόφησης της ριβοφλαβίνης. Η λήψη της ριβοφλαβίνης χωρίς φαγητό συνοδεύεται από απορρόφηση μόνο του 15% της προσλαμβανόμενης ποσότητας.
<b>Ψύλλιο</b>	Μείωση της απορρόφησης της ριβοφλαβίνης.

Πίνακας 4.6: Αλληλεπιδράσεις Ριβοφλαβίνης.

## Βιβλιογραφία

1. Rivlin RS. Riboflavin. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010:691-9.
2. Said HM, Ross AC. Riboflavin. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:325-30.
3. Institute of Medicine. *Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. external link disclaimer Washington, DC: National Academy Press; 1998.
4. McCormick DB. Riboflavin. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012:280-92.
5. Gaylord AM, Warthesen JJ, Smith DE. Influence of milk fat, milk solids, and light intensity on the light stability of vitamin A and riboflavin in lowfat milk. *J Dairy Sci* 1986;69:2779-84.
6. Gibson RS. Assessment of the Status of Thiamin, Riboflavin, and Niacin. In: *Principles of Nutritional Assessment*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2005:545-68.
7. Hoey L, McNulty H, Strain JJ. Studies of biomarker responses to intervention with riboflavin: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1960S-80S.
8. McCormick DB. Vitamin/mineral supplements: of questionable benefit for the general population. *Nutr Rev* 2010;68:207-13.
9. Wacker J, Fruhauf J, Schulz M, Chivora FM, Volz J, Becker K. Riboflavin deficiency and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000;96:38-44.
10. Robitaille J, Carmichael SL, Shaw GM, Olney RS. National Birth Defects Prevention Study. Maternal nutrient intake and risks for transverse and longitudinal limb deficiencies: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2003. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009 Sep. 85(9):773-9.
11. Smedts HP, Rakhshandehroo M, Verkleij-Hagoort AC, et al. Maternal intake of fat, riboflavin and nicotinamide and the risk of having offspring with congenital heart defects. *Eur J Nutr*. 2008 Oct. 47(7):357-65. [
12. American Dietetic Association, Dietitians of Canada, American College of Sports Medicine, Rodriguez NR, Di Marco NM, Langley S. American College of Sports Medicine position stand. Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:709-31.
13. Powers HJ, Hill MH, Mushtaq S, Dainty JR, Majsak-Newman G, Williams EA. Correcting a marginal riboflavin deficiency improves hematologic status in young women in the United Kingdom (RIBOFEM). *Am J Clin Nutr* 2011;93:1274-84.
14. Larsson CL, Johansson GK. Dietary intake and nutritional status of young vegans and omnivores in Sweden. *Am J Clin Nutr* 2002;76:100-6
15. Waldmann A, Koschizke JW, Leitzmann C, Hahn A. Dietary intakes and lifestyle factors of a vegan population in Germany: results from the German Vegan Study. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:947-55.
16. Majchrzak D, Singer I, Manner M, Rust P, Genser D, Wagner KH, et al. B-vitamin status and concentrations of homocysteine in Austrian omnivores, vegetarians and vegans. *Ann Nutr Metab* 2006;50:485-91
17. Whitfield KC, Karakochuk CD, Liu Y, McCann A, Talukder A, Kroeun H, et al. Poor thiamin and riboflavin status is common among women of child-bearing age in rural and urban Cambodia. *J Nutr* 2015;145:628-33.
18. McNulty H, Doweiy le RC, Strain JJ, et al. Riboflavin lowers homocysteine in individuals homozygous for the MTHFR 677C→T polymorphism. *Circulation*. 2006;113(1):74-80.
19. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012;78:1346-53.
20. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998;50:466-70.
21. Condo M, Posar A, Arbizzani A, Parmeggiani A. Riboflavin prophylaxis in pediatric and adolescent migraine. *J Headache Pain* 2009;10:361-5.
22. Balasubramanian, S., Christodoulou, J., & Rahman, S. (2019). Disorders of Riboflavin Metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*.
23. Powers HJ. Riboflavin (vitamin B-2) and health. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(6):1352-6130
24. Zempleni J, Galloway JR, McCormick DB. Pharmacokinetics of orally and intravenously administered riboflavin in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. 1996;63:54-66
25. Barile M, Giancaspero TA, Leone P, Galluccio M, Indiveri C. Riboflavin transport and metabolism in humans. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(4):545-557.
26. Chastain JL, McCormick DB. Flavin catabolites: identification and quantitation in human urine. *Am J Clin Nutr*. 1987;46:830-834.
27. Hustad S, McKinley MC, McNulty H, et al. Riboflavin, flavin mononucleotide, and flavin adenine dinucleotide in human plasma and erythrocytes at baseline and after low-dose riboflavin supplementation. *Clin Chem*. 2002;48:1571-1577.
28. Bohles H. Antioxidative vitamins in prematurely and maturely born infants. *Int J Vitam Nutr Res*. 1997;67(5):321-328.
29. Rivlin RS. Riboflavin. In: Ziegler EE, Filer LJ, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 7th ed. Washington D.C.: ILSI Press; 1996:167-173.
30. Hoey L, McNulty H, Strain JJ. Studies of biomarker responses to intervention with riboflavin: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(6):1960S-1980S.
31. Dietary Reference Values for riboflavin. First published in the EFSA Journal: 7 August 2017
32. Scientific Committee on Food and Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006. Tolerable Upper Intake Levels for vitamins and minerals. European Food Safety Authority, Parma, Italy. Available at: [www.efsa.eu](http://www.efsa.eu).
33. Powers HJ, Weaver LT, Austin S, Beresford JK. A proposed intestinal mechanism for the effect of riboflavin deficiency on iron loss in the rat. *Br J Nutr*. 1993;69(2):553-561.
34. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, et al. Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol* 2011;4:52-9.
35. Niu WQ, You YG, Qi Y. Strong association of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism with hypertension and hypertension-in-pregnancy in Chinese: a meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2012;26(4):259-267
36. Almawi WY, Khan A, Al-Othman SS, Bakhiet M. Case-control Study of methylenetetrahydrofolate reductase mutations and hyperhomocysteinemia and risk of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18(5):407-408.
37. Heux S, Morin F, Lea RA, Ovcaric M, Tajouri L, Griffiths LR. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (C677T) as a risk factor for essential hypertension in Caucasians. *Hypertens Res*. 2004;27(9):663-667.
38. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, et al. MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart

- disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(16):2023-2031
39. Horigan G, McNulty H, Ward M, Strain JJ, Purvis J, Scott JM. Riboflavin lowers blood pressure in cardiovascular disease patients homozygous for the 677C→T polymorphism in MTHFR. *J Hypertens*. 2010;28(3):478-486.
40. Wilson CP, Ward M, McNulty H, et al. Riboflavin offers a targeted strategy for managing hypertension in patients with the MTHFR 677TT genotype: a 4-y follow-up. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(3):766-772.
41. Wilson CP, McNulty H, Ward M, et al. Blood pressure in treated hypertensive individuals with the MTHFR 677TT genotype is responsive to intervention with riboflavin: findings of a targeted randomized trial. *Hypertension*. 2013;61(6):1302-1308.
42. Cotelli MS, Vielmi V, Rimoldi M, et al. Riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency with unknown genetic defect. *Neurol Sci*. 2012;33(6):1383-1387.
43. Nouws J, Nijtmans L, Houten SM, et al. Acyl-CoA dehydrogenase 9 is required for the biogenesis of oxidative phosphorylation complex I. *Cell Metab*. 2010;12(3):283-294.
44. Scholte HR, Busch HF, Bakker HD, Bogaard JM, Luyt-Houwen IE, Kuyt LP. Riboflavin-responsive complex I deficiency. *Biochim Biophys Acta*. 1995;1271(1):75-83.
45. 63. Gerards M, van den Bosch BJ, Danhauser K, et al. Riboflavin-responsive oxidative phosphorylation complex I deficiency caused by defective ACAD9: new function for an old gene. *Brain*. 2011;134(Pt 1):210-219.
46. 64. Garone C, Donati MA, Sacchini M, et al. Mitochondrial Encephalomyopathy Due to a Novel Mutation in ACAD9. *JAMA Neurol*. 2013:1-3.
47. Bosch AM, Stroek K, Abeling NG, Waterham HR, Ijlst L, Wanders RJ. The Brown-Vialetto-Van Laere and Fazio Londe syndrome revisited: natural history, genetics, treatment and future perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:83. doi: 10.1186/1750-1172-7-83.
48. Mackay RJ, McEntyre CJ, Henderson C, Lever M, George PM. Trimethylaminuria: causes and diagnosis of a socially distressing condition. *Clin Biochem Rev*. 2011;32(1):33-43.
49. Manning NJ, Allen EK, Kirk RJ, Sharard MJ, Smith EJ. Riboflavin-responsive trimethylaminuria in a patient with homocystinuria on betaine therapy. *JIMD Rep*. 2012;5:71-75.
50. Wollensak G. (2006) Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17:356-360.
51. Kato Y, Uchida K, Kawakishi S. (1994) Aggregation of collagen exposed to UVA in the presence of riboflavin: a plausible role of tyrosine modification. *Photochem Photobiol*. 1994;59(3):343-349.
52. Bailey AJ, Paul RG, Knott L. (1998) Mechanisms of maturation and ageing of collagen. *Mech Ageing Dev*. 1998;106(1-2):1-56.



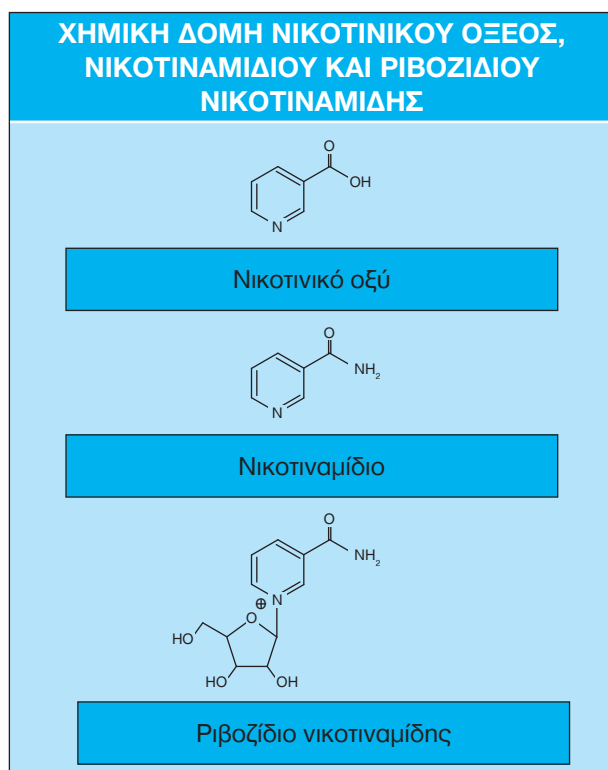


## 5. Βιταμίνη B3 (Νιασίνη)

### Εισαγωγή

Ο όρος «νιασίνη» αποτελεί γενικό όρο που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τρεις συγγενείς ουσίες: το νικοτιναμίδιο, το νικοτινικό οξύ και το ριβοζίδιο νικοτιναμίδης <sup>(1-3)</sup> (Εικόνα 5.1). Κοινό χαρακτηριστικό των τριών μορφών είναι το ότι αποτελούν πρόδρομες ουσίες των NAD (νικοτινάμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο) και NADP (φωσφορικό-νικοτινάμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο). Περισσότερα από 400 ένζυμα απαιτούν την παρουσία NAD για την κατάλυση των αντιδράσεων τους, κάτι που το καθιστά ως το σημαντικότερο συνένζυμο, η σύνθεση του οποίου προέρχεται από βιταμίνη <sup>(1)</sup>.

Στο παρόν κεφάλαιο θα αναλυθούν διεξοδικά το νικοτιναμίδιο και το νικοτινικό οξύ καθώς αποτελούν τις μορφές νιασίνης, οι οποίες χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, παρουσιάζοντας ωστόσο σημαντικές διαφορές στις φαρμακολογικές τους ιδιότητες, στις ενδείξεις χορήγησής τους και στο προφίλ ασφαλείας.



Εικόνα 5.1: Χημική δομή Νικοτινικού οξέος, Νικοτιναμιδίου και Ριβοζιδίου Νικοτιναμίδης.

Τόσο το νικοτιναμίδιο, όσο και το νικοτινικό οξύ κατέχουν εξέχοντα ρόλο στην ιστορία της Ιατρικής, καθώς η διατροφική έλλειψη του νικοτιναμιδίου προκαλεί την πελλάγρα, μιας εκ των γνωστότερων διατροφικών ανεπαρκειών, ενώ το νικοτινικό οξύ αποτέλεσε το πρώτο υπολιπιδαιμικό φάρμακο που αναπτύχθηκε.

*\*Βιβλιογραφικά έχει παγιωθεί ο όρος «νιασίνη» να θεωρείται ως συνώνυμος του νικοτινικού οξέος. Στο παρόν κεφάλαιο ο όρος «νιασίνη» χρησιμοποιείται για την περιγραφή και των τριών πρόδρομων ουσιών (νικοτιναμίδιο, νικοτινικό οξύ και ριβοζίδιο νικοτιναμίδης).*

### Μεταβολισμός Νιασίνης

#### Απορρόφηση Νιασίνης

Η νιασίνη ανευρίσκεται στις διατροφικές πηγές:

- Ως νικοτιναμίδιο ή νικοτινικό οξύ, τα οποία είναι συνδεδεμένα σε μακρομόρια –πολυσακχαρίτες (νιασιπίνη) ή πεπτίδια (νιασινογόνα) και απαιτείται υδρόλυση για να απορροφηθούν.
- Ως NAD (νικοτινάμιδο αδενίνο δινουκλεοτίδιο) και NADP (φωσφορικό –νικοτινάμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο), οι οποίες αποτελούν τις βιολογικά δραστικές μορφές της νιασίνης και ανευρίσκονται κυρίως σε τροφές ζωικής προελεύσεως. Τα NAD/NADP είναι ενώσεις σχετικά σταθερές στο μαγείρεμα και στην αποθήκευση.
- Ως ελεύθερο νικοτιναμίδιο ή νικοτινικό οξύ, σε μικρότερες ποσότητες.

Η νιασίνη της τροφής απορροφάται εξ ολοκλήρου ακόμη και σε τεράστιες ποσότητες των 3-4 γραμμαρίων, ανά δόση. Η κύρια θέση απορρόφησης της νιασίνης είναι το δωδεκαδάκτυλο, αν και μια μικρή ποσότητα απορροφάται από τον στόμαχο.

Πιο συγκεκριμένα:

- Το νικοτιναμίδιο και το νικοτινικό οξύ της διατροφής απορροφώνται κυρίως από το δωδεκαδάκτυλο, και δευτερευόντως από τον στόμαχο. Το ελεύθερο νικοτιναμίδιο και νικοτινικό οξύ απορροφώνται άμεσα, ενώ το νικοτιναμίδιο και το νικοτινικό οξύ που ανευρίσκονται συνδεδεμένα με θρεπτικό υπόστρωμα, απορροφώνται αφού πρώτα υποστούν υδρόλυση και απελευθερωθούν από το υπόστρωμα. Ως εκ τούτου οι μορφές νιασίνης που βρίσκονται συνδεδεμένες με θρεπτικό υπόστρωμα είναι περιορισμένης βιοδιαθεσιμότητας και χαμηλής βιολογικής αξίας <sup>(3,4)</sup>.
- Το NAD και το NADP της διατροφής υδρολύονται από τις γλυκοϋδρολάσες εντός του εντερικού αυλού σε ελεύθερο νικοτιναμίδιο, το οποίο εν συνεχεία απορροφάται <sup>(4)</sup>.

Ο τρόπος απορρόφησης της νιασίνης εξαρτάται από την προσλαμβανόμενη δόση. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις η απορρόφηση γίνεται μέσω ενεργητικής μεταφο-

ράς, ενώ όταν είναι υψηλές απορροφάται μέσω παθητικής διάχυσης.

## Συστηματική κυκλοφορία Νιασίνης

Στο πλάσμα η νιασίνη κυκλοφορεί κυρίως με τη μορφή νικοτιναμιδίου και σε μικρότερο ποσοστό ως νικοτινικό οξύ, από το οποίο, το 15-30% είναι δεσμευμένο σε πρωτεΐνες του πλάσματος. Μια μικρή ποσότητα νιασίνης που δεν εισέρχεται στο κύτταρο και δεν τρέπεται σε NAD, απορροφάται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, δημιουργώντας μια «κυκλοφορούσα» δεξαμενή νιασίνης.

## Ιστική κατανομή Νιασίνης

Η είσοδος του νικοτινικού οξέος και του νικοτιναμιδίου στο εσωτερικό του κύτταρου γίνεται με απλή διάχυση. Μετά την ενδοκυττάρια είσοδό τους τρέπονται στις μεταβολικά δραστικές μορφές τους, το NAD και το NADP. Στη συνολική βιοσυνθετική ικανότητα NAD του οργανισμού

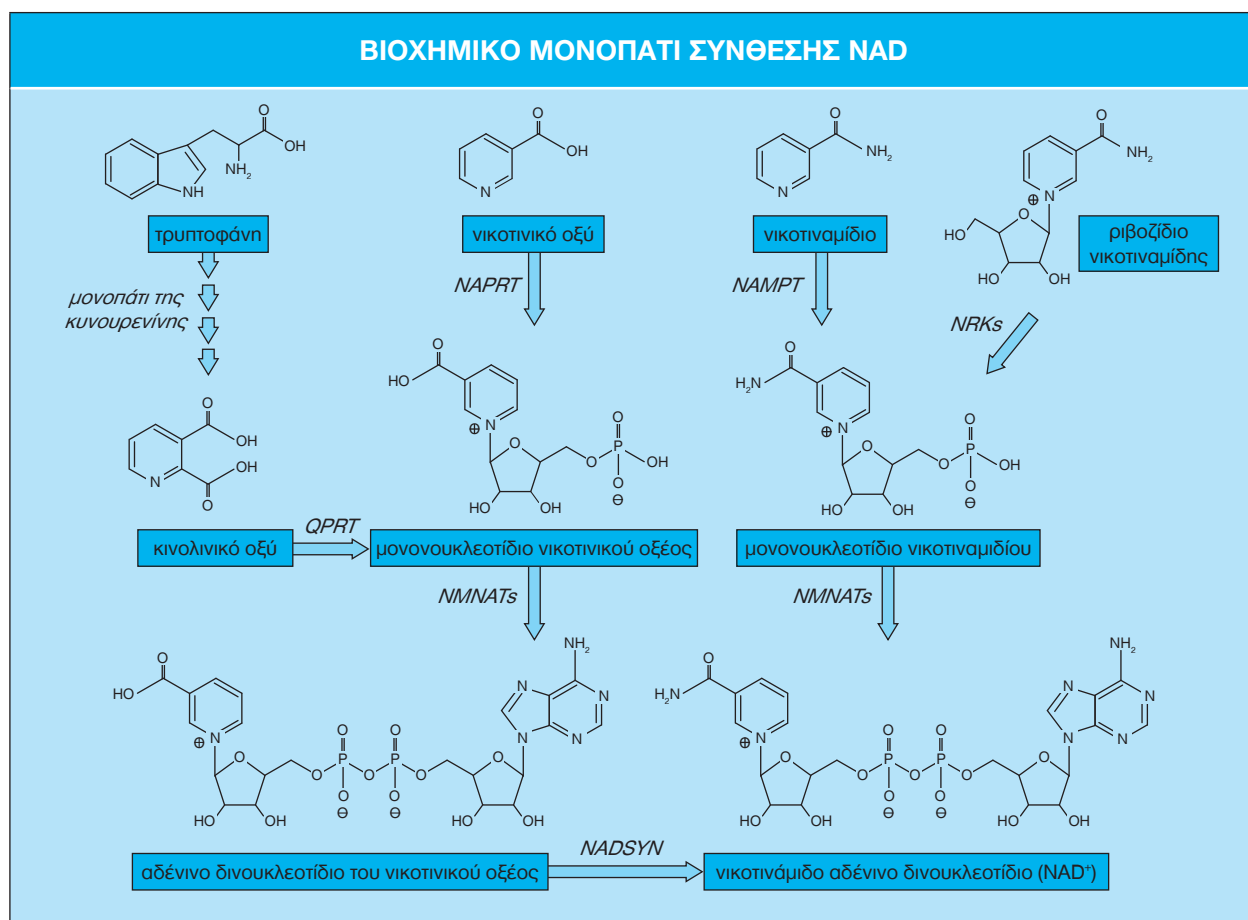
συνεισφέρει η τρυπτοφάνη, καθώς το 3% της συνολικής τρυπτοφάνης η οποία μεταβολίζεται οδηγεί στη σύνθεση NAD, μέσω του μονοπατιού της κυουρενίνης. Για τον λόγο αυτό θεωρείται ότι η τρυπτοφάνη συμβάλλει μερικώς στην κάλυψη των διατροφικών απαιτήσεων του οργανισμού σε νιασίνη (**Εικόνα 5.2**).

Όλοι οι ιστοί του οργανισμού έχουν την ικανότητα μετατροπής της νιασίνης σε NAD με εξαίρεση τους σκελετικούς μύες και σε NADP<sup>(4)</sup>.

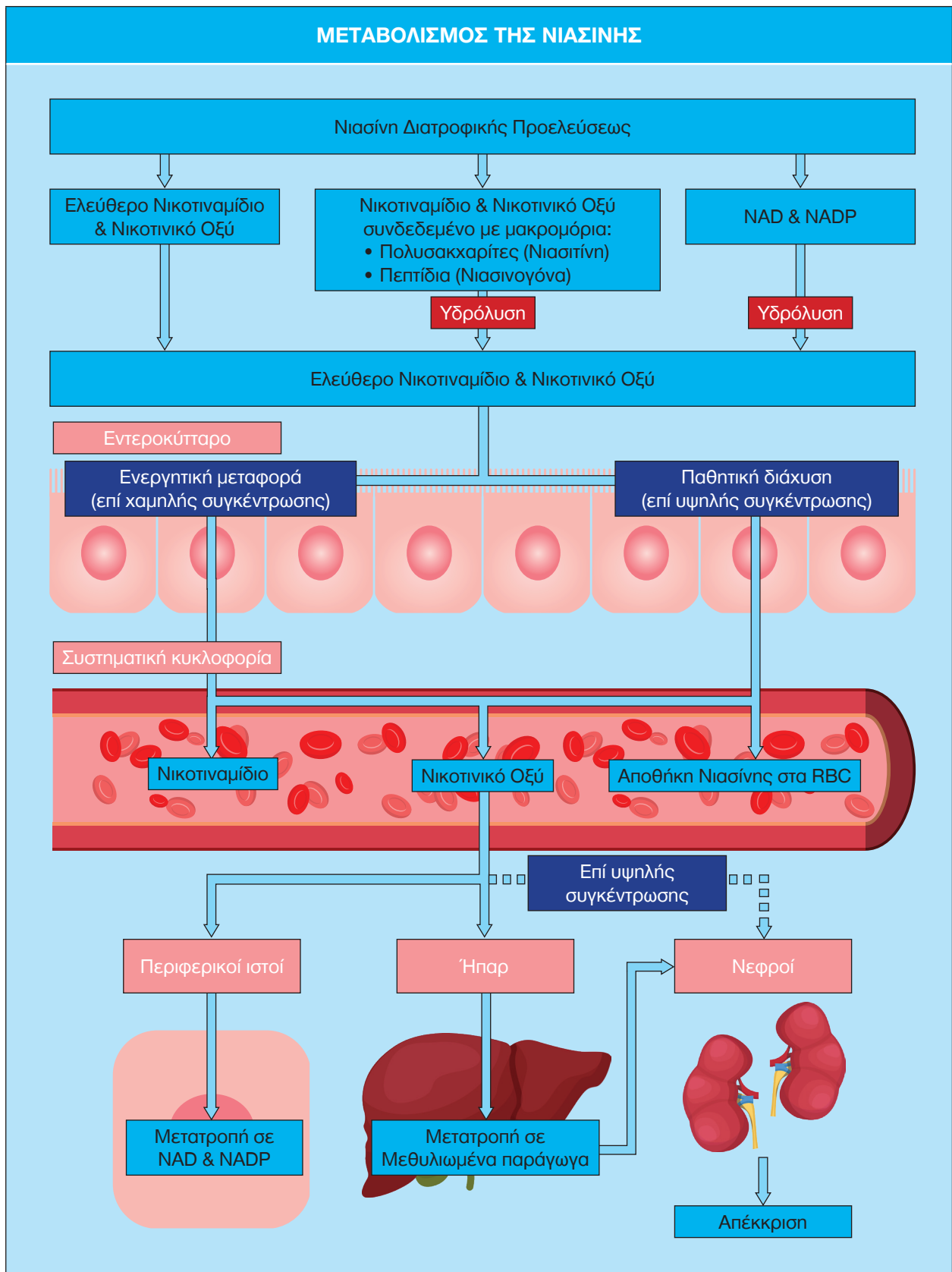
## Απέκκριση Νιασίνης

Η περίσσεια της νιασίνης μεθυλιώνεται από το ήπαρ και τα μεθυλιωμένα παράγωγά της αποβάλλονται από τους νεφρούς. Σε πολύ υψηλή διατροφική πρόσληψη νιασίνης, μπορεί να ανευρεθεί στα ούρα μη μεταβολισθέν νικοτινικό οξύ και μη μεταβολισθέν νικοτιναμίδιο.

Ο μεταβολισμός της νιασίνης απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 5.3**.



**Εικόνα 5.2: Βιοχημικό μονοπάτι σύνθεσης NAD.** Στην συνολική βιοσυνθετική ικανότητα NAD του οργανισμού συνεισφέρει η τρυπτοφάνη. Το 3% της συνολικής τρυπτοφάνης που μεταβολίζεται οδηγεί στη σύνθεση NAD, μέσω του μονοπατιού της κυουρενίνης. Στο μονοπάτι αυτό ο δακτύλιος ινδόλης της τρυπτοφάνης διασπάται και προκύπτει η βιοσύνθεση ενός μεγάλου αριθμού μεταβολιτών με πολλαπλές σημαντικές φυσιολογικές λειτουργίες (κυουρενίνη, κινολινικό οξύ, κυουρενινικό οξύ, NAD (νικοτινάμιο αδενο δινουκλεοτίδιο) και NADP (φωσφορικό νικοτινάμιο αδενο δινουκλεοτίδιο)). Ως εκ τούτου θεωρείται ότι η τρυπτοφάνη συμβάλλει μερικώς στην κάλυψη των διατροφικών απαιτήσεων του οργανισμού σε νιασίνη.



Εικόνα 5.3: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της Νιασίνης.

## Βιολογικός ρόλος Νιασίνης

### Βιολογικές δράσεις NAD και NADP

Τα NAD και NADP αποτελούν τις βιολογικά ενεργές μορφές της νιασίνης. Τόσο το NAD, όσο και το NADP συμμετέχουν σε εξαιρετικά σημαντικές βιολογικές λειτουργίες, επηρεάζοντας σχεδόν το σύνολο της κυτταρικής ομοιοστασίας.

#### NAD και NADP ως συνένζυμα σε αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων (Οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις)

Το NAD και το NADP αποτελούν συνένζυμα σε πληθώρα ενζύμων (άνω των 400), που εμπλέκονται σε οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις. Το NAD συμμετέχει ως επί το πλείστον σε καταβολικές αντιδράσεις που εμπλέκονται στην παραγωγή ενέργειας, όπως είναι ο καταβολισμός των υδατανθράκων, των λιπών, των πρωτεϊνών και της αιθυλικής αλκοόλης. Στις αντιδράσεις αυτές η οξειδωση των μακροθρεπτικών συνοδεύεται από την αναγωγή του  $\text{NAD}^+$  σε NADH. Αντιθέτως το NADP συμμετέχει ως επί το πλείστον σε αναβολικές αντιδράσεις, όπως η σύνθεση των στεροειδών και των λιπαρών οξέων ενώ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της κυτταρικής αντιοξειδωτικής λειτουργίας<sup>(3,4)</sup>. Στις αντιδράσεις αυτές η οξειδωση του NADPH σε NADPH παρέχει τα ηλεκτρόνια που απαιτούνται για τη βιοσύνθεση των μακρομορίων (Εικόνα 5.4).

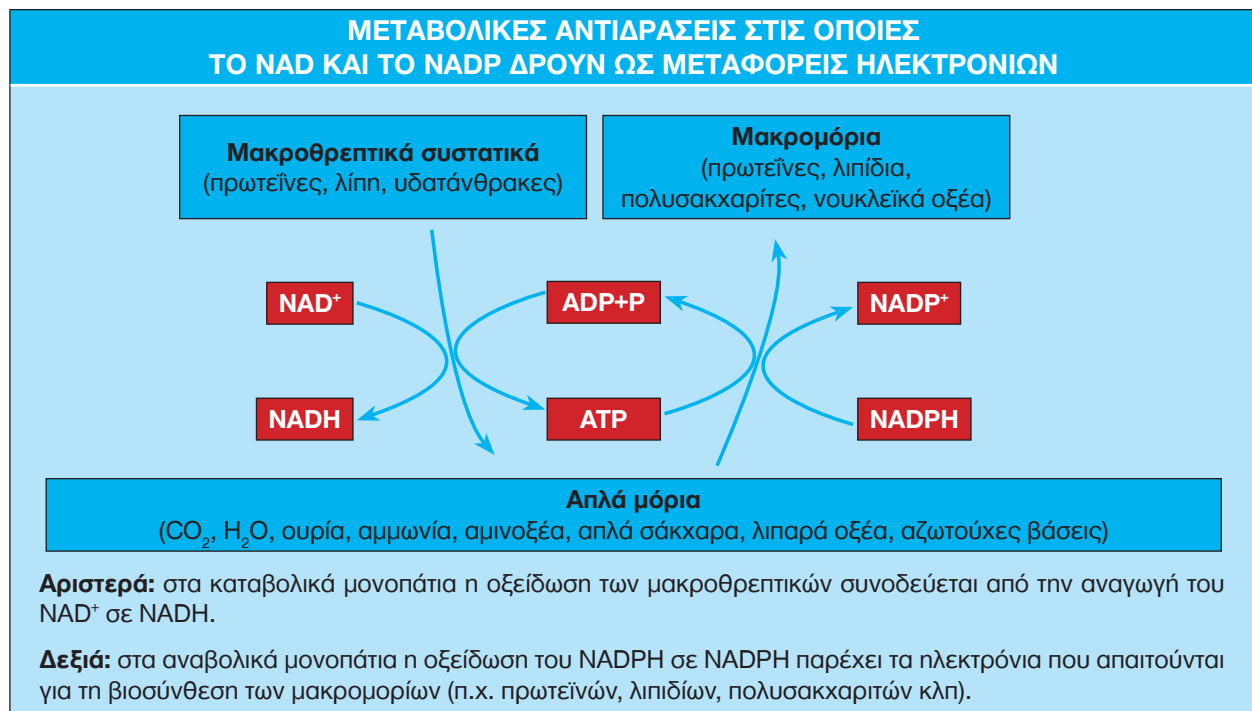
#### NAD ως υπόστρωμα ενζύμων που συμμετέχουν σε μη οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις

Το NAD αποτελεί υπόστρωμα ενζύμων που συμμετέχουν σε λειτουργίες όπως η ADP-ριβουσίωση (πολυμεράσες της πολύ ADP-ριβόζης (PARPs)), η εξαρτώμενη από το NAD αποακετυλίωση και η ενδοκυττάρια ομοιοστασία του ασβεστίου.

Οι λειτουργίες αυτές διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην διατήρηση της ακεραιότητας του γονιδιώματος, στον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης, στην μετάδοση του κυτταρικού σήματος, στην κυτταρική διαφοροποίηση και απόπτωση και στην ρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης<sup>(3,4)</sup>.

#### NAD ως συνδέτης

Το NAD έχει αναγνωριστεί προσφάτως ως ενδογενής αγωνιστής των πουρινεργικών υποδοχέων P2Y της κυτταρικής μεμβράνης. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών στα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα προκαλεί χημειοταξία, καθιστώντας το NAD, ως προφλεγμονώδη κυτταροκίνη<sup>(19,20)</sup>. Ο ακριβής μηχανισμός περιλαμβάνει την αρχική σύνδεση του NAD με τον υποδοχέα P2Y11 της επιφάνειας των κοκκιοκυττάρων και την ενεργοποίηση ενός ενδοκυττάρου σηματοδοτικού μονοπατιού που περιλαμβάνει την κυκλική ADP-ριβόζη και την αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων ασβεστίου, οδηγώντας τελικά στην παραγωγή υπεροξειδίου και τη χημειοταξία.



Εικόνα 5.4: Απλουστευμένη απεικόνιση των μεταβολικών αντιδράσεων στις οποίες το NAD και το NADP δρουν ως μεταφορείς ηλεκτρονίων.

## Υπολιπιδαιμική δράση Νικοτινικού οξέος

Το νικοτινικό οξύ αποτέλεσε το πρώτο υπολιπιδαιμικό φάρμακο που αναπτύχθηκε και χρησιμοποιείται από το 1955. Χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα, είτε ως μονοθεραπεία ή είτε σε συνδυασμό με ρητίνες δέσμευσης χολικών αλάτων (δεσμεύουν τα χολικά άλατα στο γαστρεντερικό σωλήνα με αποτέλεσμα την αύξηση της μετατροπής της χοληστερόλης σε χολικά οξέα και τη μείωση της ενδοκυττάρια συγκέντρωσης χοληστερόλης), με στατίνες (αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ενζύμου HMG-CoA αναγωγάσης και μειώνουν την ενδοκυττάρια σύνθεση χοληστερόλης), και με φιμπράτες (μειώνουν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και αυξάνουν την HDL χοληστερόλη)<sup>(21,22)</sup>.

Το νικοτινικό οξύ έχει πολλαπλές δράσεις στα λιπίδια του πλάσματος. Αναλυτικότερα:

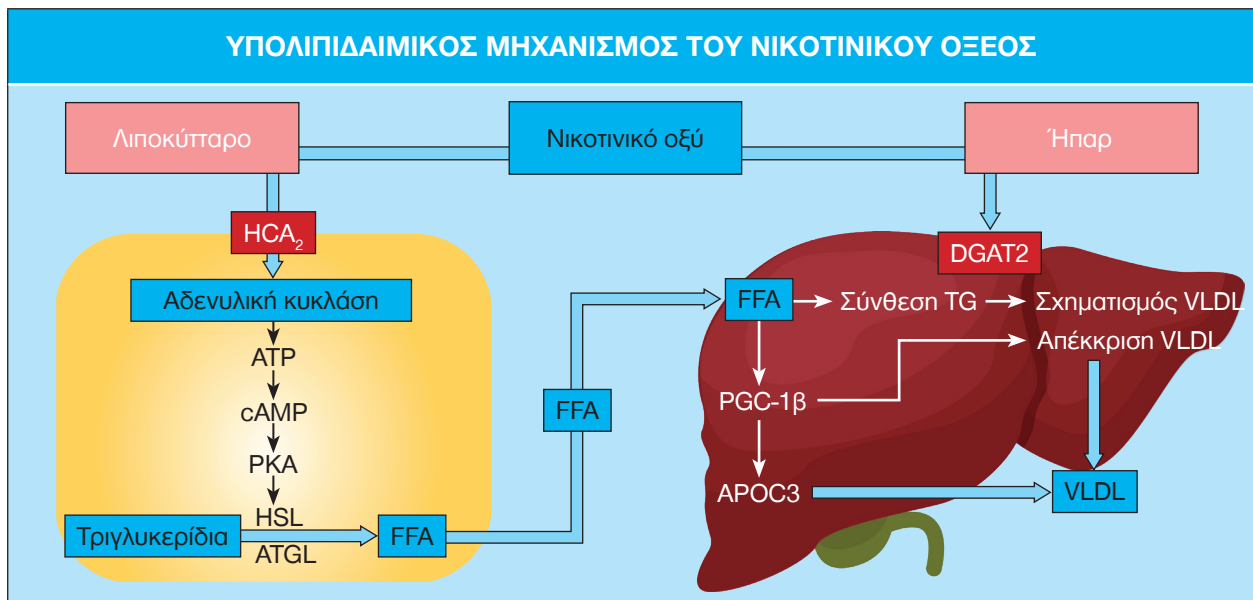
1. μειώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) κατά 5-25%,
2. μειώνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων κατά 20-50%,
3. μειώνει τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης - α (Lp (a)) κατά 20-30%,

4. αυξάνει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης κατά 15-35%.<sup>(23,24)</sup>

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το νικοτινικό οξύ μειώνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, της VLDL, της LDL και της λιποπρωτεΐνης - α (Lp (a)) δεν έχουν γίνει πλήρως κατανοητοί. Ο πιθανότερος μηχανισμός περιλαμβάνει την ανασταλτική επίδραση του νικοτινικού οξέος επί της σύνθεσης των τριγλυκεριδίων.

Το νικοτινικό οξύ προσδένεται και ενεργοποιεί τον υποδοχέα GPR109A (G protein receptor 109A ή υποδοχέας HCA<sub>2</sub>), ο οποίος εκφράζεται στην επιφάνεια λιποκυττάρων. Η πρόσδεση του νικοτινικού οξέος στον υποδοχέα GPR109A των λιποκυττάρων ενεργοποιεί ένα ενδοκυττάριο σηματοδοτικό μονοπάτι, τελικό αποτέλεσμα του οποίου είναι η αναστολή της λιπόλυσης. Η αντιλιπολυτική δράση του νικοτινικού οξέος προκαλεί δοσοεξαρτώμενη μείωση στο πλάσμα και στο ήπαρ των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Η μείωση της ηπατικής παροχής των ελεύθερων λιπαρών οξέων, προκαλεί μείωση της ηπατικής σύνθεσης τριγλυκεριδίων. Καθώς τα ηπατικά τριγλυκερίδια αποτελούν τον πυρήνα σύστασης των σωματιδίων VLDL (πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες), η μείωση τους συνεπάγεται μείωση της ηπατικής παραγωγής και έκκρισης της VLDL.

Η μειωμένη παροχή ελεύθερων λιπαρών οξέων στο



**Εικόνα 5.5: Προτεινόμενος υπολιπιδαιμικός μηχανισμός του Νικοτινικού Οξέος.** Η ενεργοποίηση του υποδοχέα νικοτινικού οξέος HCA<sub>2</sub> στα λιποκύτταρα προκαλεί αναστολή της αδενυλοκυκλάσης, μείωση του cAMP και της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA), και αναστολή της λιπόλυσης. Λόγω της αντιλιπολυτικής επίδρασης του νικοτινικού οξέος, προκαλείται μείωση των επιπέδων ελεύθερων λιπαρών οξέων του πλάσματος και της ηπατικής παροχής των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA). Η μειωμένη ηπατική παροχή των ελεύθερων λιπαρών οξέων του πλάσματος προκαλεί μείωση της ηπατικής σύνθεσης των τριγλυκεριδίων και της λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL). Η μειωμένη παροχή ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ καταστέλλει επίσης την ηπατική έκφραση του συνενεργοποιητή PPARγ-1b (PGC-1b) και της απολιποπρωτεΐνης C3 (APOC3), που με την σειρά της μειώνει την ηπατική παραγωγή και έκκριση της VLDL. Επιπροσθέτως της μειωμένης παροχής λιπαρών οξέων στο ήπαρ, το νικοτινικό οξύ αναστέλλει το ηπατικό ένζυμο ακυλοτρανσφεράση της διακυλογλυκερόλης 2 (DGAT2), που είναι απαραίτητο για την ηπατική σύνθεση των τριγλυκεριδίων.

ήπαρ καταστέλλει επίσης την ηπατική έκφραση του συνεργοποιητή PPAR $\gamma$ -1b (PGC-1b) και της απολιποπρωτεΐνης C3 (APOC3), που με την σειρά της μειώνει περαιτέρω την ηπατική παραγωγή και την ηπατική έκκριση της VLDL (**Εικόνα 5.5**).

Επιπροσθέτως της μειωμένης παροχής λιπαρών οξέων στο ήπαρ, το νικοτινικό οξύ αναστέλλει το ηπατικό ένζυμο ακυλοτρανσφεράση της διακυλογλυκερόλης 2 (DGAT2), που είναι απαραίτητο για την ηπατική σύνθεση των τριγλυκεριδίων, επιτείνοντας την ανασταλτική επίδραση επί της ηπατικής σύνθεσης της VLDL.

Η μείωση των επιπέδων των VLDL σωματιδίων συνεπάγεται και τη μείωση των επιπέδων και των LDL σωματιδίων, αφού τα τελευταία σωματίδια αποτελούν προϊόν μεταβολισμού των VLDL<sup>(25,26)</sup>.

Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα θέτουν υπό αμφισβήτηση τον παραπάνω μηχανισμό, καθώς η χορήγηση αγωνιστών του GPR109A ενώ μείωσε τα ελεύθερα λιπαρά οξέα του πλάσματος μέσω αναστολής της λιπόλυσης, δεν είχε κάποια άλλη επίδραση επί των λιπιδίων<sup>(27)</sup>.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο το νικοτινικό οξύ αυξάνει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης δεν είναι γνωστός. Ωστόσο, μελέτες έδειξαν ότι το νικοτινικό οξύ δεν αυξάνει την ηπατική σύνθεση της HDL ή της απολιποπρωτεΐνης A1 (ApoA-I), η οποία είναι το κύριο συστατικό των HDL σωματιδίων.

Αντίθετα το νικοτινικό οξύ φαίνεται ότι αναστέλλει τον καταβολισμό της HDL με πολλαπλούς μηχανισμούς. Πιο συγκεκριμένα:

1. Το νικοτινικό οξύ μειώνει το ρυθμό καταβολισμού της ApoA-I, μειώνοντας τη μεταφορά της στο ήπαρ. Τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης καθορίζονται από το ρυθμό του καταβολισμού της απολιποπρωτεΐνης A1 καθώς η αύξηση της ApoA-I ενισχύει το μηχανισμό της αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης, και επομένως αυξάνει τα επίπεδα HDL στο πλάσμα<sup>(30)</sup>.
2. Το νικοτινικό οξύ αυξάνει την έκφραση της πρωτεΐνης μεταφορέα ABCA1, στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων και διαμέσου της οποίας γίνεται η απαραίτητη για τη σύσταση και τη λειτουργία των HDL σωματιδίων μεταφορά της χοληστερόλης.

Η υπολιπιδαιμική δράση της νιασίνης αφορά στο νικοτινικό οξύ και όχι στο νικοτιναμίδιο, καθώς το τελευταίο δεν παρουσιάζει χημική συγγένεια πρόσδεσης με τους κυτταρικούς υποδοχείς που επάγουν την υπολιπιδαιμική δράση του νικοτινικού οξέος.

## Νιασίνη και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Νιασίνης

Οι διατροφικές επισημάνσεις των τροφίμων, και οι διατροφικές συστάσεις, που αφορούν στην νιασίνη, περιγράφονται ως mg ισοδύναμων νιασίνης (Niacin Equivalents-NE). Ο όρος «ισοδύναμο νιασίνης» χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη συμβολή στη διατροφική πρόσληψη όλων των επιμέρους μορφών νιασίνης, συμπεριλαμβανομένης της τρυπτοφάνης, η οποία θεωρείται ως εναλλακτική διατροφική πηγή νιασίνης, καθώς μπορεί να μετατραπεί στο ήπαρ σε NAD<sup>(3,5)</sup>.

$$\text{Ισοδύναμο Νιασίνης (mg)} = \text{mg Νικοτιναμίδιου} + \text{mg Νικοτινικού Οξέος} + \text{συμβολή από μετατροπή L-Τρυπτοφάνης σε NAD}$$

Η αποτελεσματικότητα της μετατροπής της τρυπτοφάνης σε NAD ποικίλλει σημαντικά από άτομο σε άτομο<sup>(3)</sup>. Η μετατροπή της τρυπτοφάνης σε NAD γίνεται στο μονοπάτι της κυνουρενίνης, με την δράση ενζύμων των οποίων η λειτουργία εξαρτάται από την παρουσία B6, B2 και σιδήρου. Μια μέση εκτίμηση του ποσοστού μετατροπής της τρυπτοφάνης σε NAD είναι μέσω της χρήσης του κλάσματος 1:60 (δηλ. 1 mg NAD από 60 mg τρυπτοφάνης). Ως εκ τούτου:

$$1 \text{ mg ισοδύναμου Νιασίνης (NE)} = 1 \text{ mg Νιασίνης} = 60 \text{mg Τρυπτοφάνης}$$

Για τον καθορισμό των διατροφικών συστάσεων της νιασίνης τόσο το FNB, όσο και η EFSA χρησιμοποίησε ως δείκτη διατροφικού status, τα επίπεδα των μεταβολιτών της νιασίνης των ούρων.

Η συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) της νιασίνης στις Η.Π.Α και τον Καναδά όπως αυτή έχει καθοριστεί από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) αναγράφεται στον **πίνακα 5.1**.

Στην Ευρωπαϊκή ένωση η EFSA έχει καθορίσει πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς (τιμή αναφοράς πληθυσμιακής πρόσληψης / Population Reference Intake / P.R. I.) για την νιασίνη<sup>(18)</sup> (**Πίνακας 5.2**). Η μονάδα μέτρησης που χρησιμοποιείται είναι τα mg ισοδύναμων νιασίνης (NE) / MJ (και mg ισοδύναμων νιασίνης (NE) / kcal), καταδεικνύοντας την αναγκαιότητα αναλογικής συσχέτισης της διατροφικής πρόσληψης νιασίνης με τις ενεργειακές απαιτήσεις του οργανισμού. Η αναλογική συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης νιασίνης με τις ενεργειακές απαιτήσεις παραμένει ίδια σε όλες τις ηλικίες (συμπεριλαμβανομένης της κύησης και της γαλουχίας), ως εκ τούτου και η πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς είναι η ίδια σε όλες τις επιμέρους πληθυσμιακές ομάδες.

## Διατροφικές πηγές Νιασίνης

Η νιασίνη ανευρίσκεται σε μια μεγάλη ποικιλία τροφών ζωικής και φυτικής προελεύσεως. Οι ζωικές προελεύσεως τροφές, όπως τα πουλερικά, το βοδινό και τα ψάρια παρέχουν περίπου 5-10 mg νιασίνης ανά μερίδα, πρωτίστως στις μεταβολικά δραστικές μορφές NAD και NADP<sup>(3)</sup>, ενώ οι φυτικής προελεύσεως τροφές, όπως τα καρύδια, τα όσπρια και οι σπόροι, παρέχουν περίπου 2-5 mg νιασίνη ανά μερίδα, κυρίως ως νικοτινικό οξύ.

Τα δημητριακά αποτελούν μια πλούσια πηγή νιασίνης, με χαμηλή ωστόσο βιολογική αξία, καθώς δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό με πολυσακχαρίτες και γλυκοπεπτίδια καθιστώντας βιοδιαθέσιμο μόνο το 30% αυτής<sup>(3,4)</sup>. Η νιασίνη που προστίθεται σε εμπλουτισμένα και λειτουργικά τρόφιμα είναι στην ελεύθερη μορφή της και ως εκ τούτου είναι εξαιρετικά βιοδιαθέσιμη<sup>(2)</sup>.

Όσον αφορά στην τρυπτοφάνη μια από τις πλουσιότερες διατροφικές πηγές της είναι η γαλοπούλα καθώς

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΝΙΑΣΙΝΗΣ (ΩΣ ΙΣΟΔΥΝΑΜΑ ΝΙΑΣΙΝΗΣ- NIACIN EQUIVALENTS (NE)**										
Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	19-30 έτη	31-50 έτη	51-70 έτη	>70 έτη
Άνδρες	2 mg*	4 mg*	6 mg	8 mg	12 mg	16 mg	16 mg	16 mg	16 mg	16 mg
Γυναίκες	2 mg*	4 mg*	6 mg	8 mg	12 mg	14 mg	14 mg	14 mg	14 mg	14 mg
Κύηση						18 mg	18 mg	18 mg		
Γαλουχία						17 mg	17 mg	17 mg		

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)-έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη

\*\* 1 mg ισοδύναμου Νιασίνης (NE) = 1 mg Νιασίνης = 60 mg Τρυπτοφάνης

Πηγή: Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.

Πίνακας 5.1: Συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη Νιασίνης σύμφωνα με το FNB.

ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΝΙΑΣΙΝΗΣ		
Ηλικία	Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς Νιασίνης (Population Reference Intake/ P.R.I.)*	
7-11 μήνες	1,6 mg /MJ NE (6,6 mg/1.000 kcal)	
1-3 έτη		
4-5έτη		
7-10 έτη		
11-14 έτη		
15-17 έτη		
>18έτη		Άνδρες
		Γυναίκες
Κύηση		
Γαλουχία		

\*Ως Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς ορίζεται το επίπεδο πρόσληψης ενός θρεπτικού συστατικού, το οποίο είναι επαρκές για το σύνολο σχεδόν (97,5%) του υγιούς πληθυσμού

1 mg ισοδύναμου Νιασίνης (NE) = 1 mg Νιασίνης = 60 mg Τρυπτοφάνης

Πηγή: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for niacin. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA Journal 2014;12(7):3759

Πίνακας 5.2: Πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς Νιασίνης σύμφωνα με την EFSA.



90 γραμμάρια στήθους αποδίδουν περίπου 180 mg τρυπτοφάνης (= 3 mg NAD).

Το νικοτιναμίδιο αποτελεί την μορφή της νιασίνης, η οποία ανευρίσκεται στα συμπληρώματα διατροφής, ενώ το νικοτινικό οξύ κυκλοφορεί ως φαρμακευτικό σκεύασμα (άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης) για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας.

## Ανεπάρκεια Νιασίνης

### Αιτιοπαθογένεια

Η ανεπάρκεια νιασίνης εμφανίζεται σε:

- 1. Μειωμένη διατροφική πρόσληψη νιασίνης ή τρυπτοφάνης ή μικροθρεπτικών συστατικών που μετατρέπουν την τρυπτοφάνη σε νιασίνη** (βιταμίνη B2, βιταμίνη B6 και σίδηρος).
- 2. Διαταραχή απορρόφησης της νιασίνης (π.χ. φλεγμονώδης νόσος εντέρου) ή της τρυπτοφάνης (νόσος Hartnup).** Η νόσος Hartnup αποτελεί σπάνιο γενετικό νόσημα στο οποίο διαταράσσεται η απορρόφηση των αμινοξέων (συμπεριλαμβανομένης της τρυπτοφάνης) από τον εντερικό αυλό.
- 3. Διαταραχή του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης** (καρκινοειδές σύνδρομο, λαμβάνοντας αγωγή με ισονιαζίδη και πυραζιναμίδη). Σε άτομα που πάσχουν από καρκινοειδές σύνδρομο η τρυπτοφάνη οξειδώνεται σε σεροτονίνη και δεν τρέπεται σε νιασίνη, με αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων της στον οργανισμό. Η ισονιαζίδη και η πυραζιναμίδη αποτελούν δομικά ανάλογα της νιασίνης και αναστέλλοντας την παραγωγή NAD από την τρυπτοφάνη, καθώς ανταγωνίζονται την κινουρενινάση (Kynureninase), ένα εξαρτώμενο από τη βιταμίνη B6 ένζυμο που απαιτείται για αυτή τη μετατροπή<sup>(2,15)</sup>.

### Κλινική εικόνα

Η βαριά και παρατεταμένη έλλειψη νιασίνης προκαλεί την εμφάνιση πελλάγρας. Η πελλάγρα χαρακτηρίζεται κλινικά από τα 3 ds: (Dermatitis, Diarrhea, Dementia) δηλαδή Δερματίτιδα, Διάρροια και Διανοητική έκπτωση. Ενίοτε στα παραπάνω προστίθεται και το στοιχείο του θανάτου (4ds: dermatitis, diarrhea, dementia, death), καθώς η πελλάγρα που δεν αντιμετωπίζεται με θεραπευτική χορήγηση νιασίνης είναι θανατηφόρος<sup>(2,3,4)</sup>. Οι δερματικές εκδηλώσεις της νόσου είναι χαρακτηριστικές και διαγνωστικά βοηθητικές και περιλαμβάνουν συμμετρικές, σαφώς αφοριζόμενες βλάβες (ερύθημα > πομφόλυγες > διαβρώσεις) που εντοπίζονται στις ηλιοεκτεθειμένες περιοχές (στο πρόσωπο, τις ραχιαίες επι-

φάνειες των άκρων χεριών, των βραχιόνων και του τραχήλου). Στην σύγχρονη εποχή η εμφάνιση πελλάγρας είναι εξαιρετικά σπάνια. Αφορά, σχεδόν αποκλειστικά υποσιτισμένα άτομα (άστεγοι, αλκοολικοί) οι οποίοι εμφανίζουν κλινική σημειολογία και από συνοδές ελλείψεις βιταμινών του συμπλέγματος Β.

### Θεραπεία

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά για την θεραπεία της πελλάγρας την λήψη 300 mg νικοτιναμίδιου ημερησίως, σε διηρημένες δόσεις, για 3-4 εβδομάδες σε συνδυασμό με ένα σύμπλοκο βιταμινών Β για τη ταυτόχρονη θεραπεία πιθανών συνυπαρχουσών ανεπαρκειών λοιπών βιταμινών Β<sup>(16)</sup>.

## Νιασίνη στην κλινική πράξη

### Θεραπεία υπερλιπιδαιμίας

Στις κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας, το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας και η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία συνιστούν σε ασθενείς που αδυνατούν να λάβουν στατίνες την λήψη:

- Είτε συμπληρωμάτων νικοτινικού οξέος παρατεταμένης αποδέσμευσης σε αρχική δόση 500 mg ημερησίως και σταδιακή αύξηση εντός 4-8 εβδομάδων στα 2.000 mg ημερησίως για 4 έως 8 εβδομάδες.
- Είτε συμπληρωμάτων νικοτινικού οξέος άμεσης αποδέσμευσης σε αρχική δόση 100 mg, τρεις φορές ημερησίως και σταδιακή αύξηση εντός 4-8 εβδομάδων στα 2.000 mg ημερησίως διαιρούμενα σε δύο ή τρεις δόσεις.

### Τροποποίηση κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου

Η νιασίνη εκτός της δράσης της ως νικοτινικό οξύ στην βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών, διαθέτει και άλλους έμμεσους μηχανισμούς στην πρόληψη της αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου. Πιο συγκεκριμένα η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης NAD αναστέλλει την παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου και την δραστηριότητα του NF-κΒ στα ενδοθηλιακά κύτταρα με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της οξειδωσης των LDL και την μειωμένη παραγωγή κυτταροκινών και μορίων προσκόλλησης που εμπλέκονται στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας<sup>(31,32)</sup>. Επίσης το 1-μεθυλνικοτιναμίδιο, το οποίο αποτελεί προϊόν μεταβολισμού του νικοτιναμίδιου, σύμφωνα με in vivo μελέτες διαθέτει αντιθρομβωτικές ιδιότητες μέσω της παραγωγής προστακυκλινών. Τέλος, ένας ακόμη μηχανισμός,

αφορά στην ενεργοποίηση ειδικών μεταγραφικών παραγόντων, οι οποίοι ονομάζονται PPARs (peroxisomal proliferative-activated receptors) και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αθηρογένεση.

Παρά το γεγονός όμως της ύπαρξης πλειοτροπικών μηχανισμών στην πρόληψη της αθηρογένεσης, οι μελέτες που αφορούσαν στην χορήγηση νικοτινικού οξέος δεν έδειξαν κάποια επίδραση στην μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου <sup>(17)</sup>. Ως εκ τούτου η χορήγηση του δεν συνιστάται στα πλαίσια πρωτογενούς ή δευτερογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου.

## Καρκίνος

Στη βιβλιογραφία, ανευρίσκεται πληθώρα αναφορών σχετικά με την συσχέτιση της ανεπάρκειας νιασίνης και της καρκινογένεσης. Η υπόθεση στηρίζεται στο γεγονός ότι η ανεπάρκεια νιασίνης προκαλεί μείωση των ενδοκυττάρων αποθηκών NAD και επηρεάζει τη λειτουργία των ενζύμων εκείνων που εμπλέκονται σε σημαντικές βιολογικές λειτουργίες, πέραν των οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων και του μεταβολισμού, όπως: η επιδιόρθωση της βλάβης του DNA και η διασφάλιση της ακεραιότητας του γονιδιώματος, η φυσιολογική κυτταρική σηματοδότηση, η φυσιολογική κυτταρική διαφοροποίηση και η απόπτωση <sup>(32-38)</sup>. Σε μελέτες σε ποντίκια η πρόσληψη υψηλών ποσοτήτων νικοτιναμιδίου και νικοτινικού οξέος σχετίστηκε με την αύξηση των επιπέδων NAD<sup>+</sup> και πολύ-ADP-Ριβόζης στα κύτταρα του μυελού των οστών (2,5 φορές και 1,5 φορά αντίστοιχα) και μείωση της πιθανότητας εμφάνισης λευχαιμίας κατόπιν χημειοθεραπείας <sup>(39)</sup>. Μία άλλη μεγάλη έρευνα ασθενών - μαρτύρων διερεύνησε τη συσχέτιση διαιτητικής πρόσληψης νιασίνης και άλλων αντιοξειδωτικών στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του στόματος, του φάρυγγα και του οισοφάγου. Τα στοιχεία συλλέχθηκαν από τον Ιανουάριο του 1992 έως το Νοέμβριο του 1997 στην Βόρεια Ιταλία και την Ελβετία και αφορούσαν τη διατροφική πρόσληψη 754 ασθενών με καρκίνο του στόματος, του φάρυγγα και του οισοφάγου και 1.775 υγιών ατόμων. Η έρευνα βρήκε ότι η αυξημένη διατροφική πρόσληψη νιασίνης, μαζί με άλλα αντιοξειδωτικά, σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του στόματος, του φάρυγγα και του οισοφάγου. Η αύξηση της διατροφικής πρόσληψης νιασίνης κατά 6,2 mg ημερησίως σχετίστηκε με μείωση περίπου 40% των περιπτώσεων καρκίνου του στόματος και του φάρυγγα, ενώ αύξηση κατά 5,2 mg, σχετίστηκε με παρόμοια μείωση στις περιπτώσεις καρκίνου του οισοφάγου <sup>(40,41)</sup>. Τέλος σε μια συγκεντρωτική ανάλυση δύο μεγάλων προοπτικών κλινικών μελετών στις Η.Π.Α (41.808 άνδρες / 72.308 γυναίκες για 26 χρόνια) η υψηλότερη διατροφική πρόσληψη νιασίνης σχετίστηκε με μείωση της πιθανότητας εμφάνισης ακανθοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος <sup>(42)</sup>.

## Σχιζοφρένεια

Με βάση το γεγονός, ότι η κλινική συμπτωματολογία της πελλάγρας εμφανίζει ομοιότητες με τις κλινικές εκδηλώσεις της σχιζοφρένειας, διεξήχθησαν τη δεκαετία του 1950 μελέτες που εξέτασαν την επίδραση της χορήγησης υψηλών δόσεων νιασίνης σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια <sup>(43,44)</sup>. Τα πιο σημαντικά οφέλη από την χορήγηση νιασίνης ήταν η μείωση των ψυχωτικών συμπτωμάτων και των υποτροπών της νόσου και αφορούσαν σε περιστατικά οξείας σχιζοφρένειας, εν αντιθέσει με πάσχοντες από χρόνια σχιζοφρένεια, στους οποίους η χορήγηση νιασίνης δεν είχε κλινικό όφελος.

Η προσέγγιση αυτή, της θεραπευτικής αντιμετώπισης ψυχιατρικών νοσημάτων με διόρθωση υποκείμενων μικροθρεπτικών ανεπαρειών ονομάστηκε «ορθομοριακή ψυχιατρική». Η ορθομοριακή ψυχιατρική προσέγγιση εγκαταλείφθηκε μέχρι το 2010, όταν και ορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές συνέστησαν την πιθανή επαναξιολόγηση της από την ιατρική κοινότητα <sup>(45,46)</sup>.

## HIV/AIDS

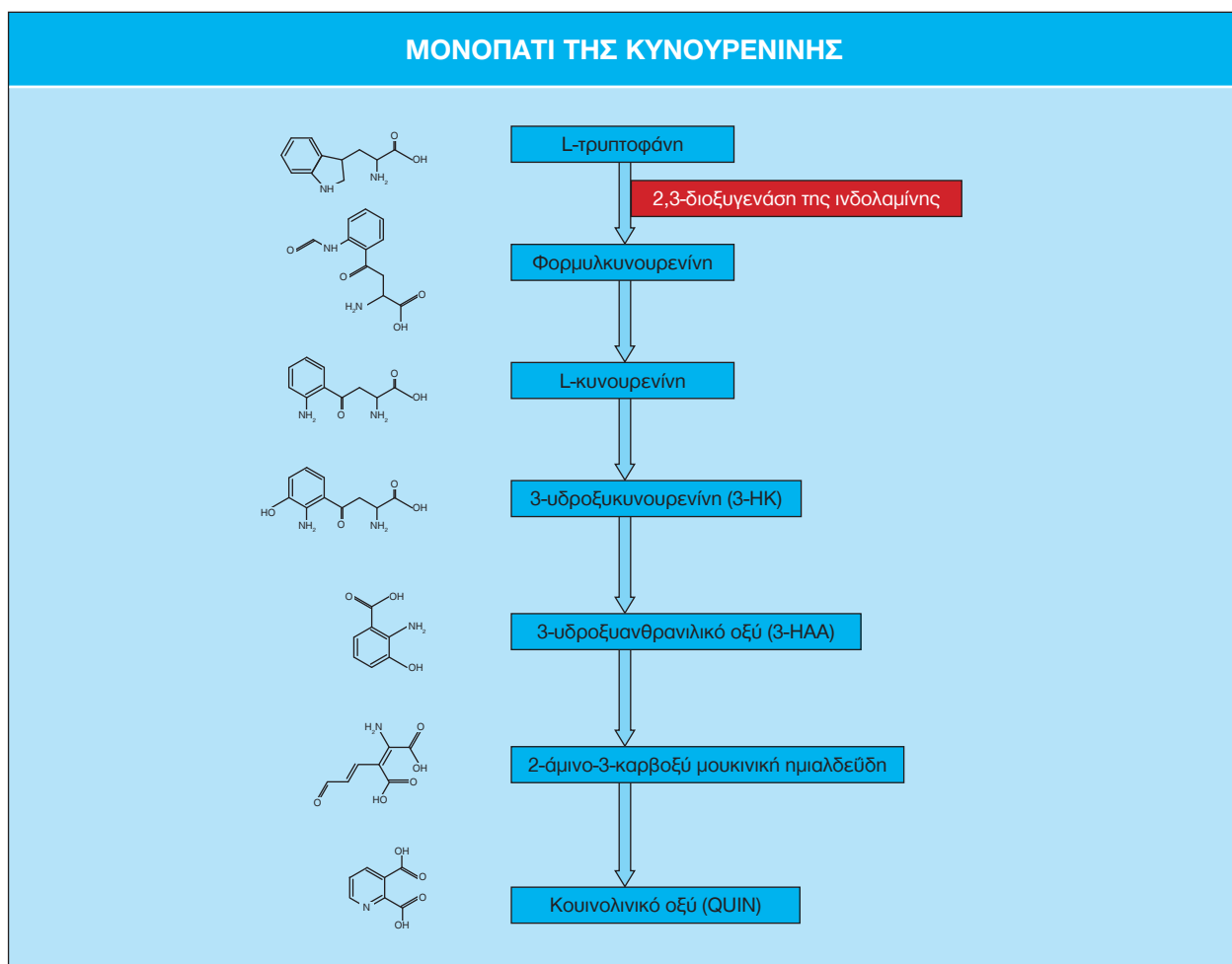
Σε πάσχοντες από HIV παρατηρείται αυξημένος καταβολισμός της τρυπτοφάνης μέσω του μονοπατιού της κυνουρενίνης. Η άμεση επίδραση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (όπως η IFN-γ και ο TNFα) και φλεγμονωδών μεσολαβητών (όπως η προσταγλανδίνη E2 (PGE2)) αυξάνει την δραστηριότητα του πρώτου ενζύμου του μονοπατιού της κυνουρενίνης, της 2,3-διοξυγενάσης της ινδολαμίνης (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) στους εξωηπατικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του ΚΝΣ (**Εικόνα 5.6**).

Ο αυξημένος καταβολισμός της τρυπτοφάνης, έχει συσχετιστεί με διαταραχή της λειτουργίας των Τ-λεμφοκυττάρων και ανοσοκαταστολή, κάτι που αποτελεί το κλινικό χαρακτηριστικό της λοίμωξης <sup>(55,56)</sup>.

Οι πιθανοί μηχανισμοί που προκαλούν την μείωση των επιπέδων της τρυπτοφάνης περιλαμβάνουν:

- Την αυξημένη ενεργοποίηση του ενζύμου ινδολαμίνης 2,3-διοξυγενάσης (IDO), το οποίο συμμετέχει στο πρώτο στάδιο του καταβολισμού της τρυπτοφάνης από το μονοπάτι της κυνουρενίνης. Η αυξημένη ενεργοποίηση του IDO, οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούσης IFN-γ, ως αποτέλεσμα της λοίμωξης <sup>(53)</sup>. Η αντιρετροϊκή θεραπεία αποκαθιστά εν μέρει την φυσιολογική δραστηριότητα της IDO <sup>(55)</sup>, μειώνοντας τον καταβολισμό της τρυπτοφάνης.
- Την, επαγόμενη από οξειδωτικό στρες σχετιζόμενο με τον HIV, εξάντληση νιασίνης (Oxidative Stress Induced Niacin Sink-OSINS). Πιο συγκεκριμένα, το οξειδωτικό στρες παρατηρείται στη λοίμωξη από

## ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΤΗΣ ΚΥΝΟΥΡΕΝΙΝΗΣ



**Εικόνα 5.6: Μονοπάτι της Κυνουρενίνης.** Το μονοπάτι της κυνουρενίνης αποτελεί το επικρατέστερο μεταβολικό μονοπάτι της τρυπτοφάνης, καθώς σε αυτό συμμετέχει το 90% και άνω της τρυπτοφάνης του οργανισμού. Διακρίνεται σε ηπατικό και εξωηπατικό, με το ηπατικό να περιλαμβάνει το σύνολο των μεταβολικών ενζύμων και να συμμετέχει στην αποδόμηση του άνω του 90% της τρυπτοφάνης που εισέρχεται στο μονοπάτι της κυνουρενίνης. Το εξωηπατικό μονοπάτι της κυνουρενίνης δεν περιλαμβάνει όλα τα ένζυμα της οδού και συνεισφέρει σε μικρότερο ποσοστό στην αποδόμηση της τρυπτοφάνης (5% -10%). Το ποσοστό αυτό όμως, αυξάνεται σημαντικά σε συνθήκες συστηματικής ή εντοπισμένης φλεγμονής, καθώς η άμεση επίδραση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (όπως η IFN-γ και ο TNFα) και φλεγμονωδών μεσολαβητών (όπως η προσταγλανδίνη E2 (PGE2)) αυξάνει την δραστηριότητα της 2,3-διοξυγενάσης της ινδολαμίνης (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) στους εξωηπατικούς ιστούς.

HIV, εξαντλεί τα ενδοκυττάρια αποθέματα νιασίνης / NAD<sup>+</sup>, λόγω της υπέρμετρης ενεργοποίησης των PARPs. Για την αναπλήρωση των χαμηλών ενδοκυττάρων επιπέδων NAD αυξάνεται ο καταβολισμός της τρυπτοφάνης, με αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων της <sup>(54)</sup>.

Παρά την σημαντική παθοφυσιολογική συσχέτιση της νιασίνης με την λειτουργία του ανοσοποιητικού σε πάσχοντες από HIV λοίμωξη, δεν έχουν διεξαχθεί μεγάλου μεγέθους μελέτες που να εξετάζουν την επίδραση της συμπληρωματικής λήψης νιασίνης στην πρόγνωση της λοίμωξης. Σε μία μικρή, μη ελεγχόμενη μελέτη, η θεραπεία σε τέσσερα οροθετικά άτομα με 1.000 έως 1.500 mg νικοτιναμίδιου ημερησίως για δύο μήνες είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων τρυπτοφάνης στο πλάσμα κατά 40% <sup>(57)</sup>.

### Σύνδρομο λιποδυστροφίας σχετιζόμενο με αντιρετροϊκή αγωγή

Ο ιός της ανθρώπινης επίκτητου ανοσοανεπάρκειας και η αντιρετροϊκή αγωγή αυτού προκαλούν ένα σύνδρομο χαρακτηριζόμενο από διαταραχή κατανομής του λίπους (κεντρική λιποϋπερτροφία και περιφερική λιποατροφία) και μεταβολικές, ορμονικές ή διατροφικές μεταβολές (μείωση HDL χοληστερόλης, αύξηση των τριγλυκεριδίων, της ολικής και LDL χοληστερόλης, αύξηση του κινδύνου αθηρωμάτωσης και στεφανιαίας νόσου, διαταραχές στο μεταβολισμό στις γλυκόζης). Σε μια μικρή κλινική μελέτη σε τέσσερις οροθετικούς ασθενείς με σύνδρομο λιποδυστροφίας σχετιζόμενο με αντιρετροϊκή αγωγή, η χορήγηση νικοτινικού οξέος παρατεταμένης αποδέσμευσης (500-1.500 mg) για δώδεκα

εβδομάδες, μείωσε την ολική χοληστερόλη, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και την έκφραση της ορμονοευαίσθητης λιπάσης (HSL) και ταυτόχρονα αύξησε την έκφραση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL). Όλα τα παραπάνω, υποδεικνύουν ότι η χορήγηση νικοτινικού οξέος μπορεί να αναστείλει την ανακατανομή του λίπους από την περιφέρεια στο σπλαγχνικό ιστό σε ασθενείς πάσχοντες από σύνδρομο λιποδυστροφίας σχετιζόμενο με αντιρετροϊκή αγωγή. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα χορήγησης νικοτινικού οξέος στην βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ σε πάσχοντες από HIV λοίμωξη, επιβεβαιώθηκε και από άλλες μελέτες <sup>(58-60)</sup>.

## Πομφολυγώδες πεμφιοειδές

Το πομφολυγώδες πεμφιοειδές αποτελεί την συχνότερη αυτοάνοση πομφολυγώδη δερματοπάθεια. Σε μια μικρή σειρά περιστατικών η χορήγηση νικοτιναμιδίου σε συνδυασμό με από του στόματος αντιβιοτικά, συνοδεύτηκε από κλινική ύφεση της νόσου. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Βρετανικής Εταιρείας Δερματολογίας η χορήγηση νικοτιναμιδίου με από του στόματος αντιβίωση συνιστάται σε πάσχοντες από εντοπισμένο και ήπιας έως μέτριας βαρύτητας πομφολυγώδες πεμφιοειδές <sup>(61)</sup>. Η χορήγηση του νικοτιναμιδίου συνιστάται να ξεκινάει από 500 mg ημερησίως και στη συνέχεια να αυξάνεται σταδιακά στα 1.500-2.500 mg ημερησίως. Η συνοδός χορήγηση αντιβιοτικών περιλαμβάνει τετρακυκλίνη (500 - 2.000 mg ημερησίως) ή δοξυκυκλίνη (200 - 300 mg ημερησίως) ή μινοκυκλίνη (100 - 200 mg ημερησίως). Μόλις η νόσος τεθεί σε ύφεση (όπως αυτό καθορίζεται από την διακοπή έκθυσης νέων βλαβών) συνιστάται η σταδιακή μείωση του νικοτιναμιδίου και της αντιβίωσης. Η μείωση πρέπει να γίνεται αργά (σε βάθος μηνών) για την αποφυγή υποτροπής της νόσου <sup>(61)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Νιασίνης

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όταν η νιασίνη προέρχεται από τροφές <sup>(2)</sup>. Αντιθέτως, οι υψηλές δόσεις τόσο του νικοτινικού οξέος όσο και του νικοτιναμιδίου μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και τα προφίλ τοξικότητας τους διαφέρουν σημαντικά.

### Νικοτινικό Οξύ

#### Ερυθρίαση (Flushing)

30 - 50 mg νικοτινικού οξέος και άνω προκαλούν την εμφάνιση ερυθρίασης (Flushing). Η ερυθρίαση χαρακτηρίζεται κλινικά από την εμφάνιση παροδικού ερυθρήματος, κυρίως στο πρόσωπο και δευτερευόντως στο άνω ημιμόριο του κορμού και στα άνω άκρα λόγω αγ-

γειοδιαστολής των μικρών αγγείων του χορίου. Συνοδά συμπτώματα περιλαμβάνουν αίσθημα καύσου και κνησμό, κεφαλαλγία, ζάλη ή/και μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ο μηχανισμός πρόκλησης της ερυθρίασης και των συνοδών συμπτωμάτων είναι ο ακόλουθος:

Πέραν της επιφάνειας των λιποκυττάρων, ο υποδοχέας GPR109A του νικοτινικού οξέος εκφράζεται και στην επιδερμίδα (κύτταρα Langerhans και κερατινοκύτταρα). Η πρόσδεση του νικοτινικού οξέος στον υποδοχέα GPR109A, οδηγεί σε αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ιόντων  $Ca^{+}$ , ενεργοποίηση της  $Ca^{+}$ -εξαρτώμενης φωσφολιπάσης A2 και παραγωγή αραχιδονικού οξέος. Το τελευταίο μεταβολίζεται, με τη δράση της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), περαιτέρω στην προσταγλαδίνη D2 (PGD2) και στην προσταγλαδίνη E2 (PGE2). Η συγκέντρωση των συγκεκριμένων προσταγλαδινών στον ορό μετά από φαρμακολογική πρόσληψη νικοτινικού οξέος μπορεί να αυξηθεί κατά εκατοντάδες φορές. Οι προσταγλαδίνες D2 και E2 ενεργοποιούν τους αντίστοιχους υποδοχείς, οι οποίοι προκαλούν με τη σειρά τους τη χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, αγγειοδιαστολή, αυξημένη αιματική ροή στα τριχοειδή του δέρματος και ερυθρίαση. Η μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας της ερυθρίασης μπορεί να επιτευχθεί:

- με τη λήψη του νικοτινικού οξέος με την τροφή,
- με τη λήψη αρχικά μικρής ποσότητας με σταδιακή αύξηση της δόσης
- και με την ταυτόχρονη λήψης ασπιρίνης ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (NSAIDS), ουσίες που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση-2 και επομένως αποτρέπουν το σχηματισμό των προσταγλαδινών PGD2 & PGE2. Η λήψη ασπιρίνης συστήνεται 30 λεπτά προ της λήψης του νικοτινικού οξέος <sup>(28,29)</sup>. Σε πολλές περιπτώσεις η χορήγηση ασπιρίνης μπορεί να διακοπεί μετά από λίγες ημέρες, καθόσον εμφανίζεται ταχυφυλαξία.

### Ερυθρίαση από χορήγηση νικοτινικού οξέος και σχιζοφρένεια

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ένα ποσοστό 24-90% των ασθενών που πάσχουν από σχιζοφρένεια δεν παρουσιάζουν ερυθρίαση και συνοδά συμπτώματα ή εμφανίζουν εξασθενημένη αντίδραση είτε μετά τη λήψη νικοτινικού οξέος από του στόματος είτε μετά τη έκθεση του δέρματος σε νιασίνη. Μειωμένη δερματική αντίδραση στη νιασίνη έχει παρατηρηθεί και σε μη-ψυχωτικούς συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σχιζοφρένεια, υποδηλώνοντας την ύπαρξη μιας γενετικής διαταραχής που εμπλέκεται στο μονοπάτι των προσταγλαδινών <sup>(47-51)</sup>. Έρευνα του Lien και των συνεργατών του <sup>(52)</sup>, σε 115 οικογένειες, οι οποίες περιείχαν τουλάχιστον δυο άτομα με σχιζοφρένεια, ανέδειξε την ύπαρξη μιας χρωμοσωμικής περιοχής στο 14q32.12 που επηρεάζει την ανταπόκριση των ασθενών αυτών στην έκθεση σε νια-

σίνη. Αρκετοί ερευνητές έχουν προτείνει τη χρήση του νικοτιναμιδίου ως διαγνωστικό εργαλείο για τη διερεύνηση της σχιζοφρένειας, αλλά και άλλων ψυχιατρικών και νευρολογικών διαταραχών <sup>(43)</sup>.

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε φαρμακολογικές δόσεις**

Όταν λαμβάνεται σε φαρμακολογικές δόσεις για τη θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας (1.000 έως 3.000 mg ημερησίως) το νικοτινικό οξύ, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες <sup>(2,4-6)</sup>. Αυτές περιλαμβάνουν σοβαρή υπόταση με κίνδυνο εμφάνισης λιποθυμικού επεισοδίου, κόπωση, αντίσταση στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμία, αύξηση του ουρικού οξέος, ναυτία, κοιλιακό άλγος και οίδημα ωχράς κηλίδας. Η αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος κυμαίνεται μεταξύ 5 και 25% και οφείλεται πιθανώς στο γεγονός ότι το νικοτινικό οξύ ανταγωνίζεται το ουρικό οξύ όσον αφορά τη νεφρική σωληνιακή απέκκριση.

Η παρατεταμένη χορήγηση υψηλών δόσεων νικοτινικού οξέος ενδέχεται να προκαλέσει ηπατική βλάβη με την εμφάνιση φαρμακευτικής ηπατίτιδας και οξείας ηπατικής ανεπάρκειας. Η ηπατοτοξικότητα είναι πιθανότερο να συμβεί με τη χρήση μορφών νικοτινικού οξέος παρατεταμένης απελευθέρωσης <sup>(5,7,8)</sup>. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι ο μηχανισμός πρόκλησης ηπατικής βλάβης είναι της αθροιστικής τοξικότητας, εν αντιθέσει με την ερυθρίαση, που εμφανίζεται οξέος, λόγω απότομης αύξησης των επιπέδων νικοτινικού οξέος του πλάσματος.

Για την παρακολούθηση της θεραπείας με νικοτινικό οξύ το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας και η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία συνιστούν σε όλους τους ασθενείς που πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία εργαστηριακό έλεγχο:

- των τρανσαμινασών,
- της γλυκόζης αίματος νηστείας ή της αιμοσφαιρίνης A1C,
- και των επιπέδων του ουρικού οξέος

Ο εργαστηριακός έλεγχος συνιστάται να γίνεται προ της έναρξης της θεραπείας, στην αύξηση της δόσης στα επίπεδα συντήρησης και εν συνεχεία κάθε έξι μήνες <sup>(9)</sup>.

Η θεραπεία συνιστάται να διακόπτεται όταν:

1. Τα επίπεδα των ηπατικών τρανσαμινασών αυξηθούν δύο ή τρεις φορές πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά.
2. Επί εμφάνισης επίμονης υπεργλυκαιμίας.
3. Επί εμφάνισης οξείας ουρικής αρθρίτιδας.
4. Επί εμφάνισης ανεξήγητου κοιλιακού άλγους.
5. Επί νεοεμφανιζόμενης κολπικής μαρμαρυγής.
6. Επί εμφάνισης σημαντικής απώλειας βάρους.
7. Επί εμφάνισης επίμονων και σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, όπως ερυθρίαση ή εξανθήματα.

#### **Νικοτιναμίδιο**

Το νικοτιναμίδιο δεν προκαλεί ερυθρίαση και έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το νικοτινικό οξύ. Για τον λόγο αυτό αποτελεί και την μορφή της νιασίνης που χρησιμοποιείται στα συμπληρώματα διατροφής. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την λήψη νικοτινικού οξέος εμφανίζονται σε πολύ υψηλές δόσεις (3.000 mg ημερησίως) <sup>(5)</sup> και περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και σημεία ηπατικής βλάβης με δόσεις νικοτιναμιδίου (>10.000 mg) <sup>(2)</sup>. Σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς έχουν περιγραφεί εμφάνιση διάρροιας και θρομβοπενίας σε μικρότερες δόσεις (500 - 1.500 mg ημερησίως) <sup>(10,11-13)</sup>.

#### **Αντενδείξεις**

##### **Νικοτινικό Οξύ**

Άτομα με γνωστή υπερευαισθησία. Υψηλές δόσεις αντενδείκνυνται σε άτομα με ενεργό πεπτικό έλκος και σε ηπατική δυσλειτουργία.

##### **Νικοτιναμίδιο**

Άτομα με γνωστή υπερευαισθησία. Υψηλές δόσεις (>500 mg) αντενδείκνυνται σε άτομα με ενεργό πεπτικό έλκος και ηπατική δυσλειτουργία.

#### **Προφυλάξεις**

##### **Νικοτινικό Οξύ**

Να χορηγείται με προσοχή σε υψηλές δόσεις σε άτομα με ιστορικό ηπατικής ή ηπατοχολικής νόσου, πεπτικού έλκους ή γαστρίτιδας, και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, νεφρική ανεπάρκεια και ουρική αρθρίτιδα.

##### **Νικοτιναμίδιο**

Να χορηγείται με προσοχή σε υψηλές δόσεις (> 3.000 mg, ημερησίως), καθώς πάνω από αυτό το επίπεδο αυξάνεται η πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε νεφροπαθείς να χορηγείται με προσοχή σε δόσεις >500 mg.

#### **Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία**

Η συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη νιασίνης (ως Ισοδύναμο Νιασίνης - NE) στην κύηση είναι 18 mg, και στην γαλουχία είναι 17 mg. Δεν έχει καθοριστεί ανώτερο ανεκτό επίπεδο πρόσληψης νικοτιναμιδίου και νικοτινικού οξέος για γυναίκες στην κύηση και την γαλουχία. Η χορήγηση υψηλότερων δόσεων νικοτιναμιδίου στην γαλουχία, ενδείκνυται κυρίως σε γυναίκες με πτωχό διατροφικό status, στα πλαίσια διόρθωσης διατροφικής ανεπάρκειας.

## Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

Η EFSA (European Food Safety Authority) έχει καθιερώσει Ανώτατο επίπεδο Ανεκτής Πρόσληψης (UL) τόσο για το νικοτινικό οξύ όσο και για το νικοτιναμίδιο <sup>(14)</sup>. Ως ανώτερο ανεκτό επίπεδο πρόσληψης ενός θρεπτικού συστατικού, ορίζεται το μέγιστο όριο της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης του συγκεκριμένου θρεπτικού συστατικού (από όλες τις πηγές, συμπεριλαμβανομένων των συμπληρωμάτων διατροφής) το οποίο εκτιμάται ότι είναι απίθανο να προκαλέσει κίνδυνο. Στην περίπτωση του νικοτινικού οξέος το Ανώτατο Επίπεδο Ανεκτής Πρόσληψης στον ενήλικα (=10 mg) καθορίστηκε με βάση το όριο των 30 mg που θεωρείται ότι προκαλεί ερυθρίαση.

## Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις του νικοτινικού οξέος και του νικοτιναμιδίου με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στους [πίνακες 5.4](#) και [5.5](#) αντίστοιχα.

Μια από τις πιο ενδιαφέρουσες έμμεσες αλληλεπιδράσεις για τον κλινικό είναι η αύξηση των διατροφικών απαιτήσεων νιασίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιφυματική αγωγή με ισονιαζίδη και πυραζιναμίδη. Η ισονιαζίδη και η πυραζιναμίδη είναι δομικά ανάλογα της νιασίνης και αναστέλλουν την παραγωγή NAD από την τρυπτοφάνη, καθώς ανταγωνίζονται την κινουρενινάση (Kynureninase), ένα εξαρτώμενο από τη βιταμίνη Β6 ένζυμο που απαιτείται για αυτή τη μετατροπή <sup>(2,15)</sup>. Στα άτομα αυτά συνιστάται η αύξηση της διατροφικής πρόσληψης νιασίνης, προκειμένου να αντρωπιστεί η μείωση του NAD που προέρχεται από την τρυπτοφάνη.

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΝΙΚΟΤΙΝΑΜΙΔΙΟΥ ΚΑΙ ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ			
Οργανισμός	Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Νικοτιναμιδίου		
EFSA (European Food Safety Authority)	<b>Ηλικία</b>	<b>mg ημερησίως</b>	
	<b>1-3 ετών</b>	150	
	<b>4-6 ετών</b>	220	
	<b>7-10 ετών</b>	350	
	<b>11-14 ετών</b>	500	
	<b>15-17 ετών</b>	700	
	<b>&gt;18 ετών</b>	900	
	<b>Κύηση</b>	Δεν έχει καθοριστεί ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης νικοτιναμιδίου στην κύηση και την γαλουχία λόγω ανεπαρκών στοιχείων	
	<b>Γαλουχία</b>		
	<b>Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Νικοτινικού Οξέος</b>		
	<b>Ηλικία</b>	<b>mg ημερησίως</b>	
	<b>1-3 ετών</b>	2	
	<b>4-6 ετών</b>	3	
	<b>7-10 ετών</b>	4	
	<b>11-14 ετών</b>	6	
<b>15-17 ετών</b>	8		
<b>18 ετών</b>	10		
<b>Κύηση</b>	Δεν έχει καθοριστεί ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης νικοτινικού οξέος στην κύηση και την γαλουχία λόγω ανεπαρκών στοιχείων		
<b>Γαλουχία</b>			

Πίνακας 5.3: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Νικοτιναμιδίου και Νικοτινικού Οξέος σύμφωνα με την EFSA.

<b>ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ</b>	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
<b>Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής</b> (στατίνες)	Επίταση της υπολιπιδαιμικής δράσης.
<b>Γεμφιβροζίλη</b>	Αυξημένη πιθανότητα ραβδομύλωσης σε ημερήσιες δόσεις νικοτινικού οξέος που υπερβαίνουν το 1 gr.
<b>Αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης</b> (ακαρβόζη, μιγλιτόλη)	Μείωση της αντιδιαβητικής δράσης ημερήσιες δόσεις νικοτινικού οξέος που υπερβαίνουν το 1,5 gr.
<b>Διγουανίδια</b> (μετφορμίνη)	
<b>Θειαζολιδινεδιόνες</b> (πιγλιταζόνη, ροσιγλιταζόνη)	
<b>Μεγλιτινίδες</b> (ρεπαγλινίδη)	
<b>Σουλφονουριές</b> (χλωροπροπαμίδη, γλιμεπιρίδη, γλιπιζίδη)	
<b>α- Αδρενεργικοί αποκλειστές</b> (δοξαζοσίνη, αλφουζοσίνη, ταμσουλοσίνη, τεραζοσίνη)	Ενίσχυση του υποτασικού αποτελέσματος σε ημερήσιες δόσεις νικοτινικού οξέος που υπερβαίνουν το 1 gr.
<b>Αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου</b>	
<b>Νιτρώδη</b>	
<b>Βαρφαρίνη</b>	Πιθανή ενίσχυση της αντιπηκτικής δράσης. Συνιστάται συχνότερη εργαστηριακή παρακολούθηση της πήξης με μέτρηση του INR.
<b>Κολεστιπόλη</b>	Μείωση της απορρόφησης του νικοτινικού οξέος (να χορηγούνται με διάστημα 4-6 ωρών).
<b>Χολεστυραμίνη</b>	Επίταση της υπολιπιδαιμικής δράση σε ημερήσιες δόσεις νικοτινικού οξέος που υπερβαίνουν το 1 gr.
<b>Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη</b>	Βελτίωση της ερυθρίασης.
<b>Ασπιρίνη</b>	
<b>Νικοτίνη</b> (διαδερμικό επίθεμα)	Πιθανή επίταση της ερυθρίασης.
<b>Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα</b>	
<b>Ρύζι κόκκινης μαγιάς</b>	Αυξημένη πιθανότητα ραβδομύλωσης σε ημερήσιες δόσεις νικοτινικού οξέος που υπερβαίνουν το 1 gr.
<b>Αλκοολούχα ποτά</b>	Επίταση της ερυθρίασης.
<b>Ζεστά ποτά και φαγητά</b>	

Πίνακας 5.4: Αλληλεπιδράσεις Νικοτινικού Οξέος.

<b>ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΝΙΚΟΤΙΝΑΜΙΔΙΟΥ</b>	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
<b>Καρβαμαζεπίνη</b>	Μείωση της νεφρικής κάθαρσης.

Πίνακας 5.5: Αλληλεπιδράσεις Νικοτιναμιδίου.

## Βιβλιογραφία

- Penberthy WT, Kirkland JB. Niacin. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*, 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012:293-306.
- Institute of Medicine. *Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington, DC: National Academy Press, 1998.
- Kirkland JB. Niacin. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 11th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 2014:331-40.
- Bourgeois C, Moss J. Niacin. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, White JD, eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*, 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2010:562-9.
- MacKay D, Hathcock J, Guarneri. Niacin: chemical forms, bioavailability, and health effects. *Nutr Rev* 2012;70:357-66.
- Minto C, Vecchio MG, Lamprecht M, Gregori D. Definition of a tolerable upper intake level of niacin: a systematic review and meta-analysis of the dose-dependent effects of nicotinamide and nicotinic acid supplementation. *Nutr Rev* 2017;75:471-90.
- McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med* 2004;164:697-705.
- Leung K, Quezada M, Chen Z, Kanel G, Kaplowitz N. Niacin-induced anicteric microvesicular steatotic acute liver failure. *Hepatol Commun* 2018;2:1293-8.
- Stone et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
- Minto C, Vecchio MG, Lamprecht M, Gregori D. Definition of a tolerable upper intake level of niacin: a systematic review and meta-analysis of the dose-dependent effects of nicotinamide and nicotinic acid supplementation. *Nutr Rev* 2017;75:471-90.
- Cheng SC, Young DO, Huang Y, Delmez JA, Coyne DW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of niacinamide for reduction of phosphorus in hemodialysis patients. *Xlin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1131-8.
- Shahbazian H, Mohtashami AZ, Ghorbani A, Abbaspour MR, Musavi SSB, Hayati F, Lashkarara GR. Oral nicotinamide reduces serum phosphorus, increases HDL, and induces thrombocytopenia in hemodialysis patients: a double-blind randomized clinical trial. *Nefrologia* 2011;31:58-65.
- Takahashi Y, Tanaka A, Nakamura T, Fukuwatari T, Shibata K, Shinada N, et al. Nicotinamide suppresses hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Kidney International* 2004;65:1099-110.
- Scientific Committee on Food and Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006. Tolerable Upper Intake Levels for vitamins and minerals. European Food Safety Authority, Parma, Italy. Available at: [www.efsa.eu](http://www.efsa.eu).
- Li R, Yu K, Wang Q, Wang L, Mao J, Qian J. Pellagra secondary to medication and alcoholism: A case report and review of the literature. *Nutrition in Clinical Practice* 2016;31:785-9.
- World Health Organization. Pellagra and its prevention and control in major emergencies.
- Stone et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
- Scientific Opinion on Dietary Reference Values for niacin. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. *EFSA Journal* 2014;12(7):3759.
- Moreschi I, Bruzzone S, Bodrato N, et al. NAADP+ is an agonist of the human P2Y11 purinergic receptor. *Cell Calcium*. 2008;43(4):344-355.
- Huang C, Hu J, Subedi KP, et al. Extracellular adenosine diphosphate ribose mobilizes intracellular Ca2+ via purinergic-dependent Ca2+ pathways in rat pulmonary artery smooth muscle cells. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(5):2043-2059.
- Carlson LA. Nicotinic acid and other therapies for raising high-density lipoprotein. *Current Opinions in Cardiology* 2006;21(4):336-344.
- Sharma M, Sharma DR, Singh V, Panwar RB, Hira HS, Mohan B, Kumar N, Sharma SK, Gupta R, Evaluation of efficacy and safety of fixed dose lovastatin and niacin ER combination in Asian Indian dyslipidemic patients: a multicentric study. *Vascular Health and Risk Management* 2006;2(1):87-93.
- Κεή Α, Λυμπερόπουλος Ε, Ελισάφ Μ. Νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη: Η αναβίωση του παλαιότερου υπολιπιδαιμικού φαρμάκου, Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης 2011;2(2):87-94.
- Guyton JR, Brown GB, Fazio S, Poliss A, Tomassini JE, Teshakovac AM, Lipid pattering efficacy and safety of exetimbe/simvastatin co administered with extended-release niacin in patients with type IIa or type IIb hyperlipidemia. *J of Am Coll. Of Cardiology* 2008;51:1564-72.
- The AIM-HIGH investigators, The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol: Baseline characteristics of study participants. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: impact on global Health outcomes (AIM-HIGH) trial. *Am Heart J* 2011;161(3):538-543.
- Kamanna VS, Kashyap ML, Mechanism of action of niacin. *Am J of Cardiol* 2008;101(8A):20B-26B.
- Lauring B, Taggart AK, Tata JR, et al. Niacin lipid efficacy is independent of both the niacin receptor GPR109A and free fatty acid suppression. *Sci Transl Med*. 2012;4(148):148ra115.
- Messamore E, Hoggman WF, Yao JK, Niacin sensitivity and the arachidonic acid pathway in schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2010;122(1-3):248-256.
- Vosper H, Review: Extended release niacin-laropiprant in patients with hypercholesterolemia or mixed dyslipidemias improves clinical parameters. *Clinical medicine insights:cardiology* 2011;5:85-101.
- Kamanna VS, Kashyap ML, Nicotinic acid (niacin) receptor agonists: will they be useful therapeutic agents? *Am J Cardiol* 2007;100(11A):S53-61.
- Use of Niacin for Primary or Secondary Prevention of Cardiovascular or Cerebrovascular Events. *Am Fam Physician*. 2018 Apr 1;97(7):436-437.
- Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Genomic instability—an evolving hallmark of cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11(3):220-228.
- Kirkland JB. Niacin requirements for genomic stability. *Mutat Res*. 2012;733(1-2):14-20.
- Burkle A. Poly (ADP-ribose). The most elaborate metabolite of NAD+. *FEBS J*. 2005;272(18):4576-4589.
- Jacobson EL, Shieh WM, Huang AC. Mapping the role of NAD metabolism in prevention and treatment of carcinogenesis. *Mol Cell Biochem*. 1999;193(1-2):69-74.
- Spronck JC, Nickerson JL, Kirkland JB. Niacin deficiency alters p53 expression and impairs etoposide-induced cell cycle arrest and apoptosis



- in rat bone marrow cells. *Nutr Cancer*. 2007;57(1):88-99.
37. Spronck JC, Kirkland JB. Niacin deficiency increases spontaneous and etoposide-induced chromosomal instability in rat bone marrow cells in vivo. *Mutat Res*. 2002;508(1-2):83-97.
  38. Kostecki LM, Thomas M, Linford G, et al. Niacin deficiency delays DNA excision repair and increases spontaneous and nitrosourea-induced chromosomal instability in rat bone marrow. *Mutat Res*. 2007;625(1-2):50-61.
  39. Boyonoski AC, Spronck JC, Jacobs RM, Shah GM, Poirier GG, Kirkland JB. Pharmacological intakes of niacin increase bone marrow poly (ADP-ribose) and the latency of ethylnitrosourea-induced carcinogenesis in rats. *J Nutr*. 2002;132(1):115-120.
  40. Negri E, Franceschi S, Bosetti C, et al. Selected micronutrients and oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer*. 2000; 86(1):122-127.
  41. Franceschi S, Bidoli E, Negri E, et al. Role of macronutrients, vitamins and minerals in the aetiology of squamous-cell carcinoma of the oesophagus. *Int J Cancer*. 2000;86(5):626-631.
  42. Park SM, Li T, Wu S, et al. Niacin intake and risk of skin cancer in US women and men. *Int J Cancer*. 2017;140(9):2023-2031.
  43. Hoffer LJ. Vitamin therapy in schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2008;45(1):3-10.
  44. Pauling L. Orthomolecular psychiatry. Varying the concentrations of substances normally present in the human body may control mental disease. *Science*. 1968;160(3825):265-271.
  45. Seybolt SE. Is it time to reassess alpha lipoic acid and niacinamide therapy in schizophrenia? *Med Hypotheses*. 2010;75(6):572-575.
  46. Zell M, Grundmann O. An orthomolecular approach to the prevention and treatment of psychiatric disorders. *Adv Mind Body Med*. 2012;26(2):14-28.
  47. Yao JK, Dougherty GG, Jr., Gautier CH, et al. Prevalence and specificity of the abnormal niacin response: a potential endophenotype marker in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2016;42(2):369-376.
  48. Sun L, Yang X, Jiang J, et al. Identification of the niacin-blunted subgroup of schizophrenia patients from mood disorders and healthy individuals in Chinese population. *Schizophr Bull*. 2017; doi: 10.1093/schbul/sbx150.
  49. Messamore E. Niacin subsensitivity is associated with functional impairment in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012;137(1-3):180-184.
  50. Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998;30(3):193-208.
  51. Messamore E. The niacin response biomarker as a schizophrenia endophenotype: A status update. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2017; pii: S0952-3278(16)30249-6.
  52. Yin-Ju Lien, et al. Genome-wide Quantitative Linkage Scan of Niacin Skin Flush Response in Families with Schizophrenia.
  53. Murray MF. Tryptophan depletion and HIV infection: a metabolic link to pathogenesis. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(10):644-652.
  54. Taylor EW. The oxidative stress-induced niacin sink (OSINS) model for HIV pathogenesis. *Toxicology*. 2010;278(1):124-130.
  55. Favre D, Mold J, Hunt PW, et al. Tryptophan catabolism by indoleamine 2,3-dioxygenase 1 alters the balance of TH17 to regulatory T cells in HIV disease. *Sci Transl Med*. 2010;2(32):32ra36.
  56. Jenabian MA, Patel M, Kema I, et al. Distinct tryptophan catabolism and Th17/Treg balance in HIV progressors and elite controllers. *PLoS One*. 2013;8(10):e78146.
  57. Murray MF, Langan M, MacGregor RR. Increased plasma tryptophan in HIV-infected patients treated with pharmacologic doses of nicotinamide. *Nutrition*. 2001;17(7-8):654-656.
  58. Dubé PM, Wu WJ, Aberg AJ, Deeg AM, Alston-Smith LB, McGovern EM, Lee D, Shriver LS, Martinez IA, Greenwald M, Stein HJ, AIDS Clinical Trials Group A5148 study team, *Antivir Ther* 2006;11(8):1081-1089.
  59. Souza AS, Chow CD, Walsh JE, Shippey F, Pilot Study on the safety and tolerability of extended release niacin for HIV-infected patients with hypertriglyceridemia, *Hawai Medical Journal* 2010;69:122-125.
  60. Chow CD, Stein HJ, Seto BT, Mitchell C, Sriratanavitiyakul N, Grandinetti A, Gerschenson M, Shiramizu B, Souza S, Shukuma C, Short-term effects of 99 extended-release niacin on endothelial function in HIV-infected patients on stable antiretroviral therapy, *AIDS* 2010;24(7):1019-1023.
  61. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *British Journal of Dermatology* 2002; 147: 214–221.

## 6. Βιταμίνη B5 (Παντοθενικό οξύ)

### Εισαγωγή

Η βιταμίνη B5 ανήκει στο σύμπλεγμα των βιταμινών B και αποτελεί την πέμπτη στην σειρά βιταμίνη του συμπλέγματος αυτού. Η εναλλακτική ονομασία της B5 είναι παντοθενικό οξύ, αντανακλώντας την παρουσία της βιταμίνης σχεδόν στο σύνολο των τροφών (πάντοθεν = παντού).

Ένα μικρότερο ποσοστό παντοθενικού οξέος, το οποίο δεν έχει καθοριστεί επακριβώς, συντίθεται από τα βακτήρια της εντερικής χλωρίδας. Η κύρια μεταβολική λειτουργία του παντοθενικού οξέος είναι η σύνθεση του συνενζύμου A (CoA) <sup>(1,2)</sup>. Το συνένζυμο A κατέχει εξέχοντα ρόλο στην διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης, καθώς αποτελεί αναγκαίο συμπράγοντα στο 4% του συνόλου των ενζύμων των θηλαστικών.

Χημικά συνίσταται από ένα μόριο β-αλανίνης και ένα μόριο παντοϊκού οξέος (Εικόνα 6.1).



Εικόνα 6.1: Χημική δομή Παντοθενικού οξέος.

### Μεταβολισμός Παντοθενικού οξέος

#### Απορρόφηση Παντοθενικού οξέος

Περίπου το 85% παντοθενικού οξέος της διατροφής είναι σε μορφή CoA ή φωσφοπαντεθεινης <sup>(2,4)</sup>, ενώ το υπόλοιπο είναι σε μορφή ελεύθερου παντοθενικού οξέος. Το CoA και η φωσφοπαντεθεινή με την δράση πεπτικών ενζύμων (νουκλεοσιδάσες, φωσφορυλάσες και πεπτιδάσες) τρέπονται σε παντοθενικό οξύ, το οποίο απορροφάται με ενεργητική μεταφορά από τα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου της νήσιδας και εισέρχεται στην κυκλοφορία. Η ενεργητική μεταφορά στα εντεροκύτταρα δεν επηρεάζεται από την συνολική λαμβανόμενη δόση.

Το ποσοστό παντοθενικού οξέος, το οποίο συντίθεται από τα βακτήρια της εντερικής χλωρίδας, δεν έχει καθοριστεί επακριβώς. Επιπροσθέτως, δεν έχει αποσαφηνιστεί εάν το παντοθενικό οξύ που συντίθεται στο κόλον

απορροφάται και εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία, συμβάλλοντας στον καθορισμό του συνολικού διατροφικού status <sup>(9)</sup>.

### Συστηματική κυκλοφορία και ιστική κατανομή Παντοθενικού οξέος

Στην συστηματική κυκλοφορία, τα ερυθρά αιμοσφαίρια αποτελούν τους μεταφορείς του παντοθενικού οξέος σε όλους τους ιστούς <sup>(4)</sup>. Η πλειονότητα του παντοθενικού οξέος στους ιστούς ανευρίσκεται ως CoA και σε μικρότερες ποσότητες ως ελεύθερο παντοθενικό οξύ <sup>(1,4)</sup>.

Ο μεταβολισμός του παντοθενικού οξέος απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 6.2**.

### Βιολογικός ρόλος Παντοθενικού οξέος

Η κύρια μεταβολική λειτουργία του παντοθενικού οξέος είναι η σύνθεση του συνενζύμου A (CoA) (Εικόνα 6.3 και Εικόνα 6.4) <sup>(1,2)</sup>.

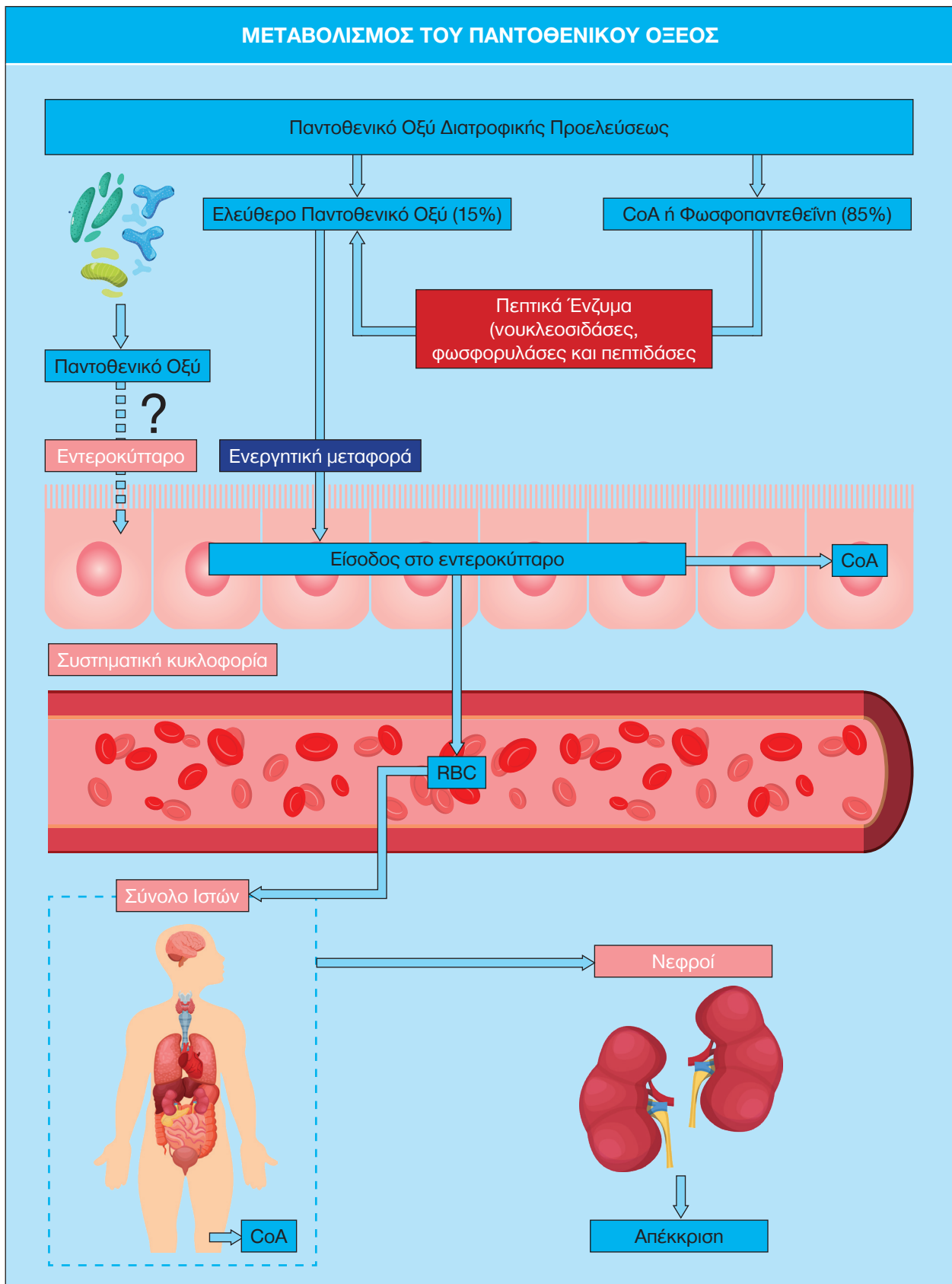
#### Συνένζυμο A (CoA)

Το συνένζυμο A κατέχει εξέχοντα ρόλο στην διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης, καθώς αποτελεί αναγκαίο συμπράγοντα στο 4% του συνόλου των ενζύμων των θηλαστικών. Αντιδρώντας με ακυλομάδες, δημιουργεί θειοεστερικά παράγωγα, όπως το ακετυλο-CoA, το ηλεκτρυλο-CoA, το μπλονυλο-CoA και το 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο (HMG)-CoA.

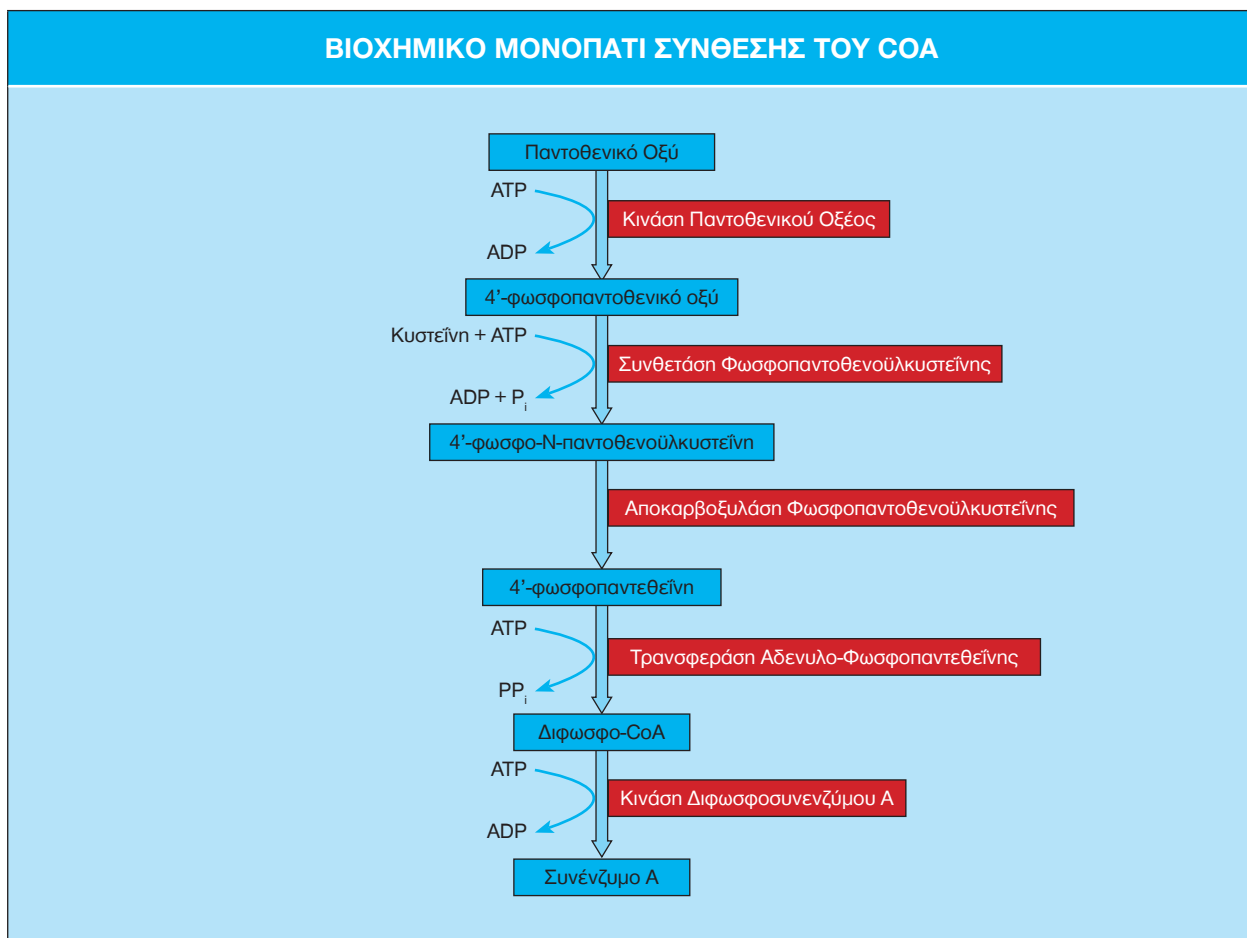
Το συνένζυμο A και τα ακυλικά του παράγωγα εμπλέκονται στις αντιδράσεις παραγωγής ενέργειας από τον καταβολισμό του λίπους, των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών της διατροφής. Επιπλέον, το συνένζυμο A με την μορφή ακετυλο-CoA και ηλεκτρυλο-CoA εμπλέκεται στον κύκλο του κιτρικού οξέος, στην σύνθεση των απαραίτητων λιπαρών οξέων, της χοληστερόλης, των στεροειδών ορμονών, των βιταμινών A και D, του νευροδι-αβιβαστή ακετυλοχολίνη και στο μονοπάτι β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων. Τα παράγωγα του συνενζύμου A απαιτούνται επίσης για την σύνθεση της μελατονίνης και της αίμης καθώς και για τον ηπατικό μεταβολισμό φαρμάκων και τοξινών <sup>(3,4)</sup>.

#### Συνένζυμο A (CoA) και ακετυλίωση πρωτεϊνών

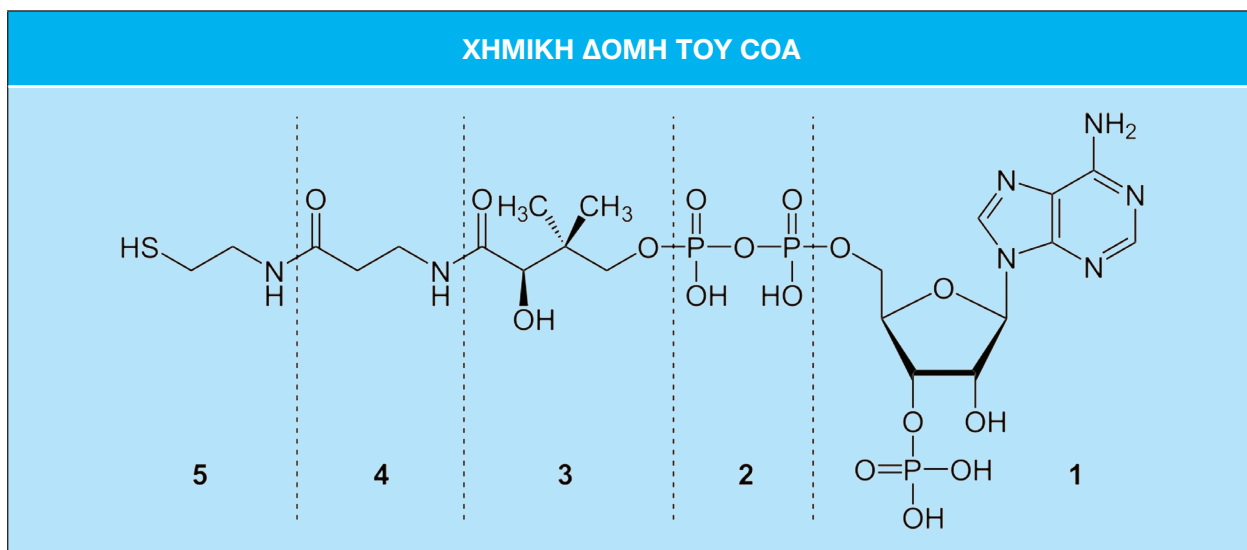
Μια εξόχως σημαντική βιολογική λειτουργία του συνενζύμου A είναι η συμμετοχή του στην ακετυλίωση των πρωτεϊνών. Η ακετυλίωση καταλύεται από τις ακετυλο-τρανσφεράσες, οι οποίες μεταφέρουν μια ακετυλομάδα από το ακετυλο-CoA στην ε-αμινομάδα της λυσίνης ή στην γουανιδιομάδα της αργινίνης της πρωτεΐνης στόχου (Εικόνα 6.5).



Εικόνα 6.2: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού του Παντοθενικού οξέος.



**Εικόνα 6.3: Βιοχημικό μονοπάτι σύνθεσης του CoA.** Η κινάση του παντοθενικού οξέος II (PANKII) καταλύει το αρχικό στάδιο της φωσφορυλίωσης του παντοθενικού οξέος σε 4'-φωσφοπαντοθενικό οξύ. Το συνένζυμο A και τα παράγωγά του αναστέλλουν τη σύνθεση του 4'-φωσφοπαντοθενικού οξέος, αλλά η αναστολή μπορεί να αντιστραφεί από την καρνιτίνη, που απαιτείται για τη μεταφορά των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια. Οι επακόλουθες αντιδράσεις σε αυτό το βιοσυνθετικό μονοπάτι περιλαμβάνουν την σύνθεση της 4'-φωφο-N-παντοθενούλκυστεϊνης, της 4'-φωσφοπαντεθείνης, του 4'-διφωφο-CoA καθώς και την ανακύκλωση του συνενζύμου A σε 4'-φωσφοπαντεθείν.



**Εικόνα 6.4: Χημική δομή του CoA.** 1: 3-φωσφαδενοσίνη, 2: Διφωσφορικό, ανυδρίτης οργανοφωσφορικού, 3 & 4: Παντοθενικό οξύ, 5: Κυστεαμίν.

Η ακετυλίωση των πρωτεϊνών αποτελεί μια βασική μετα-μεταφραστική τροποποίηση, η οποία μεταβάλλει το συνολικό φορτίο των πρωτεϊνών, τροποποιώντας την τρισδιάστατη δομή τους και, ενδεχομένως, την λειτουργία τους. Για παράδειγμα, η ακετυλίωση ρυθμίζει την δραστηριότητα των πεπτιδικών ορμονών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που παράγονται από την υπόφυση. Επιπροσθέτως, η ακετυλίωση των πρωτεϊνών αποτελεί μια βασική μετα-μεταφραστική τροποποίηση με σηματοδοτικό χαρακτήρα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ακετυλίωση των ιστονών, η οποία οδηγεί στην διάσπαση των δεσμών ανάμεσα στο DNA και τις ιστόνες και στο ξεδίπλωμα της χρωματίνης, διαδραματίζοντας ρόλο κλειδί στην μεταγραφή των γονιδίων (Εικόνα 6.6). Η ακετυλίωση των πρωτεϊνών δεν περιορίζεται μόνο στις ιστόνες, αλλά περιλαμβάνει ένα μεγάλο εύρος μεταγραφικών παραγόντων και ρυθμιστικών πρωτεϊνών (π.χ. NF-κΒ και p53) <sup>(3,4)</sup>.

### Συνένζυμο Α (CoA) και φωσφοπαντεθεινυλίωση

Η μεταφορά του 4-φωσφοπαντεθεινυλίου από το συνένζυμο Α σε ένα διατηρημένο υπόλειμμα σερίνης ενός φορέα συγκεκριμένων ενζύμων ονομάζεται φωσφοπαντεθεινυλίωση. Η φωσφοπαντεθεινυλίωση καταλύεται από μια μοναδική φωσφοπαντεθεινυλο-τρανσφεράση και είναι απαραίτητη για την μετατροπή των αποενζύμων σε πλήρως ενεργά ολοένζυμα <sup>(19)</sup>. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν:

- Η φωσφοπαντεθεινυλίωση της ακυλο-φέρουσας πρωτεΐνης (Acyl-Carrier Protein, ACP), η οποία αποτελεί μέρος του συμπλέγματος της συνθεσίας των λιπαρών οξέων, συμβάλλοντας στην σύνθεση των λιπαρών οξέων <sup>(2)</sup>.
- Η φωσφοπαντεθεινυλίωση της 10-φορμυλο-τετραϋδροφολικής δεϋδρογενάσης που μετατρέπει το 10-φορμυλο-τετραϋδροφολικό σε τετραϋδροφολικό, έναν σημαντικό συμπαράγοντα στον μεταβολισμό των αμινοξέων και των νουκλεϊκών οξέων.

## Παντοθενικό Οξύ και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Παντοθενικού Οξέος

Δεν έχει καθοριστεί συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη για το παντοθενικό οξύ, λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων για τον καταρχήν καθορισμό της EAR (μέσης εκτιμώμενης απαίτησης). Η μέση εκτιμώμενη απαίτηση (ή μέση απαίτηση) του εκάστοτε θρεπτικού συστατικού είναι η τιμή πρόσληψης που καλύπτει τις ανάγκες του 50% των ατόμων μίας συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας και φύλου. Ως εκ τούτου, τόσο στην Ευρωπαϊκή Ένωση (EFSA) όσο και στις Η.Π.Α. (Επιτρο-

πή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB)) έχουν καθοριστεί επίπεδα επαρκούς πρόσληψης (Adequate Intake-AI) για το παντοθενικό οξύ. Η επαρκής πρόσληψη θρεπτικού συστατικού είναι η έμμεσα εκτιμώμενη πρόσληψη που θεωρείται επαρκής για μια συγκεκριμένη ομάδα υγιών ατόμων.

Τα επίπεδα επαρκούς πρόσληψης του παντοθενικού οξέος καθορίστηκαν με βάση στοιχεία από σύγχρονες μικτές δίαιτες, τα οποία υποδηλώνουν επαρκή πρόσληψη, εφόσον δεν εμφανίζονται κλινικά σημεία ανεπάρκειας.

Τα επίπεδα επαρκούς πρόσληψης (AI) του παντοθενικού οξέος στις ΗΠΑ, όπως αυτά καθιερώθηκαν το 1998, αναγράφονται στον [πίνακα 6.1](#).

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, τα επίπεδα επαρκούς πρόσληψης (AI) του παντοθενικού οξέος, όπως αυτά καθιερώθηκαν από την EFSA, αναγράφονται στον [πίνακα 6.2](#).

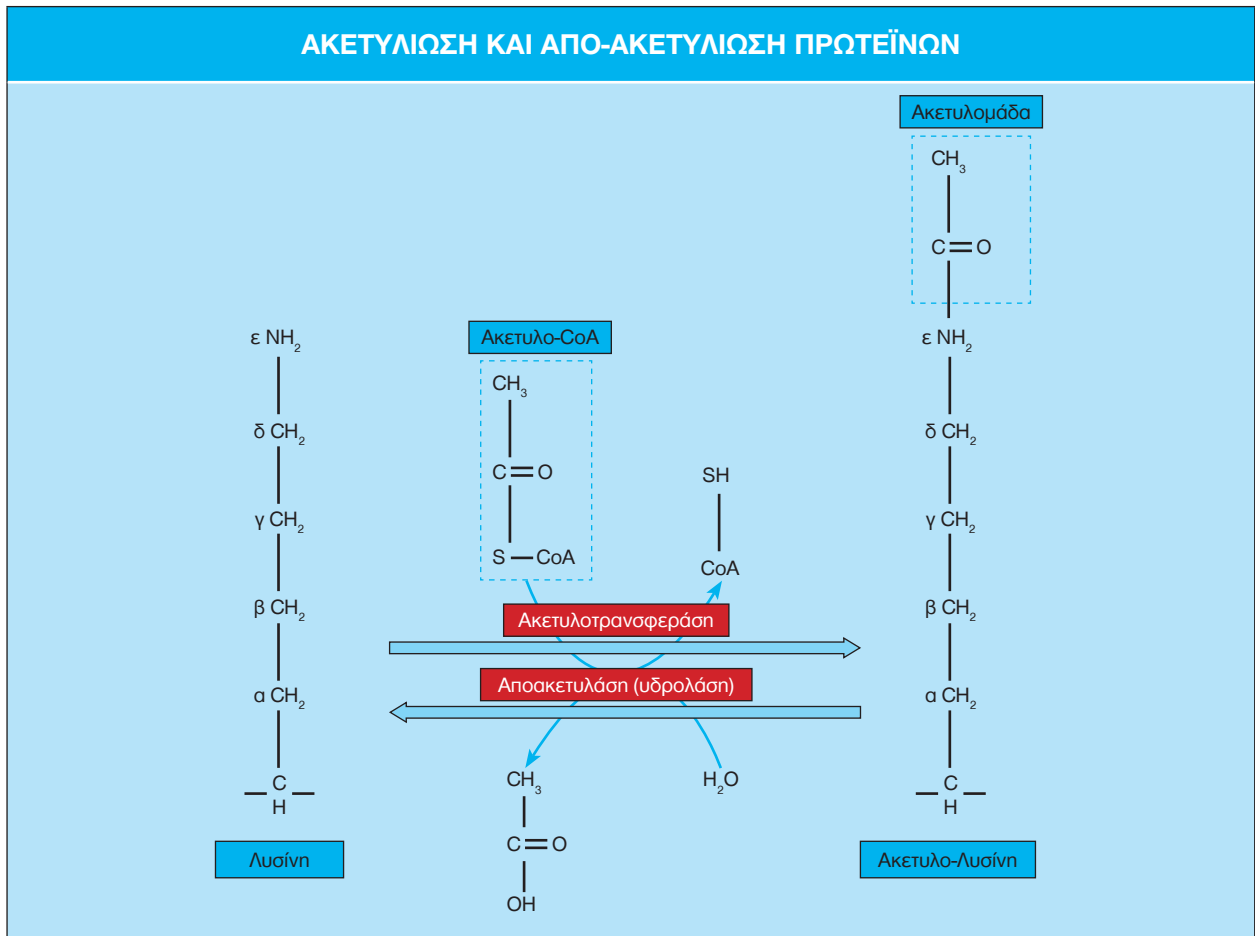
### Διατροφικές πηγές Παντοθενικού Οξέος

Σχεδόν όλες οι φυτικές και ζωικής προελεύσεως τροφές περιέχουν παντοθενικό οξύ σε ποικίλες ποσότητες. Ορισμένες από τις πλουσιότερες διατροφικές πηγές είναι το βόειο κρέας, το κοτόπουλο, τα δημητριακά ολικής αλέσεως, το αβοκάντο και τα μανιτάρια <sup>(4)</sup>. Παρά την ανεύρεση του παντοθενικού οξέος σε πληθώρα τροφών, μόνο το 50% περίπου της συνολικής περιεκτικότητας που λαμβάνεται από την διατροφή απορροφάται και εισέρχεται στην κυκλοφορία.

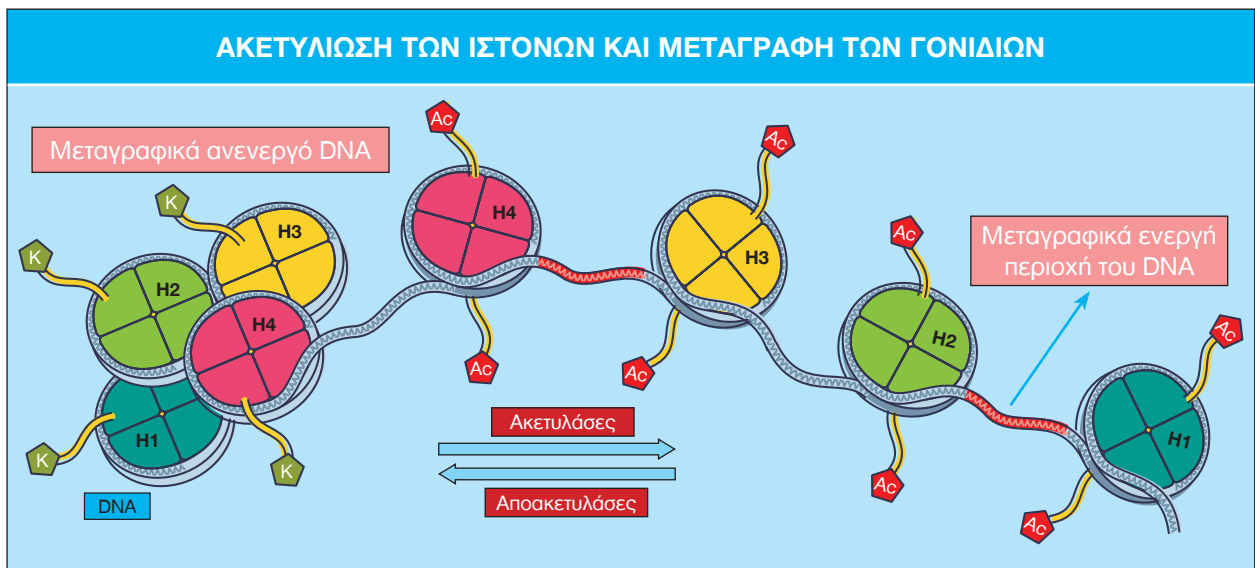
Επίσης, η επεξεργασία των τροφών ζωικής ή φυτικής προελεύσεως προκαλεί απώλεια του παντοθενικού οξέος σε ποσοστό 20% - 80% <sup>(1)</sup>.

Στα συμπληρώματα διατροφής το παντοθενικό οξύ ανευρίσκεται ως:

- **Παντοθενόλη (πανθενόλη).** Η πανθενόλη αποτελεί αλκοόλη του παντοθενικού οξέος, η οποία τρέπεται ταχέως σε παντοθενικό οξύ από τον άνθρωπο, για τον λόγο αυτό ονομάζεται και προβιταμίνη B5. Χρησιμοποιείται ευρέως ως συστατικό κρεμών στην Δερματολογία, ενώ η χρήση της ως συμπληρώματος διατροφής είναι περιορισμένη.
- **D-παντοθενικό νάτριο και D-παντοθενικό ασβέστιο.** Αποτελούν άλατα νατρίου και ασβεστίου του παντοθενικού οξέος, αντίστοιχα.
- **Παντεθίνη.** Η παντεθίνη αποτελεί δισουλφιδικό διμερές της παντεθίνης, η οποία αποτελεί ενδιάμεσο μεταβολίτη στην μετατροπή του παντοθενικού οξέος σε συνένζυμο Α (CoA) <sup>(12)</sup>.



**Εικόνα 6.5: Ακετυλίωση και από-ακετυλίωση πρωτεϊνών.** Η ακετυλίωση της πρωτεΐνης στόχου συμβαίνει σε κατάλοιπα Λυσίνης (ή δευτερευόντως Αργινίνης). Ως δότης της ακετυλομάδας χρησιμοποιείται το ακέτυλο CoA και η μεταφορά της ακετυλομάδας καταλύεται από μια ακετυλοτρανσφεράση. Αντιστρόφως η από-ακετυλίωση καταλύεται από μια από-ακετυλάση (υδρολάση), η οποία μεταφέρει την ακετυλομάδα στο H<sub>2</sub>O με αποτέλεσμα την παραγωγή οξικού οξέος (CH<sub>3</sub>COOH).



**Εικόνα 6.6: Ακετυλίωση των ιστονών και μεταγραφή των γονιδίων.** Η ακετυλίωση των ιστονών οδηγεί στο ξετύλιγμα του DNA. Με αυτόν τον τρόπο αρχίζει η μεταγραφή του γονιδίου, καθώς στο σημείο αυτό προσελκύεται ένας μεγάλος αριθμός μεταγραφικών παραγόντων και η RNA πολυμεράση II.

## Ανεπάρκεια Παντοθενικού Οξέος

### Αιτιοπαθογένεια

Επειδή το παντοθενικό οξύ ανευρίσκεται σχεδόν σε όλα τα τρόφιμα, η διατροφική του ανεπάρκεια είναι εξαιρετικά σπάνια. Εξαιρέση αποτελούν άτομα που εμφανίζουν σοβαρό υποσιτισμό<sup>(1,4)</sup>. Σε αυτά τα άτομα, όμως, η ανεπάρκεια παντοθενικού οξέος συνοδεύεται με ανεπάρκειες και άλλων βιταμινών, με αποτέλεσμα να είναι δύσκολη η αναγνώριση ειδικής κλινικής σημειολογίας.

Ιστορικά, ανεπάρκεια παντοθενικού οξέος έχει περιγραφεί σε βαρέως υποσιτισμένους κρατούμενους του Β' Παγκοσμίου Πολέμου στις Φιλιππίνες, την Βιρμανία και την Ιαπωνία. Οι κρατούμενοι εμφάνισαν κλινικά αιμωδίες και καυσαλγία κάτω άκρων, που υποστράφηκαν μετά τη λήψη συμπληρώματος παντοθενικού οξέος<sup>(20)</sup>.

Πειραματικά, έχει προκληθεί ανεπάρκεια παντοθενικού

οξέος σε ανθρώπους που ακολουθούν δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε παντοθενικό οξύ με ταυτόχρονη χορήγηση ω-μεθυλ-παντοθενικού, ενός αναστολέα της παντοθενικής κινάσης II (PANKII). Η κινάση του παντοθενικού οξέος II καταλύει το αρχικό στάδιο της φωσφορυλίωσης του παντοθενικού οξέος σε 4'-φωσφο-παντοθενικό οξύ (Εικόνα 6.3). Οι συμμετέχοντες σε αυτό το πείραμα εμφάνισαν κεφαλαλγία, κόπωση, αϋπνία, γαστρεντερικές διαταραχές και αιμωδίες και καυσαλγία άνω και κάτω άκρων<sup>(21)</sup>. Σε μια άλλη μελέτη, οι συμμετέχοντες που τρέφονταν μόνο με δίαιτα χωρίς παντοθενικό οξύ δεν ανέπτυξαν κλινικά σημάδια ανεπάρκειας, αν και ορισμένοι εμφάνισαν αδυναμία και κόπωση<sup>(10)</sup>. Σε αντίστοιχα ζωικά πειραματικά μοντέλα η πρόκληση ανεπάρκειας παντοθενικού οξέος συνοδεύτηκε από εμφάνιση επιπεφριδιακής δυσλειτουργίας, αναιμίας, υπογλυκαιμίας, εκτακτοσυστολικής αρρυθμίας και σπασμών.

Μια σπάνια κατηγορία πληθυσμού που εμφανίζει ανεπάρκεια παντοθενικού οξέος είναι τα άτομα που

### ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΠΑΝΤΟΘΕΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	19-30 έτη	31-50 έτη	51-70 έτη	>70 έτη
Άνδρες	1,7 mg	1,8 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
Γυναίκες	1,7 mg	1,8 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
Κύηση						6 mg	6 mg	6 mg		
Γαλουχία						7 mg	7 mg	7 mg		

Πηγή: Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.

Πίνακας 6.1: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Παντοθενικού οξέος σύμφωνα με το FNB.

### ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΠΑΝΤΟΘΕΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Ηλικία	Επαρκής Ημερήσια Πρόσληψη Παντοθενικού Οξέος (Adequate Intake - AI)	
7-11 μήνες	3 mg	
1-3 έτη	4 mg	
4-10 έτη	4 mg	
11-17 έτη	5 mg	
>18έτη	Άνδρες	5 mg
	Γυναίκες	5 mg
Κύηση	5 mg	
Γαλουχία	7 mg*	

\*η αυξημένη τιμή AI στις θηλάζουσες εν συγκρίσει με την AI στους υπόλοιπους ενήλικες οφείλεται στις αυξημένες απώλειες παντοθενικού οξέος στο μητρικό γάλα. Πιο συγκεκριμένα η EFSA καθόρισε ως AI παντοθενικού οξέος τα 7 mg λαμβάνοντας υπόψη ως μέση συγκέντρωση ριβοφλαβίνης στο μητρικό γάλα τα 2 mg ημερησίως

Πηγή: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Pantothenic Acid. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA Journal 2014;12(2):3581

Πίνακας 6.2: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Παντοθενικού οξέος σύμφωνα με την EFSA.

πάσχουν από Νευροεκφυλισμό, σχετιζόμενο με την μετάλλαξη της κινάσης του παντοθενικού οξέος II (Pantothenate Kinase Associated Neurodegeneration / PKAN). Η σπάνια αυτή γενετική νόσος προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο PANK2. Το PKAN αποτελεί νευροεκφυλιστική νόσο που προκαλείται από την συσσώρευση σιδήρου στον εγκέφαλο <sup>(4)</sup> και εκδηλώνεται κλινικά με δυστονία, σπαστικότητα και μελαγχρωματική αμφιβλοστροειδοπάθεια <sup>(2,4)</sup>. Αν και η συμπληρωματική χορήγηση παντοθενικού οξέος σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει καθιερωθεί ως θεραπευτική πρακτική, εντούτοις υπάρχουν ανέκδοτες αναφορές που αναφέρουν βελτίωση της κλινικής εικόνας σε συμπληρωματική λήψη <sup>(5)</sup>.

Στην Ιαπωνία έχει περιγραφεί φαρμακευτικώς προκαλούμενη ανεπάρκεια παντοθενικού οξέος, μετά από χορήγηση ομοπαντοθενικού ασβεστίου. Το ομοπαντοθενικό ασβέστιο αποτελεί ανταγωνιστή του παντοθενικού οξέος με χολινηργική δράση που χρησιμοποιείται στην Ιαπωνία για την ενίσχυση της πνευματικής λειτουργίας, ειδικά σε πάσχοντες από νόσο του Alzheimer. Μια σπάνια παρενέργεια του φαρμάκου είναι η ανάπτυξη ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Η εγκεφαλοπάθεια αντιστάθηκε με συμπλήρωμα παντοθενικού οξέος, υποδηλώνοντας ότι οφειλόταν σε ανεπάρκεια παντοθενικού οξέος, που προκαλείται από ομοπαντοθενικό <sup>(22)</sup>.

## Ανεπάρκεια Παντοθενικού οξέος και απόκριση στο στρες

Ένα από τα επαναλαμβανόμενα ευρήματα της ανεπάρκειας του παντοθενικού οξέος σε πειράματα σε επίμυες ήταν η προοδευτική μορφολογική και λειτουργική διαταραχή των επινεφριδίων. Στα αρχικά στάδια της ανεπάρκειας εμφανίζεται υπερτροφία του φλοιού των επινεφριδίων και διαταραχή της παραγωγής των κορτικοειδών <sup>(13-15)</sup>. Αποτέλεσμα των αλλαγών αυτών είναι η αδυναμία φυσιολογικής απόκρισης στο στρες λόγω επινεφριδιακής ανεπάρκειας <sup>(13,16,17)</sup>.

Η χορήγηση παντοθενικού οξέος στα αρχικά στάδια της ανεπάρκειας δύναται να αντιστρέψει τις μορφολογικές αλλοιώσεις. Σε παρατεταμένη ανεπάρκεια όμως, οι μορφολογικές αλλοιώσεις (ατροφία επινεφριδίων) καθίστανται μη αναστρέψιμες με χορήγηση παντοθενικού οξέος <sup>(16,18)</sup>.

## Αξιολόγηση status του Παντοθενικού οξέος

Η διαγνωστική προσέγγιση της διατροφικής επάρκειας του παντοθενικού οξέος γίνεται με την μέτρηση του παντοθενικού οξέος των ούρων <sup>(1,4)</sup> και του αίματος, καθώς οι συγκεντρώσεις τους είναι ανάλογες της διατροφικής πρόσληψης. Για την μέτρηση της συγκέντρωσης

του παντοθενικού οξέος του αίματος απαιτείται ενζυμική προεργασία του δείγματος, για την απελευθέρωσή του από το CoA <sup>(1)</sup>. Εν αντιθέσει με τις συγκεντρώσεις παντοθενικού οξέος του αίματος, οι συγκεντρώσεις παντοθενικού οξέος του πλάσματος δεν αντικατοπτρίζουν το διατροφικό status της βιταμίνης <sup>(1)</sup>. Συγκέντρωση παντοθενικού οξέος ούρων 24ώρου <1 mg και αίματος <1 μmol/L θεωρούνται ενδεικτικές ανεπαρκούς διατροφικής πρόσληψης <sup>(1,10)</sup>.

## Παντοθενικό οξύ στην κλινική πράξη

### Υπερλιπιδαιμία

Λόγω του ρόλου του παντοθενικού οξέος στην σύνθεση των τριγλυκεριδίων και του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, έχει υποθεθεί ότι η συμπληρωματική λήψη παντοθενικού οξέος ενδέχεται να μειώνει τα επίπεδα των λιπιδίων σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία <sup>(6)</sup>. Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η λήψη υψηλών ποσοτήτων παντοθενικού οξέος ως παντεθίνη μειώνει τα επίπεδα των λιπιδίων <sup>(7)</sup>, εν αντιθέσει με την λήψη των αλάτων παντοθενικού οξέος, τα οποία δεν φαίνεται να έχουν υπολιπιδαιμική δράση <sup>(1)</sup>.

Σε μια ανασκόπηση του 2005, η οποία περιελάμβανε είκοσι οκτώ μικρές κλινικές μελέτες (μέσος όρος αριθμού συμμετεχόντων ανά μελέτη: 22) και στις οποίες ελέγχθηκε η επίδραση των συμπληρωμάτων παντεθίνης (μέση ημερήσια δόση 900 mg / μέση διάρκεια χορήγησης: 12,7 εβδομάδες) στα επίπεδα λιπιδίων ορού σε ένα σύνολο 646 ενηλίκων με υπερλιπιδαιμία <sup>(7)</sup>, τα συμπληρώματα παντεθίνης σχετίστηκαν κατά μ.ο. με:

1. Μείωση των τριγλυκεριδίων κατά 14,2% και κατά 32,9% στον πρώτο μήνα και στους τέσσερις μήνες λήψης, αντίστοιχα.
2. Μείωση της ολικής χοληστερόλης κατά 8,7% και 15,1% στον πρώτο μήνα και στους τέσσερις μήνες λήψης, αντίστοιχα.
3. Μείωση της LDL κατά 10,4% και 20,1% στον πρώτο μήνα και στους τέσσερις μήνες λήψης, αντίστοιχα.
4. Αύξηση της HDL κατά 6,1% και 8,4% στον πρώτο μήνα και στους τέσσερις μήνες λήψης, αντίστοιχα.

### Κόπωση / Αυξημένες νοητικές ανάγκες

Το παντοθενικό οξύ ως συμπλήρωμα διατροφής χρησιμοποιείται συχνά σε πολυβιταμίνες που απευθύνονται σε άτομα με αυξημένους ρυθμούς ζωής, καθώς συμβάλλει στην φυσιολογική νοητική επίδοση και στην μείωση της κόπωσης και της κόπωσης (σύμφωνα με τους



Ισχυρισμούς Υγείας, όπως αυτοί έχουν καθοριστεί από την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων<sup>(8)</sup>). Ο πιθανός μηχανισμός είναι η ρυθμιστική επίδραση που ασκεί επί της αντίδρασης του οργανισμού στο στρες. Η ρυθμιστική επίδραση του παντοθενικού οξέος στην αντίδραση στο στρες φαίνεται ότι οφείλεται στον ρόλο που διαδραματίζει στην φυσιολογική σύνθεση των ορμονών του φλοιού των επινεφριδίων. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από τις μορφολογικές αλλοιώσεις του φλοιού των επινεφριδίων και την διαταραχή της παραγωγής, που εμφανίζονται σε πειραματικά μοντέλα πρόκλησης ανεπάρκειας του παντοθενικού οξέος<sup>(13-15)</sup>. Αποτέλεσμα των αλλαγών αυτών είναι η αδυναμία φυσιολογικής απόκρισης στο στρες λόγω επινεφριδιακής ανεπάρκειας<sup>(13,16,17)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης

Εκτός του παντοθενικού οξέος, στην παρούσα ενότητα περιγράφονται τα χαρακτηριστικά της ασφάλειας χορήγησης και της παντεθίνης, καθώς αποτελεί μια συχνά χρησιμοποιούμενη μορφή χορήγησης παντοθενικού οξέος στην κλινική πράξη.

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Παντοθενικό οξύ

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν περιγραφεί είναι ήπιες (διάρροια, κατακράτηση υγρών) και αφορούν σε εξαιρετικά υψηλές δόσεις παντοθενικού οξέος από του στόματος (10-20 gr ημερησίως). Υπάρχει μια βιβλιογραφική αναφορά μιας απειλητικής για την ζωή πλευριτικής και περικαρδιακής πωσινοφιλικής συλλογής σε μια ηλικιωμένη γυναίκα που λάμβανε συνδυασμό 10 mg βιοτίνης και 300 mg παντοθενικού οξέος καθημερινά για δύο μήνες.

### Παντεθίνη

Η παντεθίνη είναι γενικά καλά ανεκτή σε ημερήσια δόση έως 1.200 mg. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν στο γαστρεντερικό (ναυτία και αίσθημα επιγαστρικού καύσου)<sup>(12)</sup>.

## Αντενδείξεις

Η χορήγηση παντοθενικού οξέος και παντεθίνης αντενδείκνυται σε άτομα με γνωστή υπερευαισθησία.

## Προφυλάξεις

### Παντοθενικό οξύ

Συνιστάται προσοχή σε χορήγηση σε πολύ υψηλές δόσεις (>10 gr ημερησίως).

### Παντεθίνη

Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η παντεθίνη μπορεί να επηρεάσει την πήξη του αίματος, αυξάνοντας τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας σε ασθενείς με διαταραχές της πήξης. Συνιστάται επί διαταραχών της πήξης η λήψη της παντεθίνης να γίνεται υπό ιατρική επίβλεψη και κατόπιν ιατρικής συστάσεως. Επί προγραμματισθέντος χειρουργείου συνιστάται διακοπή της λήψης, δύο εβδομάδες προ της επεμβάσεως.

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

### Παντοθενικό οξύ

Δεν αντενδείκνυται η χορήγηση παντοθενικού οξέος στην κύηση και στην γαλουχία. Η επαρκής πρόσληψη παντοθενικού οξέος στην κύηση είναι 5 mg και στην γαλουχία είναι 7 mg. Η αυξημένη τιμή της επαρκούς πρόσληψης στις θηλάζουσες, εν συγκρίσει με την επαρκή πρόσληψη στους υπόλοιπους ενήλικες, οφείλεται στις αυξημένες απώλειες παντοθενικού οξέος στο μητρικό γάλα.

### Παντεθίνη

Λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων σχετικά με την ασφάλεια λήψης παντεθίνης στην κύηση και στην γαλουχία, συνιστάται η αποφυγή λήψης της.

## Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)

Δεν έχει καθοριστεί ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης για το παντοθενικό οξύ από την EFSA, καθώς από την βιβλιογραφία οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν περιγραφεί είναι ήπιες (διάρροια, κατακράτηση υγρών) και αφορούν σε εξαιρετικά υψηλές δόσεις από του στόματος (10-20 gr ημερησίως)<sup>(9)</sup>. Οι δόσεις αυτές είναι περίπου 2.000-4.000 φορές μεγαλύτερες από τα επίπεδα της επαρκούς πρόσληψης από τον ενήλικα<sup>(9,11)</sup>.

## Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις του παντοθενικού οξέος και της παντεθίνης με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στους [πίνακες 6.3](#) και [6.4](#), αντίστοιχα.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΑΝΤΟΘΕΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
<b>Τετρακυκλίνες</b>	Το παντοθενικό οξύ αλληλεπιδρά με τις τετρακυκλίνες εμποδίζοντας την απορρόφηση τους. Συνιστάται να λαμβάνονται σε διαφορετικές ώρες της ημέρας.
<b>Αντισυλληπτικά από του στόματος</b>	Η λήψη αντισυλληπτικών από του στόματος μπορεί να αυξήσει τις διατροφικές απαιτήσεις σε παντοθενικό οξύ.
<b>Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα</b>	
<b>Βιοτίνη</b>	Μείωση της απορρόφησης της βιοτίνης σε ταυτόχρονη πρόσληψη υψηλών ποσοτήτων παντοθενικού οξέος (λόγω ανταγωνισμού για τον υποδοχέα hSMVT (Human sodium-dependent Multivitamin Transporter)).

Πίνακας 6.3: Αλληλεπιδράσεις Παντοθενικού οξέος.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΑΝΤΕΘΙΝΗΣ	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
<b>Στατίνες</b>	Πιθανή ενίσχυση υπολιπιδαιμικής δράσης.
<b>Αντιπηκτικά</b>	Πιθανή ενίσχυση αντιπηκτικής δράσης.
<b>Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα</b>	
<b>Νικοτινικό οξύ</b>	Πιθανή ενίσχυση υπολιπιδαιμικής δράσης.

Πίνακας 6.4: Αλληλεπιδράσεις Παντεθίνης.

**Βιβλιογραφία**

1. Miller JW, Rucker RB. Pantothenic acid. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. Present Knowledge in Nutrition. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012:375-90.
2. Sweetman L. Pantothenic acid. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. Encyclopedia of Dietary Supplements. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010:604-11.
3. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.
4. Trumbo PR. Pantothenic acid. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, et al., eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:351-7.
5. Kurian MA, Hayflick SJ. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) and PLA2G6-associated neurodegeneration (PLAN): review of two major neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) phenotypes. *Int Rev Neurobiol* 2013;110:49-71.
6. Rumberger JA, Napolitano J, Azumano I, et al. Pantethine, a derivative of vitamin B(5) used as a nutritional supplement, favorably alters low-density lipoprotein cholesterol metabolism in low- to moderate-cardiovascular risk North American subjects: a triple-blinded placebo and diet-controlled investigation. *Nutr Res* 2011;31:608-15.
7. McRae MP. Treatment of hyperlipoproteinemia with pantethine: A review and analysis of efficacy and tolerability. *Nutrition Research* 2005;25:319-33
8. ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) αριθ. 432/2012 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ της 16ης Μαΐου 2012, σχετικά με τη θέσπιση καταλόγου επιτρεπόμενων ισχυρισμών υγείας που διατυπώνονται για τα τρόφιμα, εξαιρουμένων όσων αφορούν τη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης ασθένειας και την ανάπτυξη και υγεία των παιδιών.
9. Scientific Committee on Food and Scientific Panel on Dietetic Products,

- Nutrition and Allergies.2006. Tolerable Upper Intake Levels for vitamins and minerals. European Food Safety Authority, Parma, Italy. Available at: [www.efsa.eu](http://www.efsa.eu).
10. Hodges RE, Ohlson MA, Bean WB. Pantothenic acid deficiency in man. *J Clin Invest* 1958;37:1642-57.
  11. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Pantothenic Acid. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA Journal* 2014;12(2):3581.
  12. Hender SS, Rorvik DR, eds. *PDR for Nutritional Supplements*. 2nd ed. Montvale: Thomson Reuters; 2008.
  13. Hurley LS, Morgan AF. Carbohydrate metabolism and adrenal cortical function in the pantothenic acid-deficient rat. *J Biol Chem* 1952;195:583-590.
  14. Melampy RM, Cheng DW, Northrop LC. Effect of Pantothenic acid deficiency upon adrenal cortex, thymus, spleen, and circulating lymphocytes in mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951;76:24-27.
  15. Deane HW, McKibbin JM. "Thee chemical cytology of the rat's adrenal cortex in Pantothenic acid deficiency. *Endocrinology* 1946;38:385-400.
  16. Ashburn LL, Daft FS, Faulkner RR. Hematopoiesis in Pantothenic acid deficient rats. *Blood* 1947;2:451-462.
  17. Taylor DW. Effects of deficiency of Pantothenic acid on oxygen poisoning in the rat. *Nature* 1959;183:257.
  18. Morgan AF, Simms HD. Adrenal atrophy and senescence produced by a vitamin deficiency. *Science* 1939;89:565-566.
  19. Beld J, Sonnenschein EC, Vickery CR, Noel JP, Burkart MD. The phosphopantetheinyl transferases: catalysis of a post-translational modification crucial for life. *Nat Prod Rep*. 2014;31(1):61-108.
  20. Bauerly K, Rucker RB. Pantothenic acid. In: Zempleni J, Rucker RB, McCormick DB, Suttie JW, eds. *Handbook of vitamins*. 4th ed. Boca Raton: CRC Press; 2007:289-314.
  21. Strickland KC, Krupenko NI, Dubard ME, Hu CJ, Tsybovsky Y, Krupenko SA. Enzymatic properties of ALD-H1L2, a mitochondrial 10-formyltetrahydrofolate dehydrogenase. *Chem Biol Interact*. 2011;191(1-3):129-136.
  22. Bender DA. Optimum nutrition: thiamin, biotin and pantothenate. *Proc Nutr Soc*. 1999;58(2):427-433.

## 7. Βιταμίνη Β6 (Πυριδοξίνη)

### Εισαγωγή

Η βιταμίνη Β6 αποτελεί την έκτη στην σειρά βιταμίνη του συμπλέγματος των βιταμινών Β. Αν και στην πλειονότητα των συγγραμμάτων ο όρος βιταμίνη Β6 θεωρείται συνώνυμος με την πυριδοξίνη, εντούτοις με τον όρο βιταμίνη Β6 εννοούμε μια ομάδα έξι ουσιών (Β6 Βιταμερή), στην οποία περιλαμβάνονται:

- η πυριδοξίνη (με δομή αλκοόλης)
- η πυριδοξάλη (με δομή αλδεϋδης)
- η πυριδοξαμίνη (με προσθήκη ενός μορίου αμινοξέος)

**οι αντίστοιχες (5-φωσφορυλιωμένες) εστερικές μορφές τους:**

- η 5-φωσφορική πυριδοξίνη (PNP)
- η 5-φωσφορική πυριδοξάλη (PLP)
- η 5-φωσφορική πυριδοξαμίνη (PMP) <sup>(1,2)</sup>

Οι βιολογικά ενεργές μορφές της βιταμίνης Β6 είναι η 5-φωσφορική πυριδοξάλη (PLP) και η 5-φωσφορική πυριδοξαμίνη (PMP) <sup>(1,2)</sup>. Μεταξύ των δύο, η 5-φωσφορική πυριδοξάλη αποτελεί την σημαντικότερη μορφή, καθώς αποτελεί τον συμπράγοντα της πλειονότητας των Β6-εξαρτώμενων ενζύμων του οργανισμού. Η 5-φωσφορική πυριδοξάλη συμμετέχει σε άνω του 4% του συνόλου των ενζυμικών αντιδράσεων του οργανισμού, καταλύοντας τρανσαμινώσεις, απαμινώσεις, αποκαρβοξυλίωσεις, αφυδατώσεις, ρακεμοποιήσεις

και γενικά αντιδράσεις μεταβολισμού των αμινοξέων. Επιπλέον, συσχετίζεται άμεσα ή έμμεσα με την *in vivo* δράση πληθώρας ορμονών, συμπεριλαμβανομένων των στεροειδών.

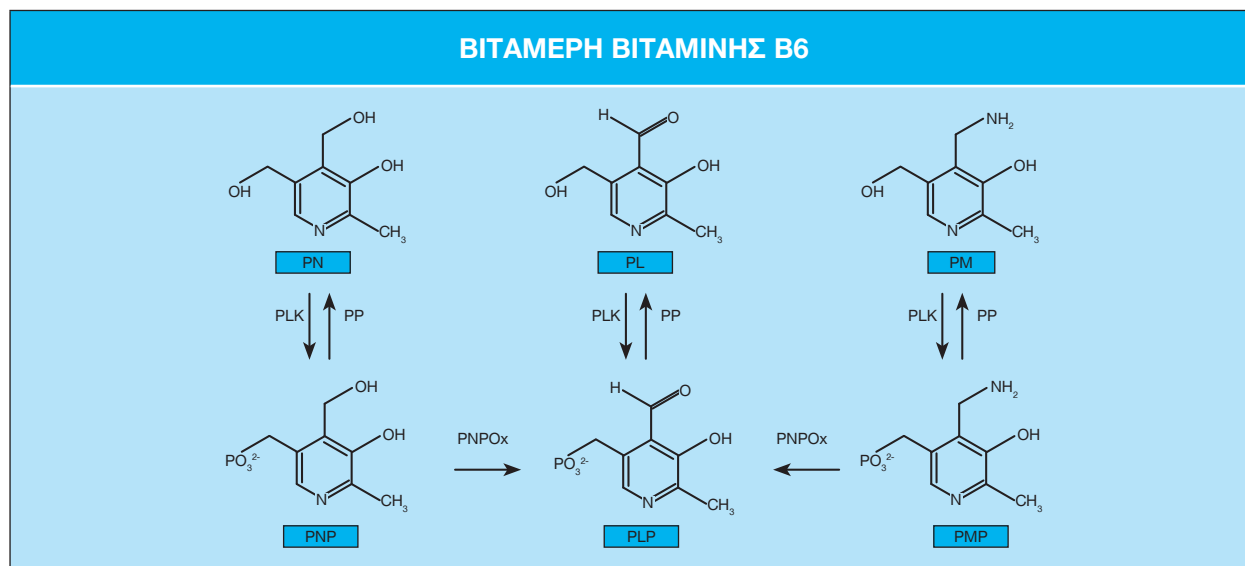
Η χρήση της Β6 στην κλινική πράξη περιλαμβάνει κυρίως την προληπτική χορήγησή της σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιφυματική αγωγή με ισονιαζίδη και την χορήγησή της σε φαρμακολογικές δόσεις στα πλαίσια της αντιμετώπισης της συγγενούς σιδηροβλαστικής αναιμίας και των επιληπτικών κρίσεων σε σπάνια εγγενή σφάλματα του μεταβολισμού της βιταμίνης Β6.

Την τελευταία εικοσαετία, ωστόσο, ένας ολοένα αυξανόμενος αριθμός πειραματικών δεδομένων καταδεικνύει ότι η συστηματική φλεγμονή που συνοδεύει την πλειονότητα των χρόνιων νοσημάτων μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό και την ομοιοστασία της βιταμίνης Β6. Η διαταραχή της ομοιοστασίας της Β6 με την σειρά της ενδέχεται να επηρεάσει περαιτέρω την ανοσιακή και φλεγμονώδη απόκριση, οδηγώντας σε έναν φαύλο παθοφυσιολογικό κύκλο.

## Μεταβολισμός Βιταμίνης Β6

### Απορρόφηση Βιταμίνης Β6

Η βιταμίνη Β6 δεν συντίθεται από τον άνθρωπο και ως εκ τούτου πρέπει να λαμβάνεται μέσω της διατροφής. Η βιταμίνη Β6 ανευρίσκεται σε μια μεγάλη ποικιλία τροφίμων, όπως τα ψάρια, τα πουλερικά, οι ξηροί καρποί, τα όσπρια, οι πατάτες και τα φρούτα. Στις διατροφικές πηγές η Β6 ανευρίσκεται:



**Εικόνα 7.1: Χημική δομή βιταμερών Βιταμίνης Β6.** Οι μη φωσφορυλιωμένες μορφές της Β6 περιλαμβάνουν την πυριδοξίνη (PN), την πυριδοξάλη (PL) και την πυριδοξαμίνη (PM). Όλες οι μορφές μπορούν να φωσφορυλιωθούν, σχηματίζοντας τα αντίστοιχα φωσφορυλιωμένα εστερικά παράγωγα. Μεταξύ των φωσφορυλιωμένων εστερικών παραγώγων, οι βιολογικά ενεργείς μορφές της βιταμίνης Β6, είναι η 5-φωσφορική πυριδοξάλη (PLP) και η 5-φωσφορική πυριδοξαμίνη (PMP). Η 5-φωσφορική πυριδοξάλη (PLP), αποτελεί τον συμπράγοντα της πλειονότητας των Β6-εξαρτώμενων ενζύμων του οργανισμού (PLP- εξαρτώμενα ένζυμα).

- Ως ελεύθερη Β6 (πυριδοξάλη, πυριδοξαμίνη και πυριδοξίνη).
- Σε φωσφορυλιωμένες μορφές (5-φωσφορική πυριδοξίνη (PNP), 5-φωσφορική πυριδοξάλη (PLP) και 5-φωσφορική πυριδοξαμίνη (PMP). Οι PLP και PMP εντοπίζονται κυρίως σε προϊόντα ζωικής προέλευσης, ενώ η PNP σε φυτικές προέλευσης.
- Σε γλυκοζυλιωμένες μορφές.

Οι φωσφορυλιωμένες μορφές αποφωσφορυλιώνονται προ της απορρόφησής τους με την επίδραση της αλκαλικής φωσφατάσης της επιφάνειας των εντεροκυττάρων.

Οι γλυκοζυλιωμένες μορφές αποτελούν ένα σημαντικό ποσοστό της διατροφικής Β6, το οποίο, όμως, παρουσιάζει σημαντικά μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα<sup>(3)</sup>. Ανευρίσκονται σχεδόν καθ' ολοκληρίαν σε τροφές φυτικής προελεύσεως και η βιοδιαθεσιμότητά τους αντιστοιχεί στο 50% μόλις της βιοδιαθεσιμότητας της ελεύθερης Β6 και των φωσφορυλιωμένων μορφών της. Ένα μέρος αυτών υπόκειται σε υδρόλυση και απελευθέρωση της Β6, ενώ το μεγαλύτερο μέρος απορροφάται άθικτο και απεκκρίνεται άμεσα από τους νεφρούς, χωρίς να υποστεί υδρόλυση<sup>(20)</sup>.

Η ελεύθερη Β6 της διατροφής, η Β6 που προκύπτει από την αποφωσφορυλίωση των φωσφορυλιωμένων μορφών και η Β6 που προκύπτει από την υδρόλυση των γλυκοζυλιωμένων μορφών αποτελούν την «δεξαμενή» της διατροφικής Β6, η οποία απορροφάται με παθητική διάχυση από τα εντεροκύτταρα της νήστιδας<sup>(20)</sup>.

## Ενδοκυττάριος μεταβολισμός Βιταμίνης Β6

Ενδοκυττάρως όλες οι μορφές της φυσικής Β6 επαναφωσφορυλιώνονται, σχηματίζοντας τις αντίστοιχες (5-φωσφορυλιωμένες) εστερικές μορφές τους. Η επαναφωσφορυλίωση αποτελεί μια ATP-εξαρτώμενη κυτταροπλασματική αντίδραση, η οποία λαμβάνει χώρα με την επίδραση της κυτταροπλασματικής κινάσης της πυριδοξίνης<sup>(1,2,20)</sup>. Αν και το σύνολο των κυττάρων του οργανισμού διαθέτει την ικανότητα φωσφορυλίωσης της Β6<sup>(20)</sup>, η πλειονότητα της φωσφορυλίωσης λαμβάνει χώρα στο ήπαρ.

Τα περισσότερα κύτταρα περιέχουν μία κυτταροπλασματική FMN εξαρτώμενη οξειδάση της 5 φωσφορικής πυριδοξίνης (πυριδοξαμίνης), που είναι υπεύθυνη για την κατάλυση της οξυγονοεξαρτώμενης μετατροπής της 5-φωσφορικής πυριδοξίνης και 5-φωσφορικής πυριδοξαμίνης σε 5-φωσφορική πυριδοξάλη και νερό. Η τελευταία αποτελεί την σημαντικότερη βιολογική μορφή της Β6 και εισερχόμενη στα διάφορα κυτταρικά οργανί-

δια, όπως τα μιτοχόνδρια, συνδέεται με διάφορα αποένζυμα, αποκαθιστώντας την καταλυτική λειτουργία τους.

## Συστηματική κυκλοφορία, ιστική κατανομή και απέκκριση Βιταμίνης Β6

Τα βιταμερή της Β6 για να μπορέσουν να διέλθουν μέσω των κυτταρικών μεμβρανών (συμπεριλαμβανομένου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού) απαιτεί να είναι αποφωσφορυλιωμένα. Για τον λόγο αυτό, προ της διακυττάριας διόδου αποφωσφορυλιώνονται μία μεμβρανική, μη ιστοειδική, αλκαλική φωσφατάση.

Εντούτοις, στην συστηματική κυκλοφορία το μεγαλύτερο ποσοστό της κυκλοφορούσας Β6 (περίπου 60%) είναι σε μορφή 5-φωσφορικής πυριδοξάλης. Η κυκλοφορούσα 5-φωσφορική πυριδοξάλη προέρχεται από την ενδαγγειακή καταστροφή των κυττάρων του αίματος, είναι συνδεδεμένη με λευκωματίνη και χρησιμοποιείται ως εργαστηριακός δείκτης καθορισμού του διατροφικού status της βιταμίνης Β6.

Η συνολική ποσότητα Β6 που μπορεί να αποθηκεύσει ο οργανισμός είναι 167 mg, ενώ οι ανάγκες του οργανισμού σε Β6 αυξάνονται με την αύξηση της πρωτεϊνικής πρόσληψης. Η κύρια θέση αποθήκευσης της βιταμίνης Β6 στον οργανισμό εντοπίζεται στους μυς, με το ήπαρ να αποτελεί την δεύτερη σημαντικότερη δεξαμενή βιταμίνης Β6.

Η απέκκριση της περίσσειας της βιταμίνης Β6 γίνεται μέσω των νεφρών υπό μορφή 4-πυριδοξικού οξέος (προϊόν καταβολισμού της PLP). Ο βιολογικός χρόνος ημίσειας ζωής της βιταμίνης Β6 είναι 15-20 μέρες.

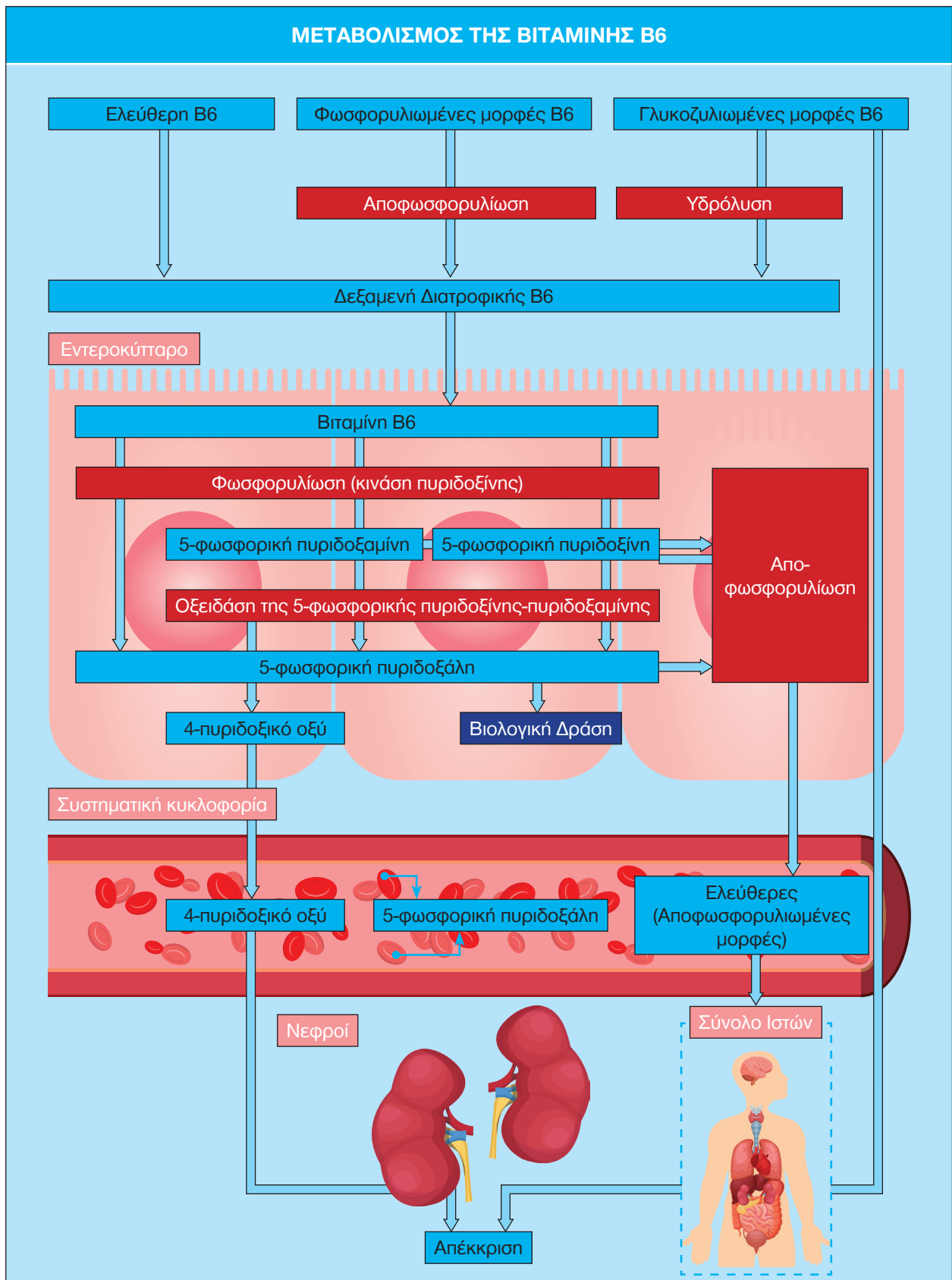
## Βιολογικός ρόλος Βιταμίνης Β6

Η 5-φωσφορική πυριδοξάλη (PLP) αποτελεί συνένζυμο μιας μεγάλης κατηγορίας ενζύμων (PLP-εξαρτώμενα ένζυμα), τα οποία διακρίνονται σε πέντε επιμέρους κατηγορίες (Τύποι I-V):

1. Τύπος I: οικογένεια ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης.
2. Τύπος II: οικογένεια συνθάσης της τρυπτοφάνης.
3. Τύπος III: οικογένεια ρακεμάσης της αλανίνης.
4. Τύπος IV: οικογένεια τρανσφεράσης D-αμινοξέων.
5. Τύπος V: οικογένεια φωσφορυλάσης γλυκογόνου.

Η 5-φωσφορική πυριδοξάλη έχει δύο βασικές ιδιότητες:

1. Συνδέεται μέσω της αλδεϋδομάδας της σε ένα κατάλοιπο λυσίνης στο ενεργό κέντρο του ενζύμου.
2. Συμβάλλει στην αποδέσμευση ηλεκτρονίων από το υπόστρωμα.



Εικόνα 7.2: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της Βιταμίνης Β6.

Η σύνδεση της 5-φωσφορικής πυριδοξάλης με το ένζυμο είναι ζωτικής σημασίας για την σταθερότητά του, καθώς συμβάλλει στην διατήρηση της βέλτιστης διαμόρφωσης για την σύνδεση του υποστρώματος και μέσω αυτής επηρεάζει την καταλυτική δραστηριότητα του ενζύμου.

Τα PLP-εξαρτώμενα ένζυμα συμμετέχουν σε πληθώρα εξαιρετικά σημαντικών βιολογικών λειτουργιών <sup>(3)</sup>, οι οποίες περιγράφονται παρακάτω.

### Σύνθεση νευροδιαβιβαστών

Στο ΚΝΣ τα PLP-εξαρτώμενα ένζυμα συμμετέχουν στην σύνθεση της σεροτονίνης, της ντοπαμίνης, της γλυκίνης, της D-σερίνης, του γλουταμικού, της ισταμίνης και του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) <sup>(22)</sup>.

### Σύνθεση και λειτουργία αιμοσφαιρίνης

Η PLP αποτελεί συνένζυμο της συνθετάσης του αμινολεβουλικού οξέος, η οποία ανήκει στην ομάδα τύπου I των εξαρτώμενων από την 5-φωσφορική πυριδοξάλη ενζύμων και συμμετέχει στην σύνθεση του αμινολεβουλικού οξέος. Το αμινολεβουλικό οξύ (5-aminolevulinic acid – 5-ALA) αποτελεί μια φυσική πρόδρομο ουσία της αίμης. Για τον λόγο αυτό η ανεπάρκεια Β6 προκαλεί διαταραχή στην βιοσύνθεση της αίμης και μικροκυτταρική αναιμία. Επιπροσθέτως, τόσο η πυριδοξάλη όσο και η PLP διαθέτουν ικανότητα δέσμευσης της αιμοσφαιρίνης, επηρεάζοντας την ικανότητά της να δεσμεύει και να απελευθερώνει οξυγόνο. Ωστόσο, η βαρύτητα αυτής της λειτουργίας στην ιστική παροχή οξυγόνου δεν έχει καθοριστεί επί του παρόντος <sup>(23,24)</sup>.

### Μεταβολισμός τρυπτοφάνης

Ο μεταβολισμός της τρυπτοφάνης μέσω του μονοπατιού της κινουρενίνης και η παραγωγή NAD γίνονται μέσω PLP-εξαρτώμενων ενζύμων. Πιο συγκεκριμένα, η PLP είναι απαραίτητη για την φυσιολογική δραστηριότητα σημαντικών ενζύμων του συγκεκριμένου μονοπατιού της κινουρενίνης και της KAT **(Εικόνα 7.3)**.

Η διαταραχή της ανοσιακής απόκρισης και οι φλεγμονώδεις εκδηλώσεις, που συνοδεύουν την ανεπάρκεια της βιταμίνης Β6, πιθανόν εξηγούνται παθοφυσιολογικά από την διαταραχή στον φυσιολογικό μεταβολισμό της τρυπτοφάνης. Συγκεκριμένα, η μείωση της PLP φαίνεται να επηρεάζει πρωτίστως την δραστηριότητα της κινουρενίνης, περιορίζοντας την παραγωγή NAD και οδηγώντας σε υψηλότερες συγκεντρώσεις κινουρενίνης, 3-υδροξυ-κινουρενίνης και ξανθουρενικού οξέος στο αίμα και τα ούρα **(Εικόνα 7.3)**.

Επιπροσθέτως, επί χρόνιας συστηματικής ή εντοπισμέ-

νης φλεγμονής, η αυξημένη ενεργοποίηση του συγκεκριμένου μονοπατιού αυξάνει τις ανάγκες του οργανισμού σε Β6, επηρεάζοντας την συνολική ομοιοστασία της. Η διαταραχή της ομοιοστασίας της Β6 με την σειρά της ενδέχεται να επηρεάσει περαιτέρω την ανοσιακή και φλεγμονώδη απόκριση, οδηγώντας σε έναν φαύλο παθοφυσιολογικό κύκλο.

### Ρύθμιση δραστηριότητας στεροειδών ορμονών

Η δράση των στεροειδών ορμονών σε κυτταρικό επίπεδο γίνεται μέσω του ενδοκυττάριου υποδοχέα των στεροειδών, ο οποίος δρα ως μεταγραφικός παράγοντας. Ορισμένα πειραματικά δεδομένα περιγράφουν έναν μηχανισμό με τον οποίο η PLP μπορεί να επηρεάσει την δράση των στεροειδών ορμονών σε κυτταρικό επίπεδο μέσω ανασταλτικής δράσης που ασκεί επί του ενδοκυττάριου υποδοχέα. Πιο συγκεκριμένα, το PLP αλληλεπιδρά με το RIP140/NRIP1, έναν μεταγραφικό καταστολέα, γνωστό για τον ρόλο του στην βιολογία της αναπαραγωγής <sup>(25)</sup>. Απαιτούνται πάντως περισσότερα δεδομένα, καθώς μια πιθανή ανασταλτική ρύθμιση της ορμονικής δράσης των στεροειδών σε κυτταρικό επίπεδο από την δράση της Β6 θα μπορούσε να συσχετίσει το διατροφικό status της βιταμίνης με τον κίνδυνο εκδήλωσης νοσημάτων που σχετίζονται με την μακροχρόνια δράση των στεροειδών ορμονών, όπως ο καρκίνος του μαστού και του προστάτη <sup>(23)</sup>.

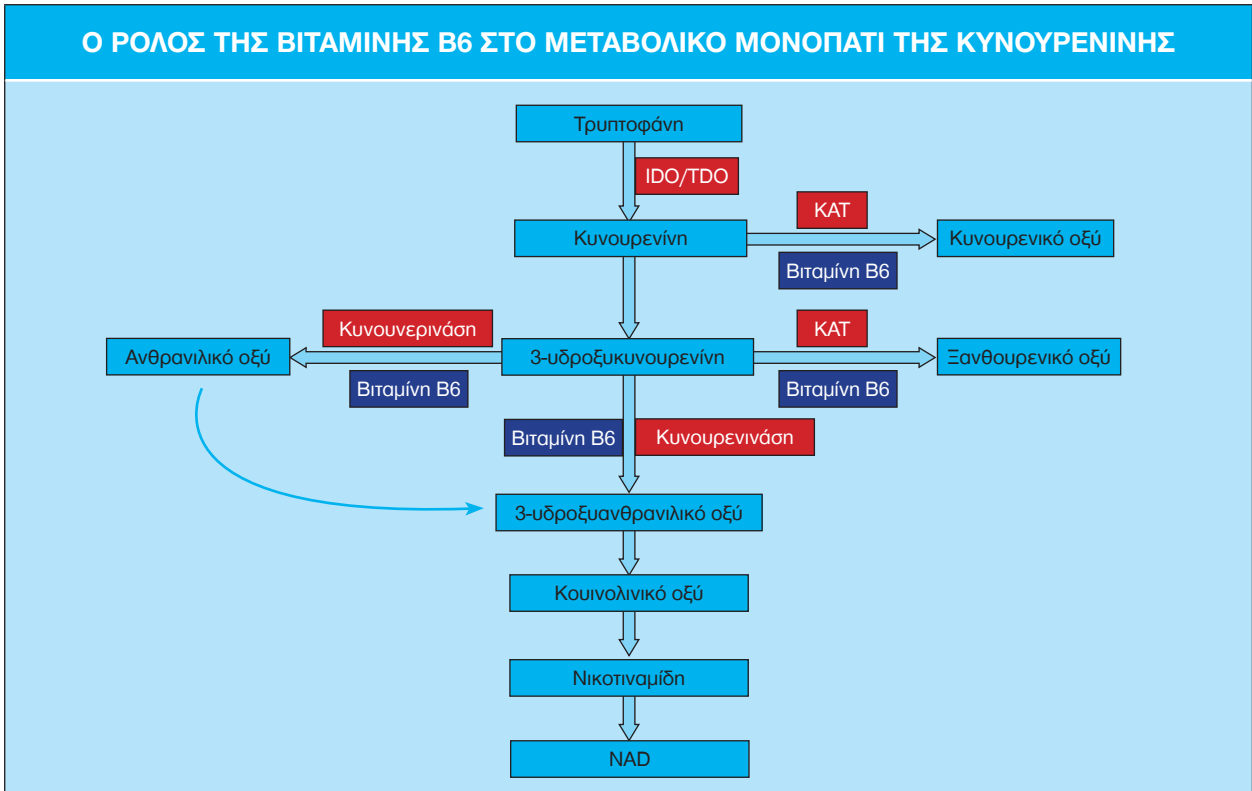
### Σύνθεση νουκλεϊκών οξέων

Η PLP δρα ως συνένζυμο στην de novo σύνθεση του θυμιδυλικού (dTMP). Η de novo οδός βιοσύνθεσης του θυμιδυλικού περιλαμβάνει τρία ένζυμα: την διυδροφολική αναγωγή (DHFR), την υδροξυ-μεθυλο-τρανσφεράση της σερίνης (SHMT) και την θυμιδυλική συνθάση (TYMS) **(Εικόνα 7.4)**. Η PLP χρησιμεύει ως συνένζυμο για την υδροξυ-μεθυλο-τρανσφεράση της σερίνης, η οποία καταλύει τις ταυτόχρονες μετατροπές της σερίνης σε γλυκίνη και του τετραϋδροφολικού (THF) σε 5,10-μέθυλο THF. Το 5,10-μέθυλο THF αποτελεί δότη ενός άνθρακα για την παραγωγή θυμιδυλικού από μονοφωσφορική δεοξουριδίνη (dUMP) με την επίδραση της θυμιδυλικής συνθάσης.

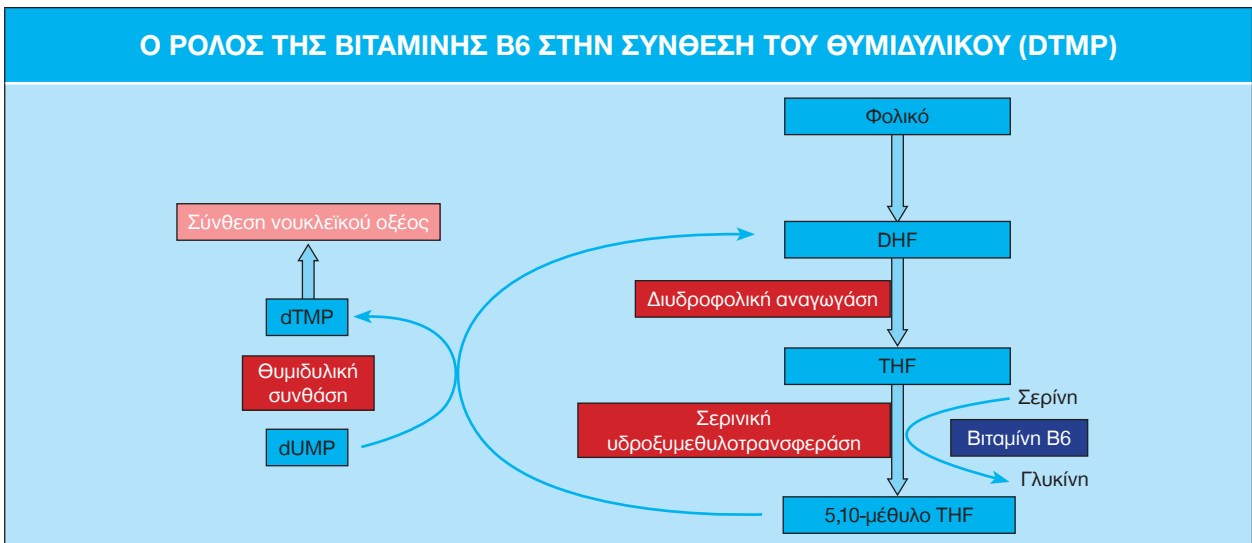
### Μεταβολισμός ομοκυστεΐνης

Η Β6 απαιτείται ως συνένζυμο για τον καταβολισμό της ομοκυστεΐνης προς κυστεΐνη μέσω του μονοπατιού της διαθειώσεως (transulfuration pathway).

Η ομοκυστεΐνη αποτελεί ένα απαραίτητο θειούχο αμινοξύ, που προκύπτει ως ενδιάμεσο του μεταβολισμού της μεθειονίνης. Η μεθειονίνη αποτελεί πρόδρομο της S-αδενοσυλομεθειονίνης (SAMe), του καθολικού δότη με-



**Εικόνα 7.3: Ο ρόλος της Βιταμίνης Β6 στο μεταβολικό μονοπάτι της Κουουρενίνης.** Το μονοπάτι της κουουρενίνης αποτελεί το επικρατέστερο μεταβολικό μονοπάτι της τρυπτοφάνης, καθώς σε αυτό συμμετέχει το 90% και άνω της τρυπτοφάνης του οργανισμού. Διακρίνεται σε ηπατικό και εξωηπατικό, με το ηπατικό να περιλαμβάνει το σύνολο των μεταβολικών ενζύμων και να συμμετέχει στην αποδόμηση του άνω του 90% της τρυπτοφάνης που εισέρχεται στο μονοπάτι της κουουρενίνης. Το εξωηπατικό μονοπάτι της κουουρενίνης δεν περιλαμβάνει όλα τα ένζυμα της οδού και συνεισφέρει σε μικρότερο ποσοστό στην αποδόμηση της τρυπτοφάνης (5% -10%). Το ποσοστό αυτό όμως, αυξάνεται σημαντικά σε συνθήκες συστηματικής ή εντοπισμένης φλεγμονής, καθώς η άμεση επίδραση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (όπως η IFN-γ και ο TNFα) και φλεγμονωδών μεσολαβητών (όπως η προσταγλανδίνη E2 (PGE2)) αυξάνει την δραστηριότητα της 2,3-διοξυγενάσης της ινδολαμίνης (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) στους εξωηπατικούς ιστούς, αυξάνοντας τις ανάγκες σε Β6. Επί ανεπάρκειας της Βιταμίνης Β6 η μείωση της PLP φαίνεται να επηρεάζει πρωτίστως τη δραστηριότητα της κινουρενινάσης, περιορίζοντας την παραγωγή NAD από τον οργανισμό, και οδηγώντας σε διαταραχή του μονοπατιού της κουουρενίνης και διαταραχή της ανοσιακής απόκρισης.



**Εικόνα 7.4: Ρόλος της Βιταμίνης Β6 στην σύνθεση του θυμιδυλικού (dTMP).** Η PLP χρησιμεύει ως συνένζυμο για την υδροξυμεθυλο-τρανσφεράση της σερίνης (SHMT), η οποία καταλύει τις ταυτόχρονες μετατροπές της σερίνης σε γλυκίνη και του τετραϋδροφολικού (THF) σε 5,10-μέθυλο THF. Το 5,10-μέθυλο THF αποτελεί δότη ενός άνθρακα για την παραγωγή θυμιδυλικού από μονοφωσφορική δεοξυουριδίνη (dUMP) με την επίδραση της θυμιδυλικής συνθάσης.



θυλίου για τις περισσότερες αντιδράσεις μεθυλίωσης, συμπεριλαμβανομένης της μεθυλίωσης του DNA, του RNA, των πρωτεϊνών και των φωσφολιπιδίων.

Η αναγέννηση της μεθειονίνης από ομοκυστεΐνη συμβαίνει μέσω δύο διαφορετικών μονοπατιών, που συνιστούν τον κύκλο επαναμεθυλίωσης της μεθειονίνης (**Εικόνα 7.5**):

1. Το ένα μονοπάτι περιλαμβάνει την επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης μέσω του Β12-εξαρτώμενου ενζύμου συνθάση της μεθειονίνης. Η ομάδα μεθυλίου που απαιτείται για την μεθυλίωση λαμβάνεται από το 5-μεθυλο τετραϋδροφολικό οξύ, το οποίο τρέπεται σε τετραϋδροφολικό οξύ. Η σύνθεση του 5-μεθυλο τετραϋδροφολικού οξέος από το 5,10-μέθυλο-τετραϋδροφολικό γίνεται παρουσία ενός FAD-εξαρτώμενου ένζυμου (αναγωγή του 5,10-μέθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος-MTHFR) και ως εκ τούτου απαιτεί την παρουσία ριβοφλαβίνης.
2. Το δεύτερο μονοπάτι χρησιμοποιεί ως δότη μεθυλίου την βεταΐνη, η οποία τρέπεται σε N,N-διμεθυλγλυκίνη (DMG).

Ο καταβολισμός της ομοκυστεΐνης γίνεται μέσω διαθείωσης (transulfuration pathway) προς κυστεΐνη. Πιο συ-

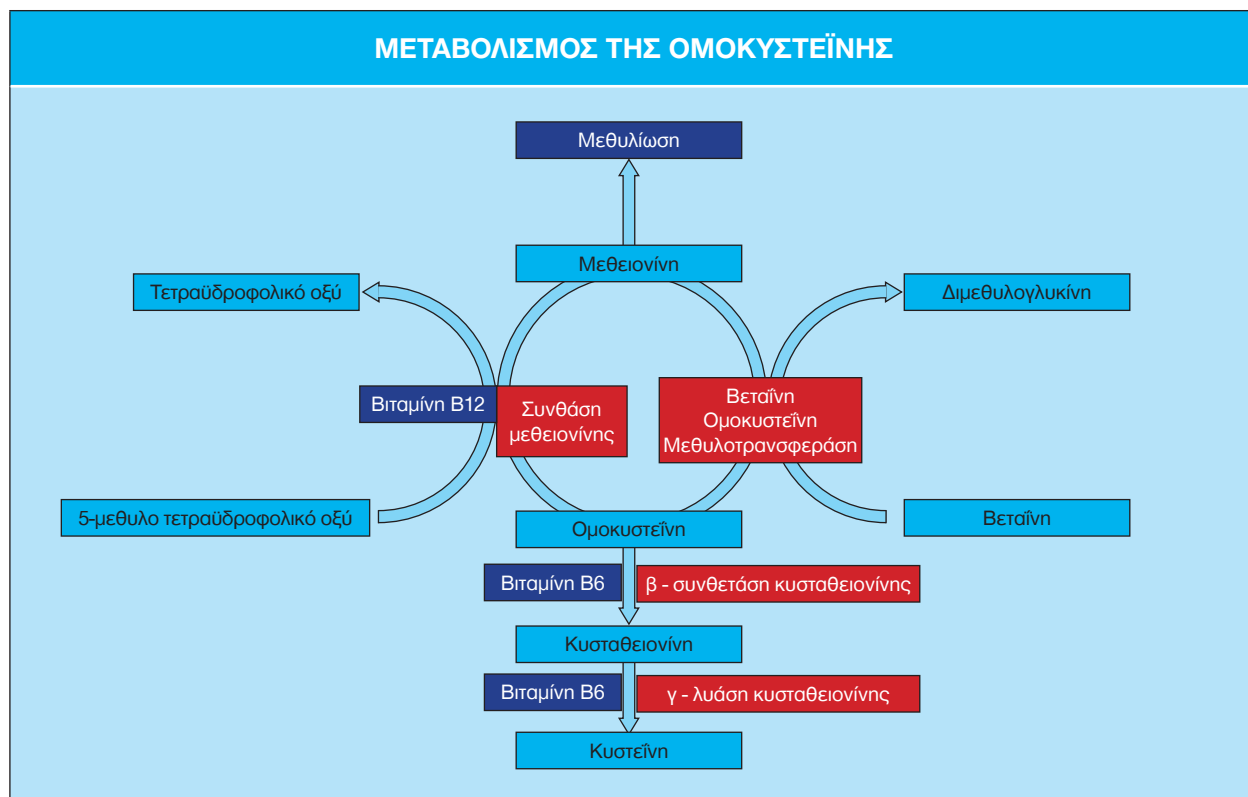
γκεκριμένα, στην οδό αυτή, η ομοκυστεΐνη ενώνεται με ένα μόριο σερίνης και μετατρέπεται σε κυσταθειονίνη με την δράση του ενζύμου β - συνθετάση της κυσταθειονίνης (cystathionine β synthase, CBS). Στην συνέχεια, η κυσταθειονίνη καταβολίζεται σε κυστεΐνη και α-κετοβουτυρικό οξύ με την δράση του ενζύμου γ - λυάση της κυσταθειονίνης. Τόσο η β - συνθετάση της κυσταθειονίνης όσο και η γ - λυάση της κυσταθειονίνης αποτελούν PLP-εξαρτώμενα ένζυμα.

## Βιταμίνη Β6 και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Βιταμίνης Β6

Για τον καθορισμό των διατροφικών συστάσεων τόσο στις ΗΠΑ και τον Καναδά όσο και στην Ευρωπαϊκή Ένωση χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης επαρκούς διατροφικής πρόσληψης το επίπεδο της 5-φωσφορικής πυριδοξάλης (PLP) του πλάσματος.

Στις ΗΠΑ και τον Καναδά, επίπεδα PLP του πλάσματος >20 nmol/L θεωρούνται ότι αντικατοπτρίζουν επαρκή διατροφική πρόσληψη <sup>(1)</sup>. Στην Ευρώπη, ωστόσο, τα επίπεδα PLP του πλάσματος που αντικατοπτρίζουν επαρκή διατροφική πρόσληψη βιταμίνης Β6 είναι υψηλότερα (>30 nmol/L) <sup>(21)</sup>. Η διαφορά στα επίπεδα PLP του πλά-



**Εικόνα 7.5: Μεταβολισμός της Ομοκυστεΐνης: κύκλος επαναμεθυλίωσης και καταβολισμός της ομοκυστεΐνης μέσω διαθείωσης (transulfuration pathway).** Παρατηρήστε τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζουν οι βιταμίνες Β2, Β6, Β12 και το φολικό οξύ στον φυσιολογικό μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης.

σματος που αντιστοιχούν σε επαρκή διατροφική πρόσληψη αντικατοπτρίζεται στις διαφορετικές διατροφικές συστάσεις που έχουν καθοριστεί στις ΗΠΑ και τον Καναδά και στην Ευρώπη.

Η συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) της βιταμίνης Β6 στις Η.Π.Α και τον Καναδά, όπως αυτή έχει καθοριστεί από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB), αναγράφεται στον πίνακα 7.1.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η EFSA έχει καθορίσει πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς (τιμή αναφοράς

πληθυσμιακής πρόσληψης / Population Reference Intake / P.R.I.) για την βιταμίνη Β6 <sup>(31)</sup> (Πίνακας 7.2).

### Διατροφικές πηγές Βιταμίνης Β6

Η βιταμίνη Β6 ανευρίσκεται σε μεγάλη ποικιλία τροφών <sup>(1,3,4)</sup>. Οι πλουσιότερες πηγές βιταμίνης Β6 περιλαμβάνουν τα ψάρια, το συκώτι, τις πατάτες και τα φρούτα (εκτός από τα εσπεριδοειδή). Όπως προαναφέρθηκε, οι φυτικές προελεύσεως τροφές περιέχουν ως επί το πλείστον γλυκοζυλιωμένες Β6, οι οποίες παρουσιάζουν σημαντικά μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα <sup>(3)</sup> (αντιστοιχεί στο 50% της βιοδιαθεσιμότητας της ελεύθερης Β6 και

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Β6								
Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	19-50 έτη	>51 έτη
Άνδρες	0,1 mg*	0,3 mg*	0,5 mg	0,6 mg	1 mg	1,3 mg	1,3 mg	1,7 mg
Γυναίκες	0,1 mg*	0,3 mg*	0,5 mg	0,6 mg	1 mg	1,2 mg	1,3 mg	1,5 mg
Κύηση						1,9 mg	1,9 mg	
Γαλουχία						2 mg	2 mg	

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη  
 Πηγή: Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.

Πίνακας 7.1: Συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη Βιταμίνης Β6 σύμφωνα με το FNB.

Ηλικία		Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς Βιταμίνης Β6 (Population Reference Intake/ P.R.I.)*
7-11 μήνες		0,3 mg**
1-3 έτη		0,6 mg
4-6 έτη		0,7 mg
7-10 έτη		1 mg
11-14 έτη		1,4 mg
15-17 έτη	Άνδρες	1,7 mg
	Γυναίκες	1,6 mg
>18έτη	Άνδρες	1,7 mg
	Γυναίκες	1,6 mg
Κύηση		1,8 mg***
Γαλουχία		1,7 mg****

\*Ως Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς ορίζεται το επίπεδο πρόσληψης ενός θρεπτικού συστατικού, το οποίο είναι επαρκές για το σύνολο σχεδόν (97,5%) του υγιούς πληθυσμού  
 \*\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη  
 \*\*\* Η Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς της Β6 στην κύηση είναι αυξημένη λόγω αύξησης του σωματικού βάρους (σωματικό βάρος μητέρας + κυήματος)  
 \*\*\*\*Η Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς της Β6 στην γαλουχία αντικατοπτρίζει τις κατά προσέγγιση απώλειες Β6 στο μητρικό γάλα  
 Πηγή: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Vitamin B6. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA Journal ADOPTED: 21 April 2016

Πίνακας 7.2: Πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς Βιταμίνης Β6 σύμφωνα με την EFSA.

των φωσφορυλιωμένων μορφών της). Ως εκ τούτου, άτομα που ακολουθούν χορτοφαγική δίαιτα μπορεί να χρειαστεί να αυξήσουν την διατροφική πρόσληψη βιταμίνης Β6, καταναλώνοντας τροφές εμπλουτισμένες με βιταμίνη Β6 ή λαμβάνοντας συμπληρώματα διατροφής. Υπολογίζεται ότι η βιοδιαθεσιμότητα της Β6 σε άτομα που ακολουθούν μικτή διατροφή κυμαίνεται στο 75% περίπου <sup>(1)</sup>.

Η σχετικά χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα της Β6 της διατροφής πιθανόν ερμηνεύει το εύρημα της μελέτης US NHANES 2003-2004, στην οποία ένα σημαντικό κομμάτι του πληθυσμού (24%) παρουσιάζει χαμηλά επίπεδα PLP πλάσματος (<20 nmol/l), παρά το ότι η διατροφική πρόσληψη της Β6 σε αυτό το πληθυσμιακό κομμάτι ισούται ή υπερβαίνει την συνιστώμενη ημερήσια. Στην ίδια μελέτη ολικές προσλήψεις βιταμίνης Β6 (από τρόφιμα και συμπληρώματα) χαμηλότερες των 2 mg ημερησίως συσχετίστηκαν με χαμηλά επίπεδα PLP πλάσματος στο 16% των ανδρών ηλικίας 13-54 ετών, στο 24% γυναικών αναπαραγωγικής περιόδου και στο 26% ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών. Ο επιπολασμός των χαμηλών επιπέδων PLP του πλάσματος βρέθηκε να είναι μεγαλύτερος σε άτομα που κατανάλωναν λιγότερο από 2 mg ημερησίως βιταμίνης Β6 σε σύγκριση με υψηλότερες προσλήψεις. Συγκεκριμένα σε άνδρες και γυναίκες άνω των 65 ετών, που λάμβαναν 2-2,9 mg βιταμίνης Β6 ημερησίως, το ποσοστό των χαμηλών επιπέδων PLP πλάσματος ήταν 14% εν συγκρίσει με το 26% της ίδιας πληθυσμιακής ομάδας, που κατανάλωνε λιγότερο από 2 mg ημερησίως βιταμίνης Β6. Τα ευρήματα αυτά θέτουν εν αμφιβόλω την αξιοπιστία των υπάρχουσών διατροφικών συστάσεων της Β6, υποδηλώνοντας ότι πιθανώς απαιτείται η προς τα άνω αναθεώρησή τους.

Στα συμπληρώματα διατροφής η Β6 ανευρίσκεται είτε ως υδροχλωρική πυριδοξίνη είτε ως 5-φωσφορική πυριδοξάλη.

## Ανεπάρκεια Βιταμίνης Β6

### Αιτιοπαθογένεια

Η ανεπάρκεια βιταμίνης Β6 δεν είναι συχνή ως ξεχωριστή διατροφική ανεπάρκεια, καθώς συνοδεύεται συνήθως από ανεπάρκειες και άλλων βιταμινών του συμπλέγματος Β, όπως της βιταμίνης Β12 και του φολικού οξέος <sup>(2)</sup>.

Τα συνθέστερα αίτια ανεπάρκειας βιταμίνης Β6 περιλαμβάνουν:

**1. Μειωμένη διατροφική πρόσληψη.** Εμφανίζεται σε περιπτώσεις βαρέως υποσιτισμού και συνοδεύεται συνήθως από ελλείψεις και άλλων βιταμινών του συμπλέγματος Β.

**2. Διαταραχή απορρόφησης.** Εμφανίζεται σε νοσήματα στα οποία διαταράσσεται η απορρόφηση της Β6 από τον εντερικό αυλό, όπως η ελκώδης κολίτιδα, η νόσος του Crohn και η κοιλιοκάκη.

**3. Διαταραχή του μεταβολισμού της Β6.** Εμφανίζεται σε:

- **Νεφροπαθείς:** πάσχοντες από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων αιμοκαθαιρόμενων ασθενών και ασθενών που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση, εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα PLP του πλάσματος λόγω αυξημένου καταβολισμού <sup>(5)</sup>.
- **Πάσχοντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα:** πάσχοντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα εμφανίζουν επίπεδα βιταμίνης Β6 αντιστρόφως ανάλογα της βαρύτητας της φλεγμονής <sup>(3)</sup>. Η μείωση των επιπέδων της βιταμίνης Β6 οφείλεται στον αυξημένο καταβολισμό της λόγω της φλεγμονώδους απόκρισης και με την σειρά της επιτείνει την φλεγμονή που σχετίζεται με την νόσο. Αν και η συμπληρωματική λήψη βιταμίνης Β6 σε πάσχοντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα βελτιώνει τάχιστα τα επίπεδα στο πλάσμα, εντούτοις δεν φαίνεται να μειώνει τους φλεγμονώδεις δείκτες και τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών <sup>(3,6)</sup>.
- **Αλκοολικοί:** η αιθυλική αλκοόλη οξειδώνεται στο ήπαρ σε ακεταλδεΐδη, η οποία αφενός μειώνει την ενδοκυττάρια σύνθεση PLP, αφετέρου ανταγωνίζεται με την PLP στην πρωτεϊνική πρόσδεση <sup>(1,3)</sup>. Τα άτομα με εξάρτηση από το αλκοόλ ενδέχεται να ωφεληθούν από την συμπληρωματική λήψη πυριδοξίνης <sup>(3)</sup>.
- **Άτομα που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με αναστολείς της πυριδοξίνης:** μια πληθώρα φαρμακευτικών ουσιών επιδρά επί του φυσιολογικού μεταβολισμού της βιταμίνης Β6, προκαλώντας λειτουργική ανεπάρκεια. Οι σημαντικότεροι αναστολείς της πυριδοξίνης είναι η κυκλοσερίνη, η ισονιαζίδη, η υδραλαζίνη, η πενικιλλαμίνη, η θεοφυλλίνη, η ερυθροποιπίνη, η φωσφορική τοξοपुरιμιδίνη, η 4-δεοξυ-πυριδοξίνη. Ο μηχανισμός διαφέρει αναλόγως της φαρμακευτικής ουσίας. Η 4-δεοξυ-πυριδοξίνη φωσφορυλιώνεται in vivo από την κινάση της πυριδοξάλης, σχηματίζοντας Ρ-4-δεοξυ-πυριδοξάλη, η οποία ανταγωνίζεται την 5-φωσφορική πυριδοξάλη για την ενεργή περιοχή των ενζύμων. Η ισονιαζίδη και η πενικιλλαμίνη συνδέονται με την πυριδοξάλη προς σχηματισμό υδραζόνης, με αποτέλεσμα την αναστολή σύνθεσης της φωσφορικής πυριδοξάλης.

## Κλινική εικόνα

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης Β6 εκδηλώνεται κλινικά με συμπτωματολογία από το δέρμα, την αιμοποίηση, το νευρικό σύστημα και το ανοσοποιητικό σύστημα. Στο δέρμα παρατηρούνται ακρωδυνία, στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, γωνιακή χειλίτιδα και διαταραχή της επούλωσης. Ως προς την αιμοποίηση, προκαλείται υπόχρωμη μικροκυτταρική και σιδηροβλαστική αναιμία. Στο νευρικό σύστημα προκαλείται περιφερική νευρίτιδα με απομυελίνωση των περιφερικών νεύρων και του νωτιαίου μυελού καθώς επίσης και επιληπτικοί σπασμοί λόγω μειώσεως του γ-αμινοβουτυρικού οξέως (κύριου ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή, συντιθέμενου από την γλουταμική δεκαρβοξυλάση με συνένζυμο την Β6) <sup>(1,2)</sup>. Οι επιληπτικοί σπασμοί αποτελούν χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα ανεπάρκειας Β6 στα βρέφη, στα οποία συνοδεύεται από ευερεθιστότητα και ασυνήθιστα οξεία ακοή <sup>(2)</sup>. Όσον αφορά στο ανοσοποιητικό, η ανεπάρκεια της βιταμίνης Β6 διαταράσσει την παραγωγή αντισωμάτων και την εκδήλωση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας.

Άτομα με οριακά επίπεδα βιταμίνης Β6 ή ήπια ανεπάρκεια ενδέχεται να μην έχουν σημεία ή συμπτώματα ανεπάρκειας για μήνες ή και χρόνια.

## Αξιολόγηση status της Βιταμίνης Β6

Ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος εργαστηριακός δείκτης καθορισμού του διατροφικού status της βιταμίνης Β6 είναι τα επίπεδα της 5-φωσφορικής πυριδοξάλης (PLP) του πλάσματος. Όπως προαναφέρθηκε, τα επίπεδα PLP του πλάσματος που θεωρούνται ότι αντικατοπτρίζουν επαρκή διατροφική πρόσληψη είναι διαφορετικά στις ΗΠΑ / Καναδά (>20 nmol/L) και στην Ευρωπαϊκή Ένωση (>30 nmol/L).

Άλλοι εργαστηριακοί δείκτες καθορισμού του διατροφικού status της βιταμίνης Β6 περιλαμβάνουν την ολική Β6 πλάσματος, την ολική Β6 των ούρων και την 5-φωσφορική πυριδοξάλη ούρων <sup>(1)</sup>.

## Θεραπεία

Το δοσολογικό σχήμα της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ανεπάρκειας της βιταμίνης Β6 και των επιπλοκών της αναγράφεται στον [πίνακα 7.3](#).

Για την πρόληψη της προκαλούμενης από ισονιαζίδη και πενικιλλαμίνη αναιμίας, απαιτούνται 10-50 mg βιταμίνης Β6 P.O. ημερησίως.

## Βιταμίνη Β6 στην κλινική πράξη

### Φυσιολογική ανοσολογική λειτουργία

Όπως προαναφέρθηκε, ο μεταβολισμός της τρυπτοφάνης μέσω του μονοπατιού της κυνουρενίνης και η παραγωγή NAD γίνονται μέσω PLP-εξαρτώμενων ενζύμων. Είναι γνωστό ότι η οδός αυτή ενεργοποιείται από την δράση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσιακή απόκριση και στην φλεγμονή, καθώς αρκετοί ενδιάμεσοι μεταβολίτες του μονοπατιού της κυνουρενίνης επάγουν την κυτταρική απόπτωση, αναστέλλουν την διαφοροποίηση των CD-4 Τ λεμφοκυττάρων και αναστέλλουν την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών <sup>(26)</sup>. Παλαιότερες μελέτες συνδέουν την βέλτιστη διατροφική πρόσληψη Β6 με την φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους <sup>(27,28)</sup>. Επιπροσθέτως, χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα συμβάλλουν στην αυξημένη ενεργοποίηση του μονοπατιού της κυνουρενίνης αυξάνοντας τις συνολικές διατροφικές απαιτήσεις βιταμίνης Β6, υποδηλώνοντας ότι η βέλτιστη διατροφική πρόσληψη Β6 σε πάσχοντες από χρόνια νοσήματα είναι πιθανόν υψηλότερη της συνιστώμενης ημερήσιας.

### Αντιμετώπιση υπερομοκυστεϊναιμίας

Πολλές τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με υπερομοκυστεϊναιμία και αγγειακή δυσλειτουργία κατέδειξαν ότι η συμπληρωματική χορήγηση

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Β6 ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΤΗΣ		
	Δοσολογικό Σχήμα	
	Παιδιά	Ενήλικες
<b>Ανεπάρκεια Β6</b>	10 έως 100 mg I.M. ή I.V. για την διόρθωση της ανεπάρκειας και εν συνεχεία διατροφική πρόσληψη σύμφωνα με την Σ.Η.Π. για την πρόληψη της υποτροπής	2.5 έως 10 mg P.O. ημερησίως για 3 εβδομάδες και εν συνεχεία 2 έως 5 mg ημερησίως ως συμπλήρωμα της διαίτας
<b>Σπασμοί σχετιζόμενοι με ανεπάρκεια βιταμίνης Β6</b>	100 mg I.M. or I.V. άπαξ	

Πίνακας 7.3: Δοσολογικό σχήμα για τη θεραπεία της ανεπάρκειας της Βιταμίνης Β6.

φυλλικού οξέος (0,8-2,5 mg ημερησίως) μόνη της ή σε συνδυασμό με βιταμίνη Β6 (40-50 mg ημερησίως) και βιταμίνη Β12 (0,4-1 mg ημερησίως) μειώνει τις συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης νηστείας του πλάσματος<sup>(16,17,18,19)</sup>. Αντιθέτως, μελέτες που αφορούσαν σε συμπληρωματική χορήγηση μόνο βιταμίνης Β6 δεν έδειξαν επίδραση στα επίπεδα της ομοκυστεΐνης νηστείας του πλάσματος<sup>(29, 30)</sup>.

## Προεμμηνορυσιακό σύνδρομο (PMS)

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση εννέα κλινικών μελετών, στις οποίες συμμετείχαν σχεδόν 1.000 γυναίκες με PMS, διαπιστώθηκε ότι η βιταμίνη Β6 (80 έως 500 mg per os ημερησίως) είναι πιο αποτελεσματική στην μείωση των συμπτωμάτων του PMS εν συγκρίσει με το εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες από τις μελέτες που αναλύθηκαν ήταν μικρές και αρκετές εξ αυτών είχαν μεθοδολογικές αδυναμίες<sup>(12)</sup>. Σε μία πιο πρόσφατη, διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη placebo-controlled μελέτη σε ενενήντα τέσσερις γυναίκες διαπιστώθηκε ότι η καθημερινή λήψη 80 mg πυριδοξίνης κατά την διάρκεια τριών καταμήνιων κύκλων σχετίστηκε με στατιστικά σημαντική μείωση σε ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων του PMS, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών της διάθεσης, της ευερεθιστότητας και κυρίως των αγχωδών εκδηλώσεων<sup>(13)</sup>. Η πιθανή αποτελεσματικότητα της βιταμίνης Β6 στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της PMS που σχετίζονται με την διάθεση, ενδεχομένως, οφείλεται στον ρόλο της ως συμπαράγοντα στην βιοσύνθεση των νευροδιαβιβαστών<sup>(14)</sup>.

## Έμεση και ναυτία

Η ναυτία και η έμεση είναι αρκετά συχνές κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, καθώς υπολογίζεται ότι εμφανίζονται στο 85% του συνόλου των

κυήσεων<sup>(15)</sup>. Η βιταμίνη Β6 αποτέλεσε ένα από τα πρώτα θεραπευτικά μέσα για την αντιμετώπισή τους, καθώς χρησιμοποιήθηκε ήδη από την δεκαετία του 1940. Το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας (American College of Obstetrics and Gynecology-ACOG) συνιστά την μονοθεραπεία με 10-25 mg βιταμίνης Β6, τρεις ή τέσσερις φορές την ημέρα, για την θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου της κύησης<sup>(15)</sup>.

Επί αποτυχίας της αγωγής, το ACOG συνιστά την προσθήκη δοξυλαμίνης. Η λήψη των συμπληρωμάτων Β6 κατά την διάρκεια της κύησης συνιστάται να γίνεται μόνο με την σύμφωνη γνώμη του ιατρού και υπό ιατρική παρακολούθηση, καθώς οι θεραπευτικές δόσεις υπερβαίνουν την ανώτερη ημερήσια ανεκτή δόση.

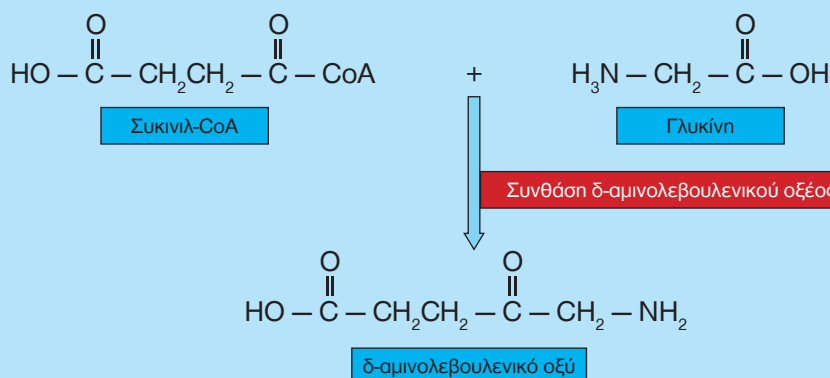
## Συγγενής σιδηροβλαστική αναιμία που ανταποκρίνεται στην πυριδοξίνη

Η συγγενής σιδηροβλαστική αναιμία αποτελεί την συχνότερη μορφή σιδηροβλαστικής αναιμίας. Η τυπική μορφή είναι φυλοσύνδετη (X-χρωμόσωμα) και εμφανίζεται κατά κανόνα στους άνδρες, σπανιότερα όμως και στις γυναίκες. Αν και εκδηλώνεται μέχρι την ηλικία των 30 ετών, έχουν περιγραφεί αρκετές περιπτώσεις εκδήλωσης της νόσου σε ηλικίες πάνω από 60 έτη.

Προκαλείται λόγω διαταραχής της λειτουργίας της συνθάσης του αμινολεβουλενικού οξέος, η οποία συμμετέχει στην σύνθεση του αμινολεβουλενικού οξέος. Η συνθάση του αμινολεβουλενικού οξέος καταλύει το πρώτο βήμα του μονοπατιού βιοσύνθεσης της αίμης και η καταλυτική της ενεργότητα εξαρτάται από την 5-φωσφορική πυριδοξάλη, η οποία δρα ως συμπαράγοντα του ενζύμου (Εικόνα 7.6).

Η διαταραχή της βιοσύνθεσης της αίμης οδηγεί σε ανε-

### ΤΟ ΠΡΩΤΟ ΒΗΜΑ ΤΟΥ ΜΟΝΟΠΑΤΙΟΥ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΑΙΜΗΣ



**Εικόνα 7.6: Το πρώτο βήμα του μονοπατιού βιοσύνθεσης της αίμης.** Η συνθάση του δ-αμινολεβουλενικού οξέος καταλύει την αποκαρβοξυλιωτική συμπύκνωση της γλυκίνης και του πλέκτρολο-συνένζυμου Α (sCoA) αποδίδοντας δ-αμινολεβουλενικό οξύ (ALA), συνένζυμο Α και διοξειδίο του άνθρακα (CO<sub>2</sub>).

παρκή παραγωγή πρωτοπορφυρίνης IX και αδυναμία δέσμευσης του διαθέσιμου σιδήρου, με αποτέλεσμα αναποτελεσματική ερυθροποίηση και αντιδραστικά αυξημένη απορρόφηση σιδήρου. Η επακόλουθη προοδευτική τοξική συσσώρευση σιδήρου λαμβάνει χώρα στους περισσότερους ιστούς, προκαλώντας αρθρίτιδα, ενδοκρινικές διαταραχές (διαταραχή της ανάπτυξης, διαταραχή της αναπαραγωγικής λειτουργίας, σακχαρώδη διαβήτη), κίρρωση του ήπατος και καρδιακή ανεπάρκεια.

Η χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης Β6 (ως υδροχλωρική πυριδοξίνη) ακολουθείται από καλή ανταπόκριση. Η πυριδοξίνη, μεταβολίζεται σε 5-φωσφορική πυριδοξάλη, αντισταθμίζοντας την μειωμένη συγγένεια του ενζύμου και συμβάλλοντας στην αύξηση των επιπέδων της αίμης και κατ' επέκταση της αιμοσφαιρίνης. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, αν και αυξάνονται, δεν επιστρέφουν στις φυσιολογικές τιμές. Το δοσολογικό σχήμα περιλαμβάνει χορήγηση 200-400 mg Β6 ημερησίως για έναν έως δύο μήνες και εν συνεχεία 30-50 mg Β6 ημερησίως ως συντήρηση.

## Γενετικά σύνδρομα μεταβολισμού

Μια σειρά από σπάνια μεταβολικά νοσήματα (Πυριδοεξαρτώμενα Σύνδρομα / Πρωτοπαθής Υπεροξαλουρία / Ομοκυστινουρία/ Κυσταθειονιουρία) είναι ευαίσθητα στην χορήγηση υψηλών δόσεων πυριδοξίνης ή και PLP. Το δοσολογικό σχήμα περιλαμβάνει χορήγηση 200-400 mg ημερησίως για έναν έως δύο μήνες και εν συνεχεία 30-50 mg ημερησίως ως συντήρηση.

## Ασφάλεια λήψης Βιταμίνης Β6

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πρόσληψη βιταμίνης Β6 διατροφικής προελεύσεως, ακόμη και σε σχετικά υψηλές ποσότητες, δεν έχει αναφερθεί ότι προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες <sup>(1)</sup>. Αντιθέτως, έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε πρόσληψη βιταμίνης Β6 από συμπληρώματα διατροφής και φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα. Το κατώτατο επίπεδο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών είναι τα 500 mg ημερησίως.

Η συνθέςτερη και σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η αισθητική νευροπάθεια, η εμφάνιση της οποίας έχει περιγραφεί κατόπιν μακροχρόνιας πρόσληψης δόσεων που υπερβαίνουν τα 500 mg ημερησίως. Τόσο η βαρύτητα όσο και η πρόγνωση της αισθητικής νευροπάθειας, που οφείλεται σε υψηλή πρόσληψη Β6, είναι δοσοεξαρτώμενες. Αν και η συμπτωματολογία υποστρέφει τάχιστα με την διακοπή χορήγησης της Β6, η συνέχιση της λήψης υψηλών ποσοτήτων μπορεί να οδηγήσει σε

αταξία <sup>(7,8-11)</sup>. Ο Lewis <sup>(34)</sup> πρότεινε ότι η νευροτοξικότητα που προκαλεί η πυριδοξίνη συμβαίνει όταν υπερβαίνεται η ικανότητα του ήπατος να φωσφορυλιώνει την πυριδοξίνη στην ενεργό μορφή της (φωσφορική πυριδοξάλη), με αποτέλεσμα οι κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις πυριδοξίνης να προκαλούν την τοξικότητα.

Λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες, που έχουν περιγραφεί σε περιπτώσεις υπερβολικής πρόσληψης βιταμίνης Β6, περιλαμβάνουν φωτοευαισθησία και γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως ναυτία και έμετος <sup>(1,2)</sup>.

### Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία στην πυριδοξίνη.

### Προφυλάξεις

Μακροχρόνια λήψη δόσεων πυριδοξίνης, που υπερβαίνουν τα 500 mg, έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση αισθητικής νευροπάθειας.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η χορήγηση πυριδοξίνης κατά την διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας είναι ασφαλής. Η συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη είναι 1,9 mg στην κύηση και 2 mg στην γαλουχία. Το ανώτατο ανεκτό επίπεδο πρόσληψης πυριδοξίνης στην κύηση και την γαλουχία είναι 25 mg. Η χορήγηση υψηλότερων δόσεων πυριδοξίνης στην κύηση ενδείκνυται σε γυναίκες με έμεση και ναυτία κύησης και πρέπει να γίνεται υπό ιατρική παρακολούθηση <sup>(15)</sup>.

### Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)

Το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης (UL) για την πυριδοξίνη καθορίστηκε από την EFSA <sup>(20)</sup> βάση των βιβλιογραφικών αναφορών που αφορούσαν στην εμφάνιση νευροτοξικότητας (Πίνακας 7.4).

Το αντίστοιχο ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης (UL) για την πυριδοξίνη που καθορίστηκε από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB), διαφέρει σημαντικά <sup>(1)</sup> (Πίνακας 7.5).

### Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις της βιταμίνης Β6 με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον πίνακα 7.6.

## ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΠΥΡΙΔΟΞΙΝΗΣ

Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως
EFSA (European Food Safety Authority)	1-3 ετών	5
	4-6 ετών	7
	7-10 ετών	10
	11-14 ετών	15
	15-17 ετών	20
	>18 ετών	25
	Κύπηση	25
	Γαλουχία	25

Πίνακας 7.4: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Πυριδοξίνης σύμφωνα με την EFSA.

## ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΠΥΡΙΔΟΞΙΝΗΣ

Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως
FNB (Food and Nutrition Board)	1-3 ετών	30
	4-8 ετών	40
	9-13 ετών	60
	14-18 ετών	80
	>19 ετών	100

Πίνακας 7.5: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Πυριδοξίνης σύμφωνα με το FNB.

## ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Β6

## Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις

Κυκλοσερίνη	Ανεπάρκεια βιταμίνης Β6, μέσω σχηματισμού ανενεργών ενώσεων.
Ισονιαζίδη	
Υδραλαζίνη	
Πενικιλλαμίνη	
Θεοφυλλίνη	
Ερυθροποϊπίνη	
Αντισυλληπτικά από του στόματος*	Αύξηση των απαιτήσεων του οργανισμού σε Β6.
Βαλπροϊκό οξύ	
Θεοφυλλίνη	
Υδραλαζίνη	Αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης φωτοευαισθησίας.
Αμιωδαρόνη	
Φαινοβαρβιτάλη	Μείωση των επιπέδων του φαρμάκου σε λήψη υψηλών δόσεων βιταμίνης Β6 από του στόματος.
Φαινυτοΐνη / Φωσφαινυτοΐνη	

<b>Λεβοντόπα</b>	Η λήψη Β6 (>5 mg) μειώνει την δράση της λεβοντόπα, γιατί αυξάνει την αποκαρβοξυλίωση της ντόπα σε ντοπαμίνη στους περιφερικούς ιστούς.
<b>Καρβαμαζεπίνη</b>	Μείωση επιπέδων Β6 σε χρόνια λήψη καρβαμαζεπίνης.
<b>Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα</b>	
<b>Αλκοόλ</b>	Η αιθυλική αλκοόλη οξειδώνεται στο ήπαρ σε ακεταλδεΐδη, η οποία αφενός μειώνει την ενδοκυττάρια σύνθεση PLP, αφετέρου ανταγωνίζεται με την PLP στην πρωτεϊνική πρόσδεση. Ως εκ τούτου σε αλκοολικούς εμφανίζεται συχνά λειτουργική ανεπάρκεια βιταμίνης Β6.

Πίνακας 7.6: Αλληλεπιδράσεις Βιταμίνης Β6.

### \*Αντισυλληπτικά από του στόματος (OCs) και status Βιταμίνης Β6

Κατά την διάρκεια της δεκαετίας του '60 και του '70, ήταν κοινή κλινική πρακτική η χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης Β6 (100-150 mg ημερησίως) σε γυναίκες που λάμβαναν από του στόματος αντισυλληπτικά. Η πρακτική αυτή στηρίχθηκε στο ότι γυναίκες που λάμβαναν από του στόματος αντισυλληπτικά εμφάνιζαν παθολογική δοκιμασία φόρτισης με τρυπτοφάνη. Η δοκιμασία αυτή αποτελεί μια λειτουργική δοκιμασία εκτίμησης του status βιταμίνης Β6 και περιλαμβάνει την μέτρηση μεταβολιτών της τρυπτοφάνης κατόπιν από του στόματος χορήγησης τρυπτοφάνης. Επειδή για τον φυσιολογικό καταβολισμό της τρυπτοφάνης απαιτείται Β6, η παθολογική δοκιμασία φόρτισης με τρυπτοφάνη υποδηλώνει ανεπάρκεια βιταμίνης Β6.

Νεότερα δεδομένα επιβεβαιώνουν την ανεπάρκεια της βιταμίνης Β6 σε γυναίκες που λαμβάνουν από του στόματος αντισυλληπτικά<sup>(31,32)</sup>, χωρίς όμως να έχει καθοριστεί ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο τα OCs επηρεάζουν το status της βιταμίνης Β6 (π.χ. αν επηρεάζουν την απορρόφηση της βιταμίνης Β6 ή την ιστική κατανομή της PLP).

Ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπάρκειας βιταμίνης Β6 είναι μεγαλύτερος σε γυναίκες που λάμβαναν OCs και τα διέκοψαν λόγω κύησης, καθώς οι διατροφικές απαιτήσεις της Β6 στην κύηση είναι υψηλότερες. Ως εκ τούτου, η χορήγηση Β6 σε γυναίκες που λαμβάνουν OCs θεωρείται δικαιολογημένη, παρά το γεγονός ότι δεν έχει συσχετισθεί με μείωση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών<sup>(33)</sup>.

### Βιβλιογραφία

- Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.
- McCormick D. Vitamin B6. In: Bowman B, Russell R, eds. Present Knowledge in Nutrition. 9th ed. Washington, DC: International Life Sciences Institute; 2006.
- Mackey A, Davis S, Gregory J. Vitamin B6. In: Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins R, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 10th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. FoodData Central, 2019.
- Merrill AH, Jr., Henderson JM. Diseases associated with defects in vitamin B6 metabolism or utilization. Annu Rev Nutr 1987;7:137-56.
- Chiang EP, Selhub J, Bagley PJ, Dallal G, Roubenoff R. Pyridoxine supplementation corrects vitamin B6 deficiency but does not improve inflammation in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2005;7:R1404-11.
- Simpson JL, Bailey LB, Pietrzik K, Shane B, Holzgreve W. Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. Part I—Folate, Vitamin B12, Vitamin B6. J Matern Fetal Neonatal Med 2010;23:1323-43.
- Bendich A, Cohen M. Vitamin B6 safety issues. Ann N Y Acad Sci 1990;585:321-30.
- Gdynia HJ, Muller T, Sperfeld AD, Kuhnlein P, Otto M, Kassubek J, et al. Severe sensorimotor neuropathy after intake of highest dosages of vitamin B6. Neuromuscul Disord 2008;18:156-8.
- Perry TA, Weerasuriya A, Mouton PR, Holloway HW, Greig NH. Pyridoxine-induced toxicity in rats: a stereological quantification of the sensory neuropathy. Exp Neurol 2004;190:133-44.
- Bender DA. Non-nutritional uses of vitamin B6. Br J Nutr 1999;81:7-20.
- Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, Shaughn O'Brien PM. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. BMJ 1999;318:1375-81.
- Kashanian M, Mazinani R, Jalalmanesh S. Pyridoxine (vitamin B6) therapy for premenstrual syndrome. Int J Gynaecol Obstet 2007;96:43-4.
- Bendich A. The potential for dietary supplements to reduce premenstrual syndrome (PMS) symptoms. J Am Coll Nutr 2000;19:3-12.
- ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. Obstet Gynecol 2004;103:803-14.
- Ebbing M, Bonaa KH, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE, Rasmussen K, et al. Combined analyses and extended follow-up of two randomized controlled homocysteine-lowering B-vitamin trials. J Intern Med 2010;268:367-82.
- Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, McQueen M, Lonn E. Homocysteine-lowering therapy and stroke



- risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke* 2009;40:1365-72.
18. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:2027-36.
  19. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-75.
  20. Scientific Committee on Food and Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006. Tolerable Upper Intake Levels for vitamins and minerals. European Food Safety Authority, Parma, Italy. Available at: [www.efsa.eu](http://www.efsa.eu).
  21. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Vitamin B6. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA Journal ADOPTED: 21 April 2016.
  22. Clayton PT. B6-responsive disorders: a model of vitamin dependency. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(2-3):317-326.
  23. Leklem JE. Vitamin B-6. In: Shils M, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999:413-422.
  24. Schnackerz KD, Benesch RE, Kwong S, Benesch R, Helmreich EJ. Specific receptor sites for pyridoxal 5'-phosphate and pyridoxal 5'-deoxymethylenephosphonate at the  $\alpha$  and  $\beta$  NH<sub>2</sub>-terminal regions of hemoglobin. *J Biol Chem*. 1983;258(2):872-875.
  25. Huq MD, Tsai NP, Lin YP, Higgins L, Wei LN. Vitamin B6 conjugation to nuclear corepressor RIP140 and its role in gene regulation. *Nat Chem Biol*. 2007;3(3):161-165.
  26. Paul L, Ueland PM, Selhub J. Mechanistic perspective on the relationship between pyridoxal 5'-phosphate and inflammation. *Nutr Rev*. 2013;71(4):239-244.
  27. Meydani SN, Ribaya-Mercado JD, Russell RM, Sahyoun N, Morrow FD, Gershoff SN. Vitamin B-6 deficiency impairs interleukin 2 production and lymphocyte proliferation in elderly adults. *Am J Clin Nutr*. 1991;53(5):1275-1280.
  28. Talbott MC, Miller LT, Kerkvliet NI. Pyridoxine supplementation: effect on lymphocyte responses in elderly persons. *Am J Clin Nutr*. 1987;46(4):659-664.
  29. Bosy-Westphal A, Holzapfel A, Czech N, Muller MJ. Plasma folate but not vitamin B(12) or homocysteine concentrations are reduced after short-term vitamin B(6) supplementation. *Ann Nutr Metab*. 2001;45(6):255-258.
  30. Lee BJ, Huang MC, Chung LJ, et al. Folic acid and vitamin B12 are more effective than vitamin B6 in lowering fasting plasma homocysteine concentration in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(3):481-487.
  31. Morris MS, Picciano MF, Jacques PF, Selhub J. Plasma pyridoxal 5'-phosphate in the US population: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2004. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1446-1454.
  32. Lussana F, Zighetti ML, Bucciarelli P, Cugno M, Cattaneo M. Blood levels of homocysteine, folate, vitamin B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users. *Thromb Res*. 2003;112(1-2):37-41.
  33. Villegas-Salas E, Ponce de Leon R, Juarez-Perez MA, Grubb GS. Effect of vitamin B6 on the side effects of a low dose combined oral contraceptive. *Contraception*. 1997;55(4):245-248.
  34. P J Lewis. Pain in the hand and wrist. Pyridoxine supplements may help patients with carpal tunnel syndrome. *BMJ*. 1995 Jun 10;310(6993):1534.

## 8. Βιταμίνη B7 (Βιοτίνη)

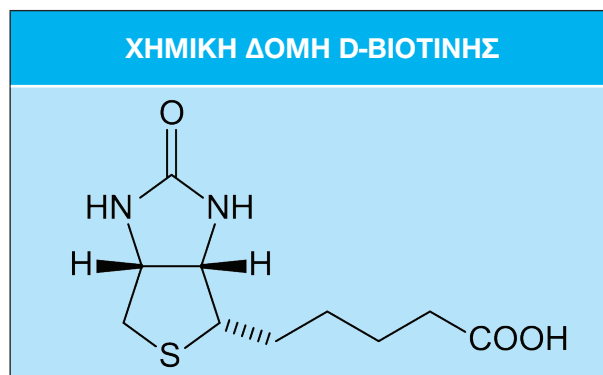
### Εισαγωγή

Η βιταμίνη B7 αποτελεί την έβδομη βιταμίνη του συμπλέγματος των βιταμινών B. Αν και αναφέρεται με πληθώρα ονομασιών (βιταμίνη H, βιταμίνη B<sub>7</sub>, παράγοντας W, παράγοντας S, συνένζυμο R, bios II<sub>B</sub>, προστατευτικός παράγοντας X, προστατευτικός παράγοντας έναντι της βλάβης από το λεύκωμα του αυγού), η ονομασία που έχει καθιερωθεί στην σύγχρονη βιβλιογραφία είναι η «βιοτίνη».

Ανακαλύφθηκε στις αρχές του προηγούμενου αιώνα, όταν παρατηρήθηκε σε κύτταρα ζυμομυκήτων η ύπαρξη ενός θρεπτικού παράγοντα, που αρχικά ονομάστηκε «bios». Ο παράγοντας αυτός αποτελούνταν από τρεις επιμέρους υποομάδες (bios I, bios II<sub>A</sub> και bios II<sub>B</sub>), εκ των οποίων η υποομάδα bios II<sub>B</sub> περιείχε ένα μοναδικό συστατικό, το οποίο στην συνέχεια αποδείχθηκε ότι ήταν η βιοτίνη. Στις επόμενες δεκαετίες του '20 και του '30 διαπιστώθηκε η ύπαρξη ενός παράγοντα σε πολλαπλές διατροφικές πηγές (άμυλο πατάτας, κρόκος αυγού, γάλα), ο οποίος διέθετε την ιδιότητα να προστατεύει πειραματόζωα, τα οποία τρέφονταν με ωμό λεύκωμα αυγού από την εμφάνιση δερματίτιδας, αλωπεκίας και νευρολογικών διαταραχών. Ο άγνωστος αυτός προστατευτικός παράγοντας ονομάστηκε αρχικά «παράγοντας X» και αργότερα «βιταμίνη H» (από το αρχικό γράμμα της γερμανικής λέξης haut που σημαίνει δέρμα). Παρόμοιες βιολογικές ιδιότητες με τον παράγοντα X διέθετε και το συνένζυμο R, ένας αναπνευστικός παράγοντας στα αζωτοβακτήρια των ψυχανθών. Την δεκαετία του '40 αποδείχθηκε ότι όλες οι παραπάνω ενώσεις ήταν ταυτόσημες και σταδιακά άρχισαν να αναφέρονται ως «βιοτίνη».

Στην ίδια δεκαετία προσδιορίστηκε και η χημική δομή του μορίου της βιοτίνης, η οποία συνίσταται σε δύο συζευγμένους δακτυλίους, τον ουρείδικό και τον τετραϋδραφαινικό. Ο δεύτερος φέρει ως υποκαταστάτη στην θέση 2 το πεντανικό οξύ. Η χαρακτηριστική χημική δομή του μορίου δίνει την δυνατότητα σχηματισμού οκτώ στερεοϊσομερών (D- και L-βιοτίνη, D- και L-επιβιοτίνη, D- και L-αλλοβιοτίνη, D- και L-επι-αλλοβιοτίνη), εκ των οποίων μόνο η D(+)-βιοτίνη ανευρίσκεται στην φύση και διαθέτει βιολογική δράση στον άνθρωπο (**Εικόνα 8.1**).

Στον άνθρωπο, η βιοτίνη συμμετέχει ενεργά σε σημαντικές μεταβολικές διαδικασίες, όπως η γλυκονεογένεση, η σύνθεση των λιπαρών οξέων και ο καταβολισμός των αμινοξέων, απόρροια της ιδιότητάς της να συνδέεται ομοιοπολικά (βιοτινυλίωση) με τις καρβοξυλάσες. Εκτός του ρόλου της στον μεταβολισμό, η ιδιότητά της να συνδέεται ομοιοπολικά με τις ιστόνες, εμπλέκει την βιοτίνη στην μετα-μεταφραστική τροποποίηση των ιστονών και



**Εικόνα 8.1:** Χημική δομή D-Βιοτίνης.

μέσω αυτής στην αντιγραφή του DNA, στην γονιδιακή έκφραση και στην κυτταρική διαφοροποίηση.

Ο κλινικός ρόλος της βιοτίνης, αν και σημαντικός, παραμένει εν πολλοίς άγνωστος. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η εντόπιση πληθυσμιακών ομάδων με μη φυσιολογικά επίπεδα βιοτίνης (έγκυες και θηλάζουσες, ασθενείς υπό ολική παρεντερική διατροφή, ασθενείς υπό χρόνια χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων) καθώς και η παθοφυσιολογική συσχέτιση της βιοτίνης με έναν σημαντικό αριθμό παθολογικών καταστάσεων (σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου των νεογνών, σηψηγοτορροϊκή δερματίτιδα της παιδικής ηλικίας, ανεπάρκεια των καρβοξυλάσων).

## Μεταβολισμός Βιοτίνης

### Απορρόφηση Βιοτίνης

Η βιοτίνη συντίθεται από πολλούς μικροοργανισμούς και φυτά. Η σύνθεσή της έχει μελετηθεί ιδιαίτερα στα βακτήρια, χωρίς ωστόσο να έχει αποσαφηνιστεί πλήρως το βιοσυνθετικό μονοπάτι. Θεωρείται, πάντως, ότι οι μηχανισμοί βακτηριακής σύνθεσης της βιοτίνης ισχύουν και για τα κύτταρα των ανώτερων φυτικών οργανισμών. Οι ανώτεροι ζωικοί οργανισμοί (συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου) αδυνατούν να συνθέσουν βιοτίνη και ως εκ τούτου πρέπει να την λαμβάνουν από την διατροφή τους.

Πρέπει, ωστόσο, να επισημανθεί ότι μια μικρή ποσότητα βιοτίνης συντίθεται στον άνθρωπο από τα βακτήρια της εντερικής χλωρίδας. Η ποσότητα της βιοτίνης που συντίθεται από την εντερική χλωρίδα και η βιοδιαθεσιμότητα αυτής δεν έχουν καθοριστεί. Έτσι, ο ρόλος της παραγόμενης από την εντερική χλωρίδα βιοτίνης στην ομοιοστασία της βιοτίνης του ανθρώπινου οργανισμού παραμένει αδιευκρίνιστος. Σε πειράματα σε καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου του λεπτού και παχέος εντέρου έχει περιγραφεί κυτταρική πρόσληψη της ελεύθερης βιοτίνης μέσω του νάτριο-εξαρτώμενου μεταφορέα πολυβιταμινών

(Sodium-dependent multivitamin transporter (hSMVT)), γεγονός που υποδηλώνει ότι ένα ποσοστό της βιοτίνης που παράγεται από την εντερική χλωρίδα απορροφάται και συμβάλλει στην ομοιοστασία της βιοτίνης στον ανθρώπινο οργανισμό. Η υπόθεση αυτή έχει επιβεβαιωθεί σε πειράματα σε χοίρους.

Το μεγαλύτερο ποσοστό της βιοτίνης διατροφικής προέλευσης είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες, σχηματίζοντας πρωτεϊνικά σύμπλοκα, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό είναι ελεύθερης μορφής <sup>(1,3,4,6)</sup>. Οι πρωτεάσες διασπούν τις πρωτεϊνικά συνδεδεμένες μορφές βιοτίνης αρχικά σε ολιγοπεπτίδια βιοτίνης και εν συνεχεία σε βιοσιτίνη (biocytin-αποτελεί βιοτίνη συνδεδεμένη με ένα μόριο λυσίνης). Η βιοσιτίνη, με την επίδραση της βιοτινιδάσης, διασπάται περαιτέρω σε ελεύθερη βιοτίνη <sup>(6)</sup>. Η βιοτινιδάση ανευρίσκεται τόσο στην ψηκτροειδή παρυφή των εντεροκυττάρων όσο και στο παγκρεατικό υγρό. Εκτός του γαστρεντερικού, η βιοτινιδάση ανευρίσκεται σχεδόν σε όλα τα κύτταρα, συμβάλλοντας στον μεταβολικό κύκλο και ανακύκλωση της βιοτίνης.

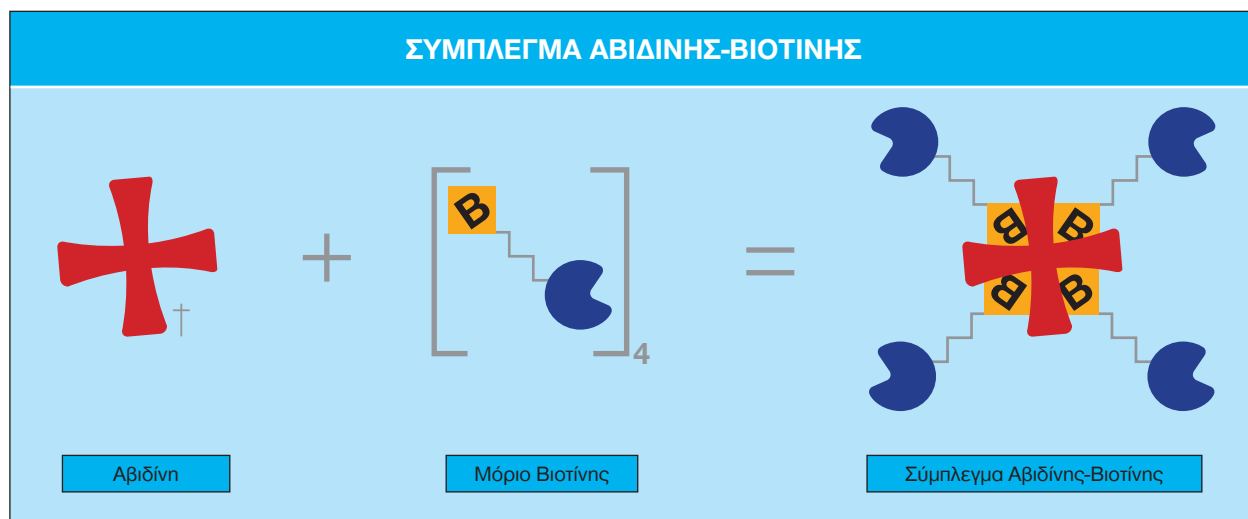
Ο τρόπος απορρόφησης της ελεύθερης βιοτίνης από τα εντεροκύτταρα του λεπτού εντέρου εξαρτάται από την προσλαμβανόμενη δόση. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις, η απορρόφηση γίνεται μέσω ενεργητικής μεταφοράς, ενώ σε υψηλές απορροφάται μέσω παθητικής διάχυσης, λόγω κορεσμού των διαμεμβρανικών μεταφορέων.

Η διατροφική αβιδίνη, μια γλυκοπρωτεΐνη που ανευρίσκεται σε ωμό λεύκωμα αυγών, επηρεάζει σημαντικά την βιοδιαθεσιμότητα της βιοτίνης, καθώς κάθε μόριο αβιδίνης συνδέεται με τέσσερα μόρια βιοτίνης, αποτρέποντας την απορρόφησή της από τον γαστρεντερικό αυλό <sup>(7,8)</sup>. Συγκεκριμένα, η αβιδίνη αποτελεί ένα ομοτετραμερές, αποτελούμενο από τέσσερις πανομοιότυπες υποομάδες, η καθεμιά από τις οποίες μπορεί να

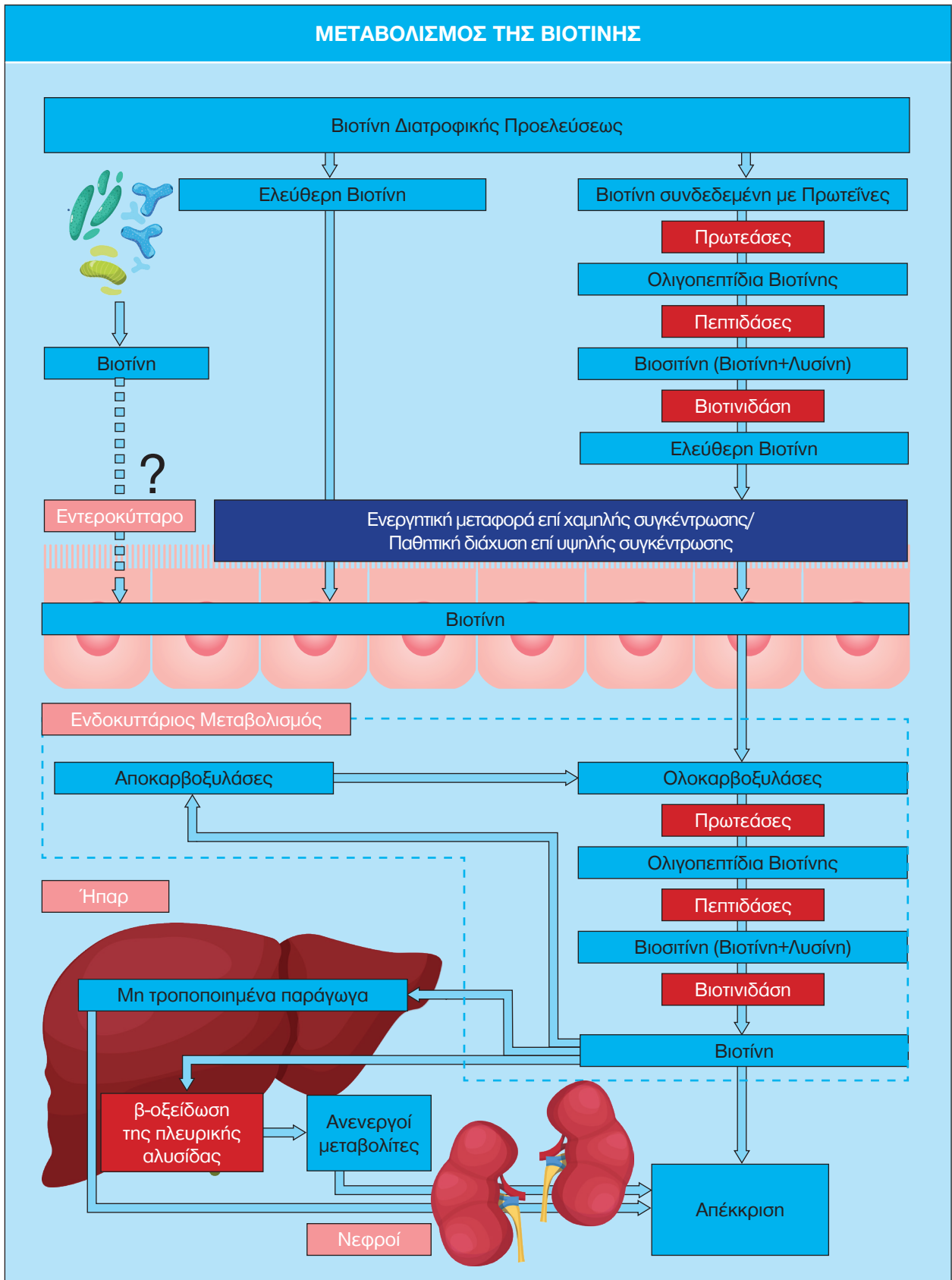
δεσμεύσει από ένα μόριο βιοτίνης με υψηλό βαθμό χημικής συγγένειας. Η σταθερά διάστασης του συμπλέγματος αβιδίνης-βιοτίνης είναι  $KD \approx 10^{-15} M$ , γεγονός που φανερώνει ότι είναι ένας από τους ισχυρότερους γνωστούς μη-ομοιοπολικούς δεσμούς (Εικόνα 8.2). Το μαγείρεμα σε υψηλές θερμοκρασίες (100°C) μετουσιώνει την αβιδίνη και απελευθερώνει την βιοτίνη. Η επίδραση της αβιδίνης στην απορρόφηση της βιοτίνης έπαιξε ρόλο στην ανακάλυψη της τελευταίας. Στις δεκαετίες του '20 και του '30, πειραματόζωα τα οποία τρέφονταν με ωμό λεύκωμα αυγού παρουσίαζαν δερματίτιδα, αλωπεκία και νευρολογικές διαταραχές. Τότε διαπιστώθηκε η ύπαρξη ενός παράγοντα σε πολλαπλές διατροφικές πηγές, ο οποίος διέθετε την ιδιότητα να προστατεύει τα πειραματόζωα από την εμφάνιση της συγκεκριμένης κλινικής σημειολογίας. Ο άγνωστος αυτός προστατευτικός παράγοντας ήταν η βιοτίνη και ονομάστηκε «προστατευτικός παράγοντας Χ». Ο μηχανισμός με τον οποίο προστάτευε τα πειραματόζωα ήταν απλός και συνίστατο στην αποκατάσταση της έλλειψης βιοτίνης που προκαλούσε η διατροφή με το πλούσιο σε αβιδίνη ωμό λεύκωμα αυγού.

## Ενδοκυττάριος μεταβολισμός Βιοτίνης

Ενδοκυττάρως, η βιοτίνη συνδέεται ομοιοπολικά με πρωτεΐνες, νουκλεϊνικά οξέα ή άλλα μόρια (βιοτινυλίωση). Η πλειονότητα της ενδοκυττάριας βιοτίνης συνδέεται με τις αποκαρβοξυλάσες (ανενεργοί καρβοξυλάσες), τρέποντάς τες σε ολοκαρβοξυλάσες (ενεργοί καρβοξυλάσες). Οι ολοκαρβοξυλάσες παίρνουν μέρος στην γλυκονογένεση, στην σύνθεση των λιπαρών οξέων, και στον καταβολισμό των αμινοξέων. Στην συνέχεια αποδομούνται με πρωτεόλυση, σχηματίζοντας αρχικά ολιγοπεπτίδια βιοτίνης και εν συνεχεία βιοτίνη συνδεδεμένη με λυσίνη (βιοσιτίνη). Από την βιοσιτίνη, με την δράση της βιοτινιδάσης, εξοικονομείται βιοτίνη που μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί από τον οργα-



Εικόνα 8.2: Σύμπλεγμα Αβιδίνης-Βιοτίνης.



Εικόνα 8.3: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της Βιολίνης.

νισμό (Κύκλος Βιοτίνης). Ως εκ τούτου, η βιοτινιδάση διαδραματίζει κομβικό ρόλο στην ανακύκλωση και στην ομοιοστασία της βιοτίνης.

### Συστηματική κυκλοφορία, ιστική κατανομή και απέκκριση Βιοτίνης

Η βιοτίνη που απορροφάται ανευρίσκεται στην συστηματική κυκλοφορία συνδεδεμένη με μη ειδικές πρωτεΐνες.

Η πλειονότητα της βιοτίνης αποθηκεύεται στο ήπαρ<sup>(1,3,6)</sup>, όπου η περίσσεια αυτής καταβολίζεται. Λεπτομερείς πληροφορίες ως προς τον καταβολισμό της βιοτίνης στους ανώτερους ζωικούς οργανισμούς δεν υπάρχουν. Πιστεύεται ότι το σύστημα δακτυλίων του μορίου δεν διασπάται, ενώ η πλευρική αλυσίδα υπόκειται σε β-οξειδωση. Οι αδρανείς μεταβολίτες που προκύπτουν αποβάλλονται μέσω των νεφρών. Εκτός των αδρανών μεταβολιτών, στα ούρα ανευρίσκονται επίσης μη ταυτοποιημένα παράγωγα της βιοτίνης και μη μεταβολισμένη βιοτίνη.

Η νεφρική κάθαρση της βιοτίνης σε υγιή παιδιά και ενήλικες ισούται με το 0,4 της κάθαρσης κρεατινίνης. Ο καταβολισμός της βιοτίνης αυξάνεται σε άτομα που ακολουθούν θεραπεία με αντιεπιληπτικά, με την κατάλυση αλκοόλ και κατά την διάρκεια της κύησης.

Ο μεταβολισμός της βιοτίνης απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 8.3**.

### Βιολογικός ρόλος Βιοτίνης

Ο κύριος βιολογικός ρόλος της βιοτίνης είναι η βιοτινυλίωση (biotinylation). Η βιοτινυλίωση αποτελεί την διαδικασία ομοιοπολικής σύνδεσης βιοτίνης σε μια πρωτεΐνη, νουκλεϊνικό οξύ ή άλλο μόριο.

### Βιοτινυλίωση καρβοξυλασών

Η βιοτίνη αποτελεί συμπαράγοντα πέντε βιοτινο-εξαρτώ-

μενων καρβοξυλασών (προπιονύλο-CoA καρβοξυλάση, πυροσταφυλική καρβοξυλάση, μεθυλοκροτόνυλο-CoA καρβοξυλάση (MCC), ακετυλο-CoA καρβοξυλάση 1 και ακετυλο-CoA καρβοξυλάση 2), οι οποίες καταλύουν σημαντικές βιοχημικές αντιδράσεις της νεογλυκογένεσης και του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων και των αμινοξέων<sup>(1-5)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, η βιοτίνη με την δράση της συνθετάσης της ολοκαρβοξυλάσης (holocarboxylase synthetase (HCS)) συνδέεται με τις ανωτέρω αναφερόμενες καρβοξυλάσες, μετατρέποντάς τες από αποκαρβοξυλάσες (ανενεργείς καρβοξυλάσες) σε ολοκαρβοξυλάσες (ενεργείς καρβοξυλάσες) (**Εικόνα 8.4**).

Οι καρβοξυλάσες αυτές διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε μια πληθώρα βιολογικών λειτουργιών (**Πίνακας 8.1**).

Η βιοτίνη που συνδέεται με τις καρβοξυλάσες ανακυκλώνεται μέσω πρωτεϊνικού turnover. Πιο συγκεκριμένα, οι ολοκαρβοξυλάσες καταλύονται με την δράση λυσοσωμικών πρωτεασών, απελευθερώνοντας αρχικά ολιγοπεπτίδια βιοτίνης και εν συνεχεία βιοτίνη συνδεδεμένη με λυσίνη (βιοσιτίνη). Η βιοσιτίνη διασπάται περαιτέρω με την επίδραση της βιοτινιδάσης σε ελεύθερη βιοτίνη, κλείνοντας τον κύκλο της βιοτίνης (**Εικόνα 8.5**).

### Βιοτινυλίωση ιστονών

Πέραν του μεταβολικού της ρόλου που προκύπτει από την βιοτινυλίωση των καρβοξυλασών, η βιοτίνη εμπλέκεται σε μια σειρά εξαιρετικά σημαντικών κυτταρικών λειτουργιών, όπως η αντιγραφή του DNA, η γονιδιακή έκφραση και η κυτταρική διαφοροποίηση. Οι λειτουργίες αυτές επηρεάζονται μέσω της συμμετοχής της βιοτίνης στην βιοτινυλίωση των ιστονών.

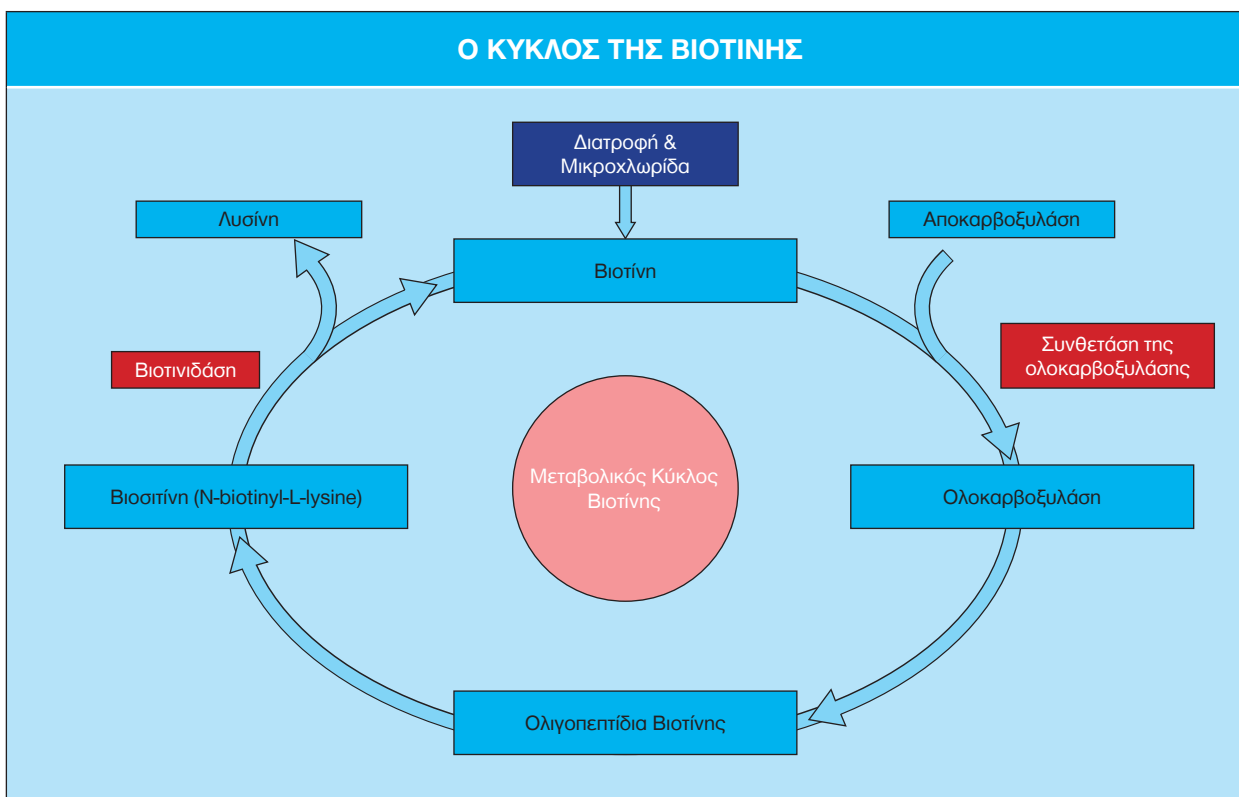
Οι ιστόνες είναι μικρές, βασικές και εξαιρετικά συντηρημένες πρωτεΐνες, απαραίτητες για την συμπύκνωση του DNA στην χρωματίνη των ευκαρυωτικών κυττάρων. Το πρώτο επίπεδο συμπύκνωσης του DNA είναι το νουκλεόσωμα, το οποίο αποτελείται από ένα οκταμερές των ιστονών H2A, H2B, H3 και H4, στο οποίο περιεπίσσο-νται περίπου 146bp DNA, ενώ η δομή του ολοκληρώνε-



**Εικόνα 8.4:** Σχηματική απεικόνιση της βιοτινυλίωσης των καρβοξυλασών. Η βιοτίνη συνδέεται με τις καρβοξυλάσες, μετατρέποντάς τες από αποκαρβοξυλάσες (ανενεργείς καρβοξυλάσες) σε ολοκαρβοξυλάσες (ενεργείς καρβοξυλάσες).

ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΡΒΟΞΥΛΑΣΩΝ	
Καρβοξυλάση	Βιολογική λειτουργία
Ακέτυλο - CoA καρβοξυλάση 1	Σύνθεση λιπαρών οξέων
Ακέτυλο - CoA καρβοξυλάση 2	Αναστολή β-οξειδωση λιπαρών οξέων
Πυροσταφυλική καρβοξυλάση	Νεογλυκογένεση
Μεθυλοκροτόνυλο - CoA καρβοξυλάση (MCC)	Καταβολισμός λευκίνης
Προπιονύλο - CoA καρβοξυλάση	Καταβολισμός ισολευκίνης και βαλίνης

Πίνακας 8.1: Βιολογικές λειτουργίες Καρβοξυλασών.



**Εικόνα 8.5: Μεταβολικός κύκλος της Βιοτίνης.** Η βιοτίνη με την επίδραση της συνθετάσης της ολοκαρβοξυλάσης (holocarboxylase synthetase (HCS) συνδέεται με τις αποκαρβοξυλάσες (ανενεργείς καρβοξυλάσες) τρέποντας τις σε ολοκαρβοξυλάσες (ενεργείς καρβοξυλάσες). Οι ολοκαρβοξυλάσες αφού λάβουν μέρος στις μεταβολικές τους διεργασίες, ανακυκλώνονται μέσω πρωτεϊνικού turnover. Με την δράση λυσοσωμικών πρωτεασών, απελευθερώνονται αρχικά ολιγοπεπίδια βιοτίνης, και εν συνεχεία βιοτίνη συνδεδεμένη με λυσίνη (βιοσιπίνη). Η βιοσιπίνη διασπάται περαιτέρω με την επίδραση της βιοτινιδάσης, σε ελεύθερη βιοτίνη ολοκληρώνοντας τον μεταβολικό κύκλο.

ται με την πρόσδεση της συνδετικής ιστόνης H1. Κάθε τάξη ιστονών, με εξαίρεση την H4, μπορεί να θεωρηθεί ως μία οικογένεια δομικά όμοιων πολυπεπτιδίων, που ονομάζονται ισομορφές. Οι ισομορφές των ιστονών συντίθενται σε διαφορετικές ποσότητες κατά την διάρκεια του κυτταρικού κύκλου και έχει προταθεί πως είναι απαραίτητες στις διάφορες λειτουργίες της χρωματίνης. Επιπλέον, οι μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις των ιστονών, όπως η ακετυλίωση, η φωσφορυλίωση, η μεθυλίωση και η ουβικουιλίνωση, η ADP-ριβοςυλίωση, η

απαμίνωση, η υδροξυλίωση και η βιοτινυλίωση δημιουργούν ένα ακόμη επίπεδο ετερογένειας των πρωτεϊνών αυτών και έχει αποδειχθεί πως παίζουν σημαντικό ρόλο σε όλες τις λειτουργίες της χρωματίνης.

Όσον αφορά στην βιοτινυλίωση, έχουν καθοριστεί αρκετές περιοχές στις ιστόνες H2A, H3, και H4<sup>(3)</sup>. Η βιοτινυλίωση των ιστονών ασκεί ρυθμιστική δράση στην αντιγραφή του DNA, στην γονιδιακή έκφραση και στην κυτταρική διαφοροποίηση<sup>(27,28,29)</sup>.

## Βιοτίνη και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Βιοτίνης

Δεν έχει καθοριστεί συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη για την βιοτίνη, λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων για τον καταρχήν καθορισμό της EAR (μέσης εκτιμώμενης απαίτησης). Ως εκ τούτου, τόσο στις Η.Π.Α. (FNB) (Πίνακας 8.2) όσο και στην Ευρωπαϊκή Ένωση (EFSA) (Πίνακας 8.3) έχουν καθοριστεί επίπεδα επαρκούς πρόσληψης (Adequate Intake-AI) για την βιοτίνη. Η επαρκής πρόσληψη θρεπτικού συστατικού είναι η έμμεσα εκτιμώμενη πρόσληψη που θεωρείται επαρκής για μια συγκεκριμένη ομάδα υγιών ατόμων. Τα επίπεδα επαρκούς πρόσληψης της βιοτίνης καθορίστηκαν με βάση στοιχεία από σύγχρονες μικτές δίαιτες, τα όποια υποδηλώνουν επαρκή πρόσληψη, εφόσον δεν εμφανίζονται κλινικά σημεία ανεπάρκειας.

### Διατροφικές πηγές Βιοτίνης

Η βιοτίνη ανευρίσκεται σε μεγάλη ποικιλία τροφών. Οι πλουσιότερες πηγές βιοτίνης περιλαμβάνουν το κρέας, τα αυγά, τα ψάρια, τους σπόρους, τους καρπούς με κέλυφος και ορισμένα λαχανικά (όπως οι γλυκοπατάτες)<sup>(2,6)</sup>. Η βιοτίνη των τροφών δεν είναι πάντοτε εξ ολοκλήρου βιοδιαθέσιμη, ενώ και η περιεκτικότητα των τροφίμων σε βιοτίνη μπορεί να ποικίλει αναλόγως της εποχής του χρόνου και των τεχνικών επεξεργασίας που αυτές υφίστανται (π.χ. κονσερβοποίηση)<sup>(6)</sup>.

Η βιοτίνη που ανευρίσκεται στα φρούτα και στα λαχανικά είναι σε ελεύθερη μορφή, εν αντιθέσει με την βιοτίνη που ανευρίσκεται σε ζύμες και τροφές ζωικής προελεύσεως, η οποία είναι συνδεδεμένη σε πρωτεΐνες, δημιουργώντας πρωτεϊνικά σύμπλοκα.

Στα συμπληρώματα διατροφής η βιοτίνη ανευρίσκεται

ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΒΙΟΤΙΝΗΣ							
Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	>19 έτη
Άνδρες	5 μg	6 μg	8 μg	12 μg	20 μg	25 μg	30 μg
Γυναίκες	5 μg	6 μg	8 μg	12 μg	20 μg	25 μg	30 μg
Κύηση							30 μg
Γαλουχία							30 μg

*Πηγή: Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.*

Πίνακας 8.2: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Βιοτίνης σύμφωνα με το FNB.

Ηλικία		Επαρκής Ημερήσια Πρόσληψη Βιοτίνης (Adequate Intake - AI)
7-11 μήνες		6 μg
1-3 έτη		20 μg
4-10 έτη		25 μg
11-17 έτη		35 μg
>18έτη	Άνδρες	40 μg
	Γυναίκες	40 μg
Κύηση		40 μg
Γαλουχία		45 μg*

*\*Η αυξημένη τιμή AI στις θηλάζουσες εν συγκρίσει με την AI στους υπόλοιπους ενήλικες οφείλεται στις αυξημένες απώλειες Βιοτίνης στο μητρικό γάλα. Πιο συγκεκριμένα η EFSA καθόρισε ως AI βιοτίνης τα 45 μg λαμβάνοντας υπόψη ως μέση ημερήσια συγκέντρωση βιοτίνης στο μητρικό γάλα τα 4 μg και προβαίνοντας σε στρογγυλοποίηση.*

*Πηγή: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Biotin. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA Journal 2014;12(2):3580*

Πίνακας 8.3: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Βιοτίνης σύμφωνα με την EFSA.

είτε ως ξεχωριστό μικροθρεπτικό συστατικό είτε ως συστατικό συμπλέγματος βιταμινών Β ή πολυβιταμίνης.

## Ανεπάρκεια Βιοτίνης

### Αιτιοπαθογένεια

Η ανεπάρκεια βιοτίνης δεν είναι συχνή ως ξεχωριστή διατροφική ανεπάρκεια. Συνήθως, συνοδεύεται από ανεπάρκειες και άλλων βιταμινών του συμπλέγματος Β στα πλαίσια υποσιτισμού <sup>(6)</sup>. Τα συννηθέστερα αίτια ανεπάρκειας βιοτίνης περιλαμβάνουν:

- 1. Μειωμένη διατροφική πρόσληψη.** Αποτελεί το συχνότερο αίτιο ανεπάρκειας βιοτίνης. Εμφανίζεται συνήθως σε περιπτώσεις βαρέως υποσιτισμού και συνοδεύεται συνήθως από ελλείψεις και άλλων βιταμινών του συμπλέγματος Β. Παλαιότερα είχαν περιγραφεί περιπτώσεις ανεπάρκειας βιοτίνης σε ενήλικες και παιδιά που σιτίζονταν με ολική παρεντερική διατροφή, καθώς τα σκευάσματα σίτισης του παρελθόντος δεν περιείχαν βιοτίνη. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνυπήρχαν παράγοντες που αύξαναν την πιθανότητα εμφάνισης ανεπάρκειας βιοτίνης, όπως η χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος, η οποία, καταστρέφοντας την εντερική μικροχλωρίδα, προκαλούσε μείωση της ενδογενούς σύνθεσης της βιοτίνης και η συνύπαρξη παθολογιών που επηρέαζαν την απορρόφηση της βιοτίνης (π.χ. εκκρινική διάρροια). Η Εθνική Συμβουλευτική Επιτροπή του Αμερικανικού Ιατρικού Συλλόγου έχει συστήσει την παρεντερική χορήγηση 20 μg βιοτίνης ημερησίως για παιδιά που τρέφονται με παρεντερική διατροφή.
- 2. Διαταραχή απορρόφησης**
  - **Φλεγμονή εντερικού βλεννογόνου:** Εμφανίζεται σε νοσήματα τα οποία συνοδεύονται από φλεγμονή του εντερικού βλεννογόνου όπως η νόσος του Crohn και η κοιλιοκάκη συνοδεύονται από διαταραχή της απορρόφησης της Β6.
  - **Ανεπάρκεια βιοτινιδάσης (BTD):** η ανεπάρκεια της βιοτινιδάσης αποτελεί μια μορφή ενδογενούς διαταραχής του μεταβολισμού της βιοτίνης, η οποία οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου BTD που κωδικοποιεί την βιοτινιδάση, με αποτέλεσμα την μειωμένη ή απύουσα δραστηριότητα. Η μείωση ή απώλεια της δραστηριότητας της βιοτινιδάσης προκαλεί διαταραχή στην απελευθέρωση της βιοτίνης από την βιοσιτίνη και ως εκ τούτου μείωση στην ποσότητα της βιοτίνης που απορροφάται από τον εντερικό αυλό.

Ο επιπολασμός της ανεπάρκειας της βιοτινιδά-

σης (BTD) εκτιμάται ότι είναι 1/61.000, ενώ η συχνότητα των φορέων στον γενικό πληθυσμό είναι περίπου 1/120. Τα συμπτώματα της ανεπάρκειας BTD εμφανίζονται συνήθως μέσα στους πρώτους μήνες της ζωής, αλλά έχει αναφερθεί και έναρξη των συμπτωμάτων και αργότερα. Τα άτομα με δραστηριότητα βιοτινιδάσης <10%, τα οποία δεν λαμβάνουν θεραπεία, εμφανίζουν μια μεγάλη ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων, όπως σπασμούς, δυσκολίες στην αναπνοή, υποτονία, περιτομιακή δερματίτιδα, αλωπεκία, απώλεια ακοής και καθυστέρηση της ανάπτυξης. Τα άτομα με δραστηριότητα βιοτινιδάσης 10%-30%, τα οποία δεν λαμβάνουν θεραπεία, μπορεί να είναι ασυμπτωματικά, αλλά κατά την διάρκεια περιόδων στρες, όπως επί λοίμωξης, πυρετού ή νηστείας, μπορεί να αναπτύξουν κλινική συμπτωματολογία, παρόμοια με αυτή των ατόμων με βαριά ανεπάρκεια βιοτινιδάσης <sup>(9,10)</sup>. Η δια βίου από του στόματος χορήγηση βιοτίνης σε ελεύθερη μορφή αποτελεί την θεραπεία εκλογής. Η πρώιμη έναρξη της θεραπείας προλαμβάνει την εμφάνιση των συμπτωμάτων, ενώ η καθυστερημένη έναρξη, αν και μειώνει την βαρύτητα της συμπτωματολογίας, δεν αναστρέφει εκδηλώσεις όπως η οπτική ατροφία, η απώλεια ακοής και η αναπτυξιακή καθυστέρηση.

### 3. Διαταραχή του μεταβολισμού της Βιοτίνης

- **Αλκοολικοί:** το αλκοόλ αναστέλλει την απορρόφηση της βιοτίνης και επάγει τον ηπατικό καταβολισμό της. Ένα ποσοστό 15% των αλκοολικών εμφανίζουν ανεπάρκεια βιοτίνης <sup>(5)</sup>.
- **Λήψη αντιεπιληπτικών:** τα αντιεπιληπτικά μειώνουν τα επίπεδα της βιοτίνης. Αν και έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί (ανταγωνιστικές αλληλεπιδράσεις, μείωση της απορρόφησης, επαγωγή ηπατικών ενζύμων που καταβολίζουν ή καταναλώνουν βιοτίνη, επίδραση επί της εντερικής σύνθεσης της βιοτίνης), ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει καθοριστεί. Οι περισσότεροι ερευνητές πάντως προτείνουν ως τον πιθανότερο μηχανισμό την επαγωγή του ηπατικού καταβολισμού της βιοτίνης. Αξίζει μάλιστα να σημειωθεί ότι η μείωση των επιπέδων της βιοτίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά θα μπορούσε να ευθύνεται για την εμφάνιση των σημαντικότερων παρενεργειών των αντιεπιληπτικών, όπως είναι οι παρεγκεφαλιδικές διαταραχές και η αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης, οι οποίες συχνά περιγράφονται σε διαιτητική ανεπάρκεια της βιοτίνης ή σε ασθενείς με ανεπαρκή δραστηριότητα των βιοτινυλοεξαρτωμένων ενζύμων.



### Κύηση και ανεπάρκεια Βιοτίνης

Περίπου το 1/3 των γυναικών στην διάρκεια της κύησης εμφανίζουν οριακή ανεπάρκεια βιοτίνης, ανεξαρτήτως της διατροφικής πρόσληψής της. Το φαινόμενο αυτό εξηγείται πιθανώς από την αύξηση του καταβολισμού της βιοτίνης κατά την διάρκεια της κύησης <sup>(11,12)</sup>. Αν και στις γυναίκες αυτές η ανεπάρκεια είναι οριακή και ως εκ τούτου υποκλινική, το εύρημα αυτό εγείρει ανησυχίες, καθότι η υποκλινική ανεπάρκεια βιοτίνης κατά την διάρκεια της κύησης έχει συσχετιστεί με συγγενείς ανωμαλίες στα ζώα (λυκόστομα και υποπλασία των άκρων) <sup>(34)</sup>. Επιπροσθέτως, από πειράματα σε καλλιέργειες ανθρωπίνων κυττάρων έχει αποδειχθεί ότι η έλλειψη βιοτίνης αναστέλλει την δραστηριότητα των εξαρτώμενων από την βιοτίνη καρβοξυλασών, μειώνει σημαντικά την βιοτινυλίωση των ιστονών και αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό <sup>(35)</sup>. Η μειωμένη δραστηριότητα της ακετυλο-CoA καρβοξυλάσης 1 & 2 προκαλεί διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων, οι οποίες έχουν συνδεθεί με λυκόστομα και διαταραχές της σκελετικής ανάπτυξης στα ζώα, ενώ η διαταραχή της βιοτινυλίωσης των ιστονών θα μπορούσε ενδεχομένως να αυξήσει την γονιδιαματική αστάθεια και να οδηγήσει σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες και δυσπλασίες στο έμβρυο. Με βάση τα παραπάνω, θεωρείται φρόνιμο να διασφαλιστεί η επάρκεια της διατροφικής πρόσληψης βιοτίνης καθ' όλη την διάρκεια της κύησης.

### Νεογνά και ανεπάρκεια Βιοτίνης

Τα νεογνά διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν οριακά επίπεδα ή ανεπάρκεια βιοτίνης λόγω:

- Χαμηλής περιεκτικότητας του μητρικού γάλακτος σε βιοτίνη. Η βιοτίνη στο ανθρώπινο γάλα λείπει σχεδόν τελείως κατά την διάρκεια των πρώτων πέντε περίπου ημερών του θηλασμού, κάτι που παρατηρείται ακόμη και σε γυναίκες πολύ καλής θρέψης <sup>(46)</sup>
- Ανεπαρκούς ανάπτυξης της εντερικής μικροχλωρίδας, στην αρχή της εξωμήτριας ζωής <sup>(47)</sup>

Η κλινική σημασία της ανεπάρκειας βιοτίνης στην νεογνική/βρεφική ηλικία είναι πολύ σημαντική, καθώς σχετίζεται με την εκδήλωση βρεφικής σμηγματορροϊκής δερματίτιδας και συνδρόμου αιφνίδιου θανάτου (SIDS) <sup>(48)</sup>.

### Κλινική εικόνα

Η κλινική συμπτωματολογία της έλλειψης βιοτίνης είναι προϊούσα και περιλαμβάνει αρχικά ευθραυστότητα ονύχων, απώλεια τριχών, εμφάνιση δερματίτιδας πέριξ των στομιών (περιστομαϊκή δερματίτιδα) και εν συνεχεία γαλακτική οξέωση, σπασμούς και νευρολογική σημειολογία (κατάθλιψη, λήθαργος, ψευδαισθήσεις και παραι-

σθησίες των άκρων σε ενήλικες και υποτονικότητα, λήθαργος και αναπτυξιακή καθυστέρηση στα βρέφη <sup>(2,3,6)</sup>).

Η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα και η νόσος του Leiner (αποφολιδωτική ερυθροδερμία των νεογνών) μπορεί να αποτελούν εκδηλώσεις ανεπάρκειας βιοτίνης σε βρέφη μικρότερα της ηλικίας των έξι μηνών. Βρέφη με σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου (SIDS) είχαν χαμηλές συγκεντρώσεις βιοτίνης στο ήπαρ, υποδηλώνοντας πιθανή συσχέτιση μεταξύ της ανεπάρκειας βιοτίνης και του SIDS <sup>(48)</sup>.

### Αξιολόγηση status της Βιοτίνης

Η εργαστηριακή διερεύνηση της ανεπάρκειας βιοτίνης περιλαμβάνει:

1. **Την μέτρηση της βιοτίνης των ούρων.** Η βιοτίνη των ούρων μειώνεται επί ανεπάρκειας βιοτίνης.
2. **Τους δείκτες βιολογικής δραστηριότητας της βιοτίνης.** Οι δείκτες βιολογικής δραστηριότητας της βιοτίνης περιλαμβάνουν την μέτρηση των επιπέδων του 3-υδροξυ-ισοβαλερικού οξέος ή/ και της 3-υδροξυ-ισοβαλερυλ-καρνιτίνης ούρων. Τα επίπεδα των μεταβολιτών αυτών αυξάνονται επί μειωμένης λειτουργικότητας της βιοτινυλιωμένης μεθυλοκροτόνυλο-CoA καρβοξυλάσης (MCC), κάτι που αντικατοπτρίζει μειωμένα επίπεδα βιοτίνης.
3. **Την δραστηριότητα της προπιονύλο-CoA καρβοξυλάσης.** Η δραστηριότητα της προπιονύλο-CoA καρβοξυλάσης μειώνεται επί ανεπάρκειας βιοτίνης.
4. **Την βιοτινυλιωμένη μεθυλοκροτόνυλο-CoA καρβοξυλάση (MCC) και την βιοτινυλιωμένη προπιονύλο-CoA καρβοξυλάση των λεμφοκυττάρων.** Οι δείκτες αυτοί αποτελούν τους πλέον αξιόπιστους εργαστηριακούς δείκτες του status της βιοτίνης <sup>(25)</sup>.

Οι συγκεντρώσεις της βιοτίνης του ορού και οι μεταβολίτες της δεν αποτελούν αξιόπιστους δείκτες του status της βιοτίνης, καθώς δεν μειώνονται επαρκώς σε άτομα με οριακή ανεπάρκεια.

### Θεραπεία

Η θεραπεία συνιστάται στην συμπληρωματική χορήγηση βιοτίνης, η ποσότητα της οποίας, η οδός και η διάρκεια χορήγησης εξαρτάται από την υποκείμενη αιτιολογία. Σε πάσχοντες από ανεπάρκεια βιοτινιδάσης, η διαβίωση από του στόματος χορήγηση βιοτίνης σε ελεύθερη μορφή αποτελεί την θεραπεία εκλογής. Σε βρέφη με επίκτητη έλλειψη βιοτίνης, απόρροια ολικής παρεντερικής σίτισης, συνιστάται ημερήσια παρεντερική χορήγηση 100 μg βιοτίνης.

## Βιοτίνη στην κλινική πράξη

### Παθήσεις ονύχων και τριχών

Το γεγονός ότι η κλινική συμπτωματολογία της έλλειψης βιοτίνης περιλαμβάνει αλλοιώσεις των ονύχων και των τριχών, σε συνδυασμό με το ότι στην κτηνιατρική η χορήγηση βιοτίνης έχει θεραπευτική θέση σε διαταραχές των οπλών σε οπληφόρα ζώα, οδήγησε στην συμπληρωματική χορήγηση βιοτίνης στον άνθρωπο, σε παθήσεις που αφορούν σε αυτές τις δομές. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η συμπληρωματική χορήγηση βιοτίνης συνοδεύεται από κλινική βελτίωση σε πάσχοντες από ονυχόσχαση (εύθραυστα νύχια) και σύνδρομο τριχών που δεν μπορούν να χτενιστούν (Uncombable Hair Syndrome).

### Ευθραυστότητα ονύχων (Ονυχόσχαση)

Η ονυχόσχαση (= νύχια που σπάζουν εύκολα) εμφανίζεται στο 20% περίπου του γενικού πληθυσμού. Εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες και εκδηλώνεται κλινικά με εγκάρσιο σχίσμο της ονυχιαίας πλάκας στο εγγύς ή στο ελεύθερο άκρο. Οφείλεται σε αφυδάτωση της ονυχιαίας πλάκας λόγω της συχνής διαβροχής και επαφής της με απορρυπαντικά. Σπανιότερα, μπορεί να αποτελεί κλινικό εύρημα συστηματικών νοσημάτων (σαρκοειδίωση, υπέρη ή υποθυρεοειδισμός, άποιος διαβήτης, σιδηροπενία). Η χορήγηση βιοτίνης (2,5 mg ημερησίως για έξι έως δώδεκα μήνες) για την αντιμετώπιση της ευθραυστότητας των ονύχων συνοδεύεται από σαφή κλινική βελτίωση, καθώς μειώνει την ευθραυστότητα και αυξάνει το πάχος και την αντοχή της ονυχιαίας πλάκας<sup>(13-16)</sup>.

### Σύνδρομο τριχών που δεν μπορούν να χτενιστούν (Uncombable Hair Syndrome)

Αποτελεί σπάνιο νόσημα, που αφορά στην δομή του τριχικού στελέχους. Οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων PADI3, TGM3 και TCHH. Οι πρωτεΐνες που παράγονται από τα γονίδια PADI3 και TGM3 τροποποιούν την πρωτεΐνη που παράγεται από το γονίδιο TCHH, γνωστή ως τριχοϋαλίνη. Η τροποποιημένη τριχοϋαλίνη προσκολλάται σε άλλες πρωτεΐνες τριχοϋαλίνης και σε ενδιάμεσα νημάτια κερατίνης, δημιουργώντας πυκνά δίκτυα που προσδίδουν κυλινδρικό σχήμα στο τριχικό στέλεχος. Η χορήγηση βιοτίνης (3-5 mg ημερησίως) σε παιδιά πάσχοντα από το σύνδρομο αυτό οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της δομής και της εμφάνισης της τριχός κατόπι τριών-τεσσάρων μηνών συνεχόμενης λήψης<sup>(17-18)</sup>.

### Νόσος βασικών γαγγλίων που ανταποκρίνεται στην Βιοτίνη

Αποτελεί σπάνιο γενετικό νόσημα, που οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον μεταφορέα

της θειαμίνης THTR-2. Κλινικά εκδηλώνεται στην ηλικία των τριών έως τεσσάρων ετών περίπου με εικόνα υποξείας εγκεφαλοπάθειας (σύγχυση, υπνηλία, διαταραχή επιπέδου συνείδησης), σταξία και επιληπτικές κρίσεις. Η χορήγηση βιοτίνης (5-10 mg/kg ημερησίως) αποτελεί την θεραπεία εκλογής της νόσου, αν και περίπου στο 1/3 των ασθενών δεν μειώνεται σημαντικά η συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων. Η χορήγηση θειαμίνης σε δόση 300 mg ημερησίως<sup>(33)</sup> συμπληρωματικά της βιοτίνης μειώνει την συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων.

### Σακχαρώδης διαβήτης

Η συσχέτιση της βιοτίνης με τον μεταβολισμό των υδανθράκων είναι πολυεπίπεδη και σαφώς τεκμηριωμένη. Δρώντας ως συνένζυμο της ακετυλο-CoA καρβοξυλάσης 1, της ακετυλο-CoA καρβοξυλάσης 2 και της πυροσταφυλικής καρβοξυλάσης, επηρεάζει τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων και την νεογλυκογένεση, δηλαδή δύο μεταβολικών οδών που παρουσιάζουν σοβαρές αποκλίσεις στον σακχαρώδη διαβήτη. Παρά ταύτα, ο ρόλος της βιοτίνης στον σακχαρώδη διαβήτη παραμένει εν πολλοίς αδιευκρίνιστος.

Υψηλά επίπεδα βιοτίνης ιστών μπορεί να συσχετίζονται με αύξηση της γλυκονογένεσης, που με την σειρά της οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης του πλάσματος. Ωστόσο, εξ ίσου πιθανό είναι το ότι υψηλά επίπεδα βιοτίνης ιστών μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη σύνθεση των λιπαρών οξέων και κατά συνέπεια σε αυξημένη κατανάλωση γλυκόζης. Το γεγονός αυτό περιπλέκει ακόμη περισσότερο τον ρόλο της βιοτίνης στην παθοφυσιολογία της νόσου. Φαίνεται, πάντως, ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και διαβητικών όσον αφορά στην συσχέτιση της βιοτίνης πλάσματος και ιστών και της γλυκόζης του αίματος. Το γεγονός αυτό οφείλεται πιθανώς στο ότι η κυτταρική διαθεσιμότητα της βιοτίνης (και ως εκ τούτου η παραγωγή γλυκόζης έναντι της κατανάλωσης γλυκόζης) ελέγχεται εν μέρει από πολυπεπτιδικές ορμόνες, όπως είναι η ινσουλίνη.

Η θεώρηση αυτή επιβεβαιώνεται από την παρατήρηση ότι σε εκσεσημασμένη ανεπάρκεια βιοτίνης παρουσιάζεται διαταραχή στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Επιπροσθέτως, σε μια μικρή μελέτη σαράντα τριών ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II περιγράφηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις βιοτίνης ορού καθώς και αντίστροφη σχέση μεταξύ της γλυκόζης νηστείας και των συγκεντρώσεων βιοτίνης<sup>(40)</sup>, ενώ σε μια μικρή, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο παρεμβατική μελέτη σε είκοσι οκτώ ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, η καθημερινή συμπλήρωση με 9 mg βιοτίνης για έναν μήνα οδήγησε σε μέση μείωση 45% της γλυκόζης νηστείας ορού<sup>(40)</sup>. Σε δυο μεταγενέστερες μελέτες, πάντως, η συμπληρωματική χορήγηση

βιοτίνης σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II δεν συνοδεύτηκε από βελτίωση της γλυκόζης νηστείας <sup>(41)</sup>, αλλά από βελτίωση της συνυπάρχουσας υπερτριγλυκεριδαιμίας <sup>(42)</sup>.

Επί του παρόντος, παραμένει αδιευκρίνιστο εάν η χορήγηση φαρμακολογικών δόσεων βιοτίνης σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II βελτιώνει τους δείκτες γλυκαιμικού έλεγχου ή εάν μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω της βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ <sup>(42-44)</sup>. Με βάση ωστόσο το εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας της βιοτίνης και την υψηλή νοσηρότητα του σακχαρώδους διαβήτη, αξίζει να σχεδιαστούν μελλοντικές μεγαλύτερου μεγέθους μελέτες.

### Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας της χορήγησης βιοτίνης σε πάσχοντες από σκλήρυνση κατά πλάκας βασίστηκε στον ρόλο που διαδραματίζει στον ενδιάμεσο μεταβολισμό και την σύνθεση λιπαρών οξέων, τα οποία είναι απαραίτητα για την βιοσύνθεση της μυελίνης. Αν και ο αριθμός των μελετών είναι μικρός, τα αποτελέσματά τους είναι αρκετά ενθαρρυντικά.

Σε μια μη τυχαιοποιημένη, μη ελεγχόμενη πιλοτική μελέτη σε είκοσι τρεις ασθενείς με προϊούσα σκλήρυνση κατά πλάκας, η χορήγηση υψηλών δόσεων βιοτίνης (100-600 mg ημερησίως) συνοδεύτηκε από σημαντική κλινική βελτίωση σε πέντε (από τους πέντε) ασθενείς με προοδευτική απώλεια όρασης και δεκαέξι (από τους δεκαοκτώ) ασθενείς με μερική παράλυση των άκρων μετά από τρεις μήνες συνεχόμενης χορήγησης <sup>(37)</sup>. Επιπροσθέτως, τα προκαταρκτικά αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης σε εκατόν πενήντα τέσσερα άτομα με προϊούσα σκλήρυνση κατά πλάκας έδειξαν ότι δεκατρείς από τους εκατόν τρεις ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν καθημερινά 300 mg βιοτίνη per os για σαράντα οκτώ εβδομάδες εμφάνισαν βελτίωση στις βαθμολογίες του λειτουργικού συστήματος της κλίμακας EDSS (Expanded Disability Status Scale) <sup>(38)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Βιοτίνης

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε άτομα χωρίς συνυπάρχουσες διαταραχές του μεταβολισμού της βιοτίνης, δόσεις έως και 5 mg ημερησίως για δύο χρόνια δεν συσχετίστηκαν με ανεπιθύμητες ενέργειες <sup>(36)</sup>. Σε άτομα πάσχοντα από διαταραχές του μεταβολισμού της βιοτίνης, η χορήγηση συμπληρώματος βιοτίνης σε δόσεις έως 200 mg ημερησίως (7.000 φορές περίπου υψηλότερη δόση από την επαρκή πρόσληψη) έχει γίνει καλά ανεκτή <sup>(1)</sup>. Επιπροσθέτως, σε άτομα πάσχοντα από σκλήρυνση κατά πλάκας η χορήγηση συμπληρώματος βιοτίνης σε δόσεις 100-600 mg

ημερησίως για μερικούς μήνες, δεν συνοδεύτηκε από αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών <sup>(37,38)</sup>. Υπάρχει μια βιβλιογραφική αναφορά μιας απειλητικής για την ζωή πλευριτικής και περικαρδιακής πωσινοφιλικής συλλογής σε μια ηλικιωμένη γυναίκα, που λάμβανε συνδυασμό 10 mg βιοτίνης και 300 mg παντοθενικού οξέος καθημερινά για δύο μήνες.

### Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία στην βιοτίνη.

### Προφυλάξεις

Πολύ υψηλές δόσεις βιοτίνης (>10 mg ημερησίως) μπορεί να προκαλέσουν ψευδή εργαστηριακά αποτελέσματα σε διαγνωστικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούν τεχνολογία βιοτίνης-στρεπταβιδίνης (**Εικόνα 8.6**). Οι δοκιμασίες αυτές χρησιμοποιούνται συνήθως για την μέτρηση επιπέδων ορμονών, όπως οι θυρεοειδικές ορμόνες, η FSH, η LH, η κορτιζόλη, η παραθορμόνη και η 25-υδροξύ βιταμίνη D, για την μέτρηση του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) και για την μέτρηση της τροπονίνης <sup>(24,25)</sup>. Η αλλοίωση των μετρήσεων είναι εντονότερη όσο μεγαλύτερη είναι η δόση και όταν γίνεται η εξέταση εντός 24 ωρών από την ώρα λήψης της βιταμίνης. Η συγκέντρωση βιοτίνης ορού που απαιτείται για τον επηρεασμό των εργαστηριακών εξετάσεων είναι >1.200 ng/ml.

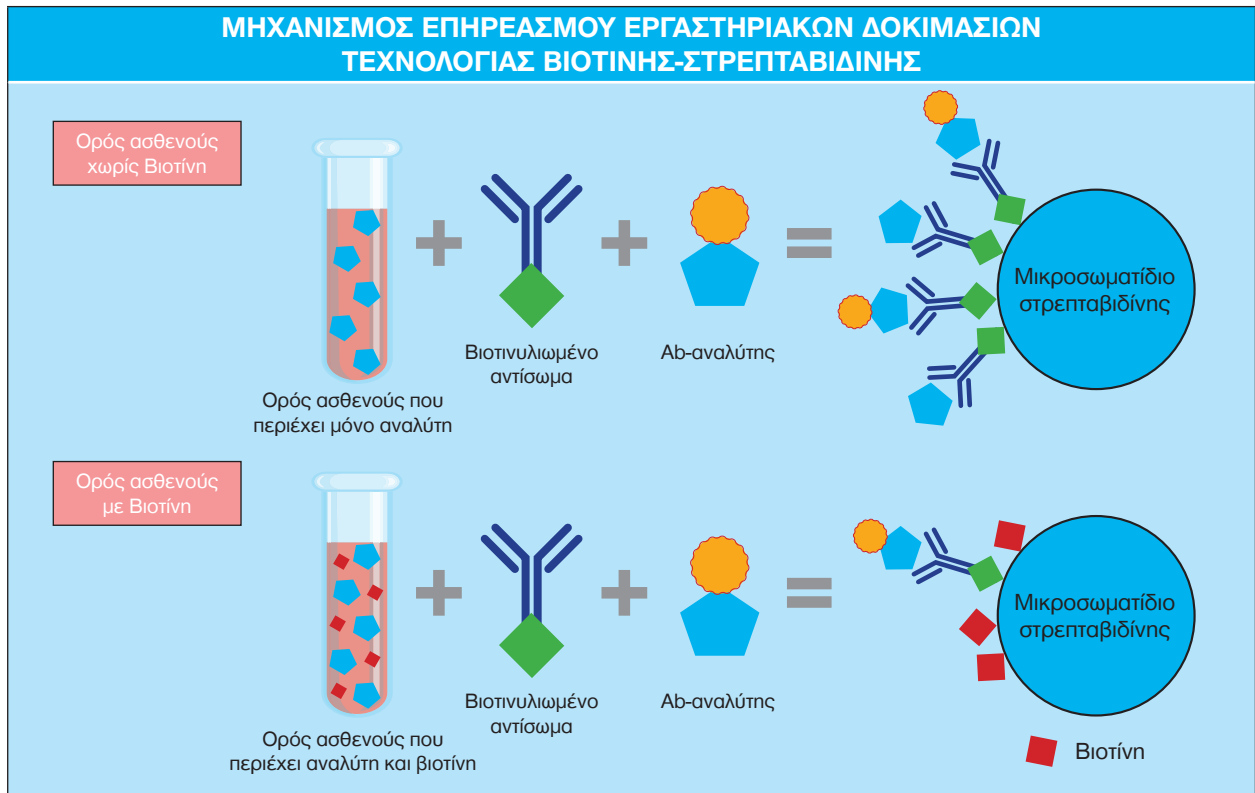
Σύμφωνα με τον FDA <sup>(45)</sup>:

- Οι ασθενείς πρέπει να αναφέρουν στον γιατρό τους την χρήση συμπληρωμάτων βιταμινών με βιοτίνη.
- Σε υπόνοια εμφράγματος, η χαμηλή τιμή τροπονίνης πρέπει να επαναλαμβάνεται, όταν οι ασθενείς αναφέρουν λήψη πολυβιταμινών με βιοτίνη.
- Ο επανέλεγχος, μετά από την διακοπή της βιοτίνης τουλάχιστον για επτά ημέρες, πρέπει να γίνεται σε όλες τις περιπτώσεις εξετάσεων που επηρεάζονται: TSH, T3, T4, FSH, LH, κορτιζόλης, παραθορμόνης, βιταμίνης D και BNP.

Ως εκ τούτου, η λήψη δόσεων βιοτίνης >10 mg ημερησίως θα πρέπει να γίνεται υπό ιατρική επίβλεψη.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Δεν αντενδείκνυται η χορήγηση βιοτίνης στην κύηση και στην γαλουχία. Σύμφωνα με την EFSA, η επαρκής πρόσληψη βιοτίνης στην κύηση είναι 40 μg και στην γαλουχία 45 μg. Η αυξημένη τιμή της επαρκούς πρόσληψης στις θηλάζουσες εν συγκρίσει με την επαρκή πρόσληψη στους υπόλοιπους ενήλικες οφείλεται στις αυξημένες απώλειες βιοτίνης στο μητρικό γάλα.



**Εικόνα 8.6:** Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού επηρεασμού των εργαστηριακών δοκιμασιών που χρησιμοποιούν τεχνολογία βιοτίνης-στρεπταβιδίνης. Παρατηρείστε την διαφορετική πρόσδεση του συμπλέγματος βιοτινυλιωμένου Ab-αναλύτη στο μικροσωματίδιο στρεπταβιδίνης μεταξύ ορού ασθενούς που δεν περιέχει βιοτίνη και ορού ασθενούς που περιέχει βιοτίνη. Η διαφορετική πρόσδεση οφείλεται στην κάλυψη της επιφάνειας του μικροσωματιδίου στρεπταβιδίνης από μόρια βιοτίνης του ορού.

### Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)

Δεν έχει καθοριστεί ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης για την βιοτίνη από την EFSA <sup>(39)</sup>, καθώς από την βιβλιογραφία δεν έχουν περιγραφεί ανεπιθύμητες

ενέργειες ακόμη και σε μακροχρόνια χορήγηση υψηλών δόσεων από του στόματος.

### Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις της βιοτίνης με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον **πίνακα 8.4**.

<b>ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΒΙΟΤΙΝΗΣ</b>	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
<b>Αντιβιοτικά</b>	Μείωση της σύνθεσης βιοτίνης από τα βακτήρια εντερικής χλωρίδας, λόγω καταστροφής τους.
<b>Αντιεπιληπτικά</b>	Τα αντιεπιληπτικά μειώνουν τα επίπεδα της βιοτίνης με πιθανότερο μηχανισμό την επαγωγή του ηπατικού καταβολισμού.
<b>Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα</b>	
<b>Αλκοόλ</b>	Το αλκοόλ αναστέλλει την απορρόφηση της βιοτίνης και επάγει τον ηπατικό καταβολισμό της.
<b>Παντοθενικό οξύ</b>	Πολύ υψηλές δόσεις παντοθενικού οξέος ανταγωνίζονται την βιοτίνη ως προς την εντερική απορρόφηση και την κυτταρική πρόσληψη.

**Πίνακας 8.4:** Αλληλεπιδράσεις Βιοτίνης.

## Βιβλιογραφία

- Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.
- Mock DM. Biotin. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:390-8.
- Zempleni J, Wijeratne SSK, Kuroishi T. Biotin. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012:359-74.
- Pacheco-Alvarez D, Solórzano-Vargas RS, Del Río AL. Biotin in metabolism and its relationship to human disease. *Arch Med Res* 2002;33:439-47. Staggs CG, Sealey WM, McCabe BJ, Teague AM, Mock DM. Determination of the biotin content of select foods using accurate and sensitive HPLC/avidin binding. *Journal of food composition and analysis: an official publication of the United Nations University, International Network of Food Data Systems* 2004;17:767-76.
- Said HM. Biotin: biochemical, physiological and clinical aspects. *Subcell Biochem* 2012;56:1-19.
- Combs GF, Jr. Biotin. In: Combs GF, Jr., ed. *The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health*. Third ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press; 2008:331-44.
- Mock DM. Biotin. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010:43-51.
- Said HM. Biotin: the forgotten vitamin. *Am J Clin Nutr* 2002;75:179-80
- Wolf B. Biotinidase deficiency and our champagne legacy. *Gene* 2016;589:142-50.
- Kury S, Ramaekers V, Bezieau S, Wolf B. Clinical utility gene card for: Biotinidase deficiency-update 2015. *Eur J Hum Genet* 2016;24.
- Perry CA, West AA, Gayle A, Lucas LK, Yan J, Jiang X, et al. Pregnancy and lactation alter biomarkers of biotin metabolism in women consuming a controlled diet. *J Nutr* 2014;144:1977-84.
- Mock DM. Marginal biotin deficiency is common in normal human pregnancy and is highly teratogenic in mice. *J Nutr* 2009;139:154-7.
- D'Amato P. Biotin: 5 healthy benefits of this B vitamin. *Chatelaine*, 2016.
- Colombo VE, Gerber F, Bronhofer M, Floersheim GL. Treatment of brittle fingernails and onychoschizia with biotin: scanning electron microscopy. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1127-32.
- Floersheim GL. [Treatment of brittle fingernails with biotin]. *Z Hautkr* 1989;64:41-8.
- Hochman LG, Scher RK, Meyerson MS. Brittle nails: response to daily biotin supplementation. *Cutis* 1993;51:303-5.
- Boccaletti V, Zendri E, Giordano G, Gnetti L, DePanfilis G. Familial Uncombable Hair Syndrome: Ultrastructural Hair Study and Response to Biotin. *Pediatr Dermatol* 2007;24:E14-6.
- Shelley WB, Shelley ED. Uncombable hair syndrome: observations on response to biotin and occurrence in siblings with ectodermal dysplasia. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:97-102
- Kummer S, Hermsen D, Distelmaier F. Biotin treatment mimicking Graves' disease. *N Engl J Med* 2016;375:704-6.
- Sharma A, Baumann NA, Shah P. Biotin-induced biochemical Graves' disease: a teachable moment. *JAMA Intern Med* 2017;177:571-2.
- Barbesino G. Misdiagnosis of Graves' disease with apparent severe hyperthyroidism in a patient taking biotin megadoses. *Thyroid* 2016;26:860-3.
- Elston MS, Sehgal S, Du Toit S, Yarnley T, Conaglen JV. Factitious Graves' disease due to biotin immunoassay interference—a case and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3251-5.
- Piketty ML, Polak M, Flechtner I, Gonzales-Briceno L, Souberbielle JC. False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: the problem of biotin intake and related interferences. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:780-8.
- Li D, Radulescu A, Shrestha RT, Root M, Karger AB, Killeen AA, et al. Association of biotin ingestion with performance of hormone and non-hormone assays in healthy adults. *JAMA* 2017;318:1150-60.
- Eng WK, Giraud D, Schlegel VL, Wang D, Lee BH, Zempleni J. Identification and assessment of markers of biotin status in healthy adults. *Br J Nutr* 2013;110:321-9
- Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Biotin. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA Journal* 2014;12(2):3580
- Zempleni J, Teixeira DC, Kuroishi T, Cordonier EL, Baier S. Biotin requirements for DNA damage prevention. *Mutat Res*. 2012;733(1-2):58-60
- Zempleni J, Li Y, Xue J, Cordonier EL. The role of holocarboxylase synthetase in genome stability is mediated partly by epigenomic synergies between methylation and biotinylation events. *Epigenetics*. 2011;6(7):892-894.
- Hassan YI, Zempleni J. A novel, enzymatic histone modification: biotinylation of histones by holocarboxylase synthetase. *Nutr Rev*. 2008 Dec;66(12):721-5.
- Randhawa SS, Dua K, Randhawa CS, Randhawa SS, Munshi SK. Effect of biotin supplementation on hoof health and ceramide composition in dairy cattle. *Vet Res Commun*. 2008;32(8):599-608.
- Reilly JD, Cottrell DF, Martin RJ, Cuddeford DJ. Effect of supplementary dietary biotin on hoof growth and hoof growth rate in ponies: a controlled trial. *Equine Vet J Suppl*. 1998(26):51-57.
- Zenker W, Josseck H, Geyer H. Histological and physical assessment of poor hoof horn quality in Lipizzaner horses and a therapeutic trial with biotin and a placebo. *Equine Vet J*. 1995;27(3):183-191.
- Ifadhel M, Almunashri M, Jada H, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease should be renamed biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease: a retrospective review of the clinical, radiological and molecular findings of 18 new cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:83.
- Mock DM. Marginal biotin deficiency is common in normal human pregnancy and is highly teratogenic in mice. *J Nutr*. 2009;139(1):154-157.
- Takechi R, Taniguchi A, Ebara S, Fukui T, Watanabe T. Biotin deficiency affects the proliferation of human embryonic palatal mesenchymal cells in culture. *J Nutr*. 2008;138(4):680-684.
- Koutsikos D, Agroyannis B, Tzanos-Exarchou H. Biotin for diabetic peripheral neuropathy. *Biomed Pharmacother*. 1990;44(10):511-514.
- Sedel F, Papeix C, Bellanger A, et al. High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(2):159-169.
- Tourbah A LFC, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, et al. Effect of MD1003 (high doses of biotin) in progressive multiple sclerosis: results of a pivotal phase III randomized double-blind placebo controlled study. Paper presented at: American Association of Neurological Surgeons (AANS) Annual Scientific Meeting 2015; Washington, D.C.
- Scientific Committee on Food and Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006. Tolerable Upper Intake Levels for vitamins and minerals. *European Food Safety*

- Authority, Parma, Italy. Available at: [www.efsa.eu](http://www.efsa.eu).
40. Maebashi M, Makino Y, Furukawa Y, Ohinata K, Kimura S, Sato T. Therapeutic evaluation of the effect of biotin on hyperglycemia in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Biochem Nutr.* 1993;14:211-218.
  41. Baez-Saldana A, Zendejas-Ruiz I, Revilla-Monsalve C, et al. Effects of biotin on pyruvate carboxylase, acetyl-CoA carboxylase, propionyl-CoA carboxylase, and markers for glucose and lipid homeostasis in type 2 diabetic patients and non-diabetic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(2):238-243(PubMed).
  42. Revilla-Monsalve C, Zendejas-Ruiz I, Islas-Andrade S, et al. Biotin supplementation reduces plasma triacylglycerol and VLDL in type 2 diabetic patients and in nondiabetic subjects with hypertriglyceridemia. *Biomed Pharmacother.* 2006;60(4):182-185.
  43. Geohas J, Daly A, Juturu V, Finch M, Komorowski JR. Chromium picolinate and biotin combination reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial. *Am J Med Sci.* 2007;333(3):145-153.
  44. Albarracin C, Fuqua B, Geohas J, Juturu V, Finch MR, Komorowski JR. Combination of chromium and biotin improves coronary risk factors in hypercholesterolemic type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blind randomized clinical trial. *J Cardiometab Syndr.* 2007;2(2):91-97.
  45. FDA in Brief: FDA reminds patients, health care professionals and laboratory personnel about the potential for biotin interference with certain test results, especially specific tests to aid in heart attack diagnoses, November 5, 2019.
  46. Salmenpera L, Perheentupa J, Pispala JP, Simes MA. Biotin concentrations in maternal plasma and milk during prolonged lactation. *Int J Vitamin Nutr Res* 55, 281, 1985.
  47. Bitsch R, Toth-Dersi AM, Hoetzel D. Biotin deficiency and biotin supply. *Ann NY Acad Sci* 447,133 .1985.
  48. Johnson, AR, Hood RL, Emery JL. Biotin and sudden infant death syndrome. *Nature* 285, 159, 1980.



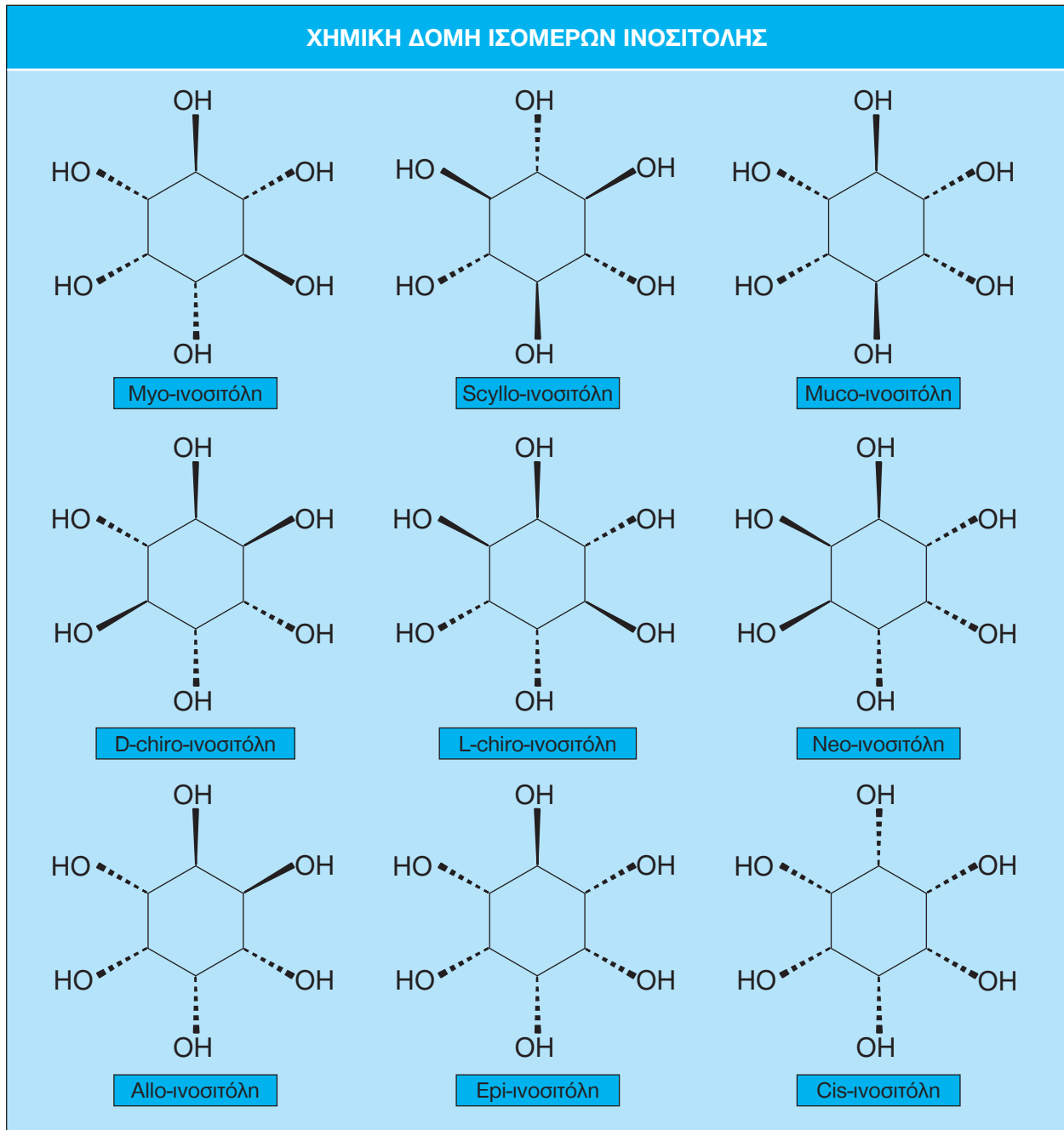
## 9. Ινοσιτόλη (Βιταμίνη Β8-Μυοϊνοσιτόλη)

### Εισαγωγή

Ο όρος ινοσιτόλη χρησιμοποιείται για να περιγράψει εννέα διαφορετικά στερεοϊσομερή (Μυο-, Scyllo-, Μυσο-, D-Chiro-, L-Chiro-, Neo-, All-, Epi- και Cis-ινοσιτόλη) (Εικόνα 9.1).

Παραδοσιακά, η ινοσιτόλη ταξινομείται στις βιταμίνες του συμπλέγματος Β, αποτελώντας την όγδοη κατά σειρά βιταμίνη Β. Ωστόσο, λόγω της ικανότητας του οργανισμού να συνθέτει σε επαρκείς ποσότητες τα δύο σημαντικότερα στερεοϊσομερή (μυοϊνοσιτόλη και D-chiro-ινοσιτόλη), η ταξινόμηση αυτή έχει πλέον εγκαταλειφθεί. Στο παρόν σύγγραμμα ακολουθείται η παραδοσιακή ταξινόμηση και περιγράφεται στο κεφάλαιο των βιταμινών Β.

Από χημικής απόψεως, οι ινοσιτόλες αποτελούν πο-



**Εικόνα 9.1: Χημική δομή ισομερών Ινοσιτόλης.** Τα ισομερή της Ινοσιτόλης προκύπτουν από τον επιμερισμό των υδροξυλομάδων τους. Από τα πιθανά ισομερή, μόνο η chiro-ινοσιτόλη απαντά σε δύο εναντιομερείς μορφές την D- και την L-.



λυόλες (κυκλικές εξανόλες), των οποίων κάθε άτομο άνθρακα είναι υδροξυλιωμένο. Το πολυπληθέστερο, το σημαντικότερο βιολογικά και το πλέον γνωστό από τα εννέα στερεοϊσομερή της ινοσιτόλης είναι η μωϊνοσιτόλη. Η μωϊνοσιτόλη απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1850 σε παρασκευάσματα μυών από τον Scherer, γεγονός στο οποίο οφείλει το όνομα της <sup>(1,2)</sup>. Βιβλιογραφικά, ανευρίσκεται με πλήθος ονομασιών, όπως (1R,2R,3S,4S,5R,6S)-κυκλοεξανο-1,2,3,4,5,6-εξόλη, κυκλοεξιτόλη, ινοσιτάλη, iso-ινοσιτόλη, i-ινοσιτόλη, ενώ πολλές φορές αναφέρεται απλά ως ινοσιτόλη.

Το δεύτερο σημαντικότερο ισομερές της ινοσιτόλης είναι η D-chiro-ινοσιτόλη. Είναι μάλιστα ενδιαφέρον το γεγονός ότι από όλα τα πιθανά ισομερή, μόνο η chiro-ινοσιτόλη απαντά σε δύο εναντιομερείς μορφές, την D- και την L-.

Από τα μέσα της δεκαετίας του 1980 και έπειτα η μωϊνοσιτόλη ετέθη στο επίκεντρο της επιστημονικής έρευνας, καθώς τα φωσφορικά παράγωγά της και οι λιπιδικές ενώσεις, στην δομή των οποίων συμμετέχει, συμμετέχουν στην μεταγωγή του κυτταρικού σήματος, στην φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών, στην αναδιάπλαση της χρωματίνης (chromatin remodeling), στην γονιδιακή έκφραση, στην έξοδο του mRNA από τον πυρήνα και εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία μεταβολικών και νευροψυχιατρικών νοσημάτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η μανιοκατάθλιψη. Την επόμενη δεκαετία, ο όγκος της βιβλιογραφίας ξεπερνά τις 20.000 μοναδικές δημοσιεύσεις, οι οποίες καταλαμβάνουν ένα ευρύ επιστημονικό φάσμα, που περιλαμβάνει τα πεδία της Χημείας, της Φαρμακολογίας, της Βιολογίας και της Ιατρικής.

Παράλληλα με την εξέχουσα θέση της στην έρευνα, η μωϊνοσιτόλη κατέχει έναν δυσάρεστο ρόλο στον κόσμο των ναρκωτικών, καθώς λόγω των χαρακτηριστικών της (λευκή άμορφη σκόνη) χρησιμοποιείται συχνά ως «μέσο αραίωσης» (cutting agent).

## Μεταβολισμός Μωϊνοσιτόλης

### Μωϊνοσιτόλη διατροφικής προελεύσεως

Η μωϊνοσιτόλη αποτελεί την κύρια μορφή αποθήκευσης φωσφορικών στα φυτά <sup>(3)</sup> και ανευρίσκεται ως επί το πλείστον σε σπόρους και στην βρώμη. Καταναλώνεται από τον άνθρωπο είτε ως ελεύθερη μωϊνοσιτόλη, είτε ως δομικό συστατικό των φωσφολιπιδίων της διατροφής (φωσφοϊνοσιτίδια), είτε ως φυτικό οξύ (ινοσιπολικό εξαφωσφατίδιο-IP 6) <sup>(4,5)</sup>. Μεταξύ αυτών το φυτικό οξύ αποτελεί την κύρια πηγή μωϊνοσιτόλης της διατροφής. Μια τυπική δίαιτα Δυτικού τύπου παρέχει, καθημερινά, περίπου 1 γραμμάριο μωϊνοσιτόλης <sup>(6)</sup>.

Με την δράση πεπτικών ενζύμων το φυτικό οξύ διασπάται σε φωσφορικά και μωϊνοσιτόλη, η οποία εν συνεχεία απορροφάται από τα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου και εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία. Σχεδόν το σύνολο της μωϊνοσιτόλης που προσλαμβάνεται από την διατροφή (99,8%) απορροφάται με ενεργητική μεταφορά. Η απορρόφηση της μωϊνοσιτόλης μειώνεται σε σημαντικό βαθμό από την γλυκόζη και άλλα σάκχαρα της διατροφής <sup>(7-9)</sup>.

### Ενδογενής σύνθεση Μωϊνοσιτόλης

Ένα σημαντικό ποσό μωϊνοσιτόλης (4 gr ημερησίως) συντίθεται ενδογενώς από την γλυκόζη (de novo σύνθεση) <sup>(11)</sup>. Το πρώτο βήμα στο βιοσυνθετικό μονοπάτι της μωϊνοσιτόλης αποτελεί η μετατροπή της 6-φωσφορικής γλυκόζης σε φωσφορική μωϊνοσιτόλη (MIP) με την επίδραση της συνθάσης της 1-φωσφορικής μωϊνοσιτόλης (myo-inositol-1-phosphate synthase-MIPS). Εν συνεχεία, με την επίδραση φωσφατάσης της 1-μωϊνοσιτόλης (myo-inositol-1-phosphatase-IMPase) απομακρύνεται η φωσφορική ομάδα και παράγεται ελεύθερη μωϊνοσιτόλη.

Η κύρια θέση ενδογενούς σύνθεσης είναι οι νεφροί. Λοιπές θέσεις ενδογενούς σύνθεσης της μωϊνοσιτόλης είναι ο εγκέφαλος και οι όρχεις.

Η σημασία της ενδογενούς σύνθεσης μωϊνοσιτόλης δεν έχει καθοριστεί, φαίνεται όμως να είναι σημαντική για τον εγκέφαλο, καθώς η συνολική ποσότητα της μωϊνοσιτόλης του εγκεφάλου είναι εκατό φορές υψηλότερη αυτής που ανευρίσκεται σε άλλους ιστούς και η μισή ποσότητα αυτής συντίθεται ενδογενώς <sup>(12,13)</sup>.

Εκτός του βασικού βιοσυνθετικού μονοπατιού, μια ποσότητα μωϊνοσιτόλης προκύπτει από την υδρόλυση των PIPs (Ομάδα Φωσφορικής Φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης), των IPs (Ομάδα Φωσφορικής Ινοσιτόλης) και των φωσφογλυκανών (GPI και IPGs), δηλαδή μορίων που συντίθενται από την μωϊνοσιτόλη (δείτε Βιολογικός ρόλος). Η διαδικασία αυτή ονομάζεται ανακύκλωση της μωϊνοσιτόλης και είναι σημαντική στην διατήρηση της ομοιοστασίας της. Η φωσφορική μωϊνοσιτόλη, που προκύπτει από την υδρόλυση των PIPs, των IPs, των GPI και των IPGs, τρέπεται σε ελεύθερη μωϊνοσιτόλη με την επίδραση της φωσφατάσης της 1-μωϊνοσιτόλης.

Ένα μέρος της μωϊνοσιτόλης τρέπεται ενδοκυτταρίως σε D-chiro-ινοσιτόλη με την δράση ενός ινσουλινοεξαρτώμενου ενζύμου, της NAD/NADH επιμεράσης (**Εικόνα 9.2**). Η φυσιολογική αναλογία μωϊνοσιτόλης/D-chiro-ινοσιτόλης είναι 40:1 και ο ρυθμός μετατροπής της σε ευαίσθητους στην ινσουλίνη ιστούς (ήπαρ, μυς, λιπώδης ιστός) είναι περίπου 20%-30%. Το ποσοστό μετατροπής μειώνεται στο 5% επί σακχαρώδους διαβήτη.

## Συστηματική κυκλοφορία και κυτταρική πρόσληψη Μυοϊνοσιτόλης

Στην συστηματική κυκλοφορία η μυοϊνοσιτόλη ανευρίσκεται στην ελεύθερη μορφή της και με αυτή την μορφή προσλαμβάνεται από τους περιφερικούς ιστούς <sup>(10)</sup>.

Η ενδοκυττάρια είσοδος της μυοϊνοσιτόλης γίνεται μέσω τριών εξειδικευμένων μεταφορέων, των SMIT1 και 2 και του HMIT. Οι μεταφορείς SMIT αποτελούν νατριοεξαρτώμενους συμμεταφορείς (Sodium-dependent Myoinositol Transporter), οι οποίοι εκφράζονται σε υψηλές ποσότητες στον εγκέφαλο και ευθύνονται για την υψηλή συγκέντρωση μυοϊνοσιτόλης στο ΚΝΣ (εκατό φορές υψηλότερη εν συγκρίσει με την συστηματική κυκλοφορία). Ο μεταφορέας HMIT αποτελεί  $H^+$  εξαρτώμενο συμμεταφορέα ( $H^+$ -dependent Myoinositol Transporter). Αξίζει να επισημανθεί ότι ο SMIT2 μεταφέρει επίσης D-chiro-ινοσιτόλη.

Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις μυοϊνοσιτόλης εντοπίζονται στον εγκέφαλο, στους όρχεις και στους νεφρούς, γεγονός που οφείλεται στο ότι τα όργανα αυτά αποτελούν τις κύριες θέσεις της ενδογενούς σύνθεσης.

## Απέκκριση Μυοϊνοσιτόλης

Ο καταβολισμός της μυοϊνοσιτόλης λαμβάνει χώρα αποκλειστικά στους νεφρούς. Εκεί, με την επίδραση της οξυγενάσης της μυοϊνοσιτόλης (MIOX), η μυοϊνοσιτόλη τρέπεται σε D-γλυκουρονικό οξύ, το οποίο μέσω επακόλουθων μεταβολικών βημάτων τρέπεται σε 5-φωσφορική D-ξυλουλόζη και εισέρχεται στον κύκλο της φωσφορικής πεντόζης. Σε περιπτώσεις αύξησης των επιπέδων μυοϊνοσιτόλης του πλάσματος, η μυοϊνοσιτόλη μπορεί να απεκκριθεί χωρίς να καταβληθεί περαιτέρω. Το γεγονός αυτό καθιστά τους νεφρούς ως το σημαντικότερο όργανο της ομοιοστασίας της μυοϊνοσιτόλης.

Σε διαβητικούς ασθενείς η ποσότητα μυοϊνοσιτόλης που καταβολίζεται στους νεφρούς είναι αυξημένη, ακόμη και επί φυσιολογικών επιπέδων μυοϊνοσιτόλης πλάσματος <sup>(9)</sup>. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην αυξημένη έκφραση της οξυγενάσης της μυοϊνοσιτόλης στα νεφρικά κύτταρα των διαβητικών. Επιπροσθέτως, στους διαβητικούς η ποσότητα μυοϊνοσιτόλης που απεκκρίνεται από τους νεφρούς χωρίς να υφίσταται καταβολισμό είναι αυξημένη, απόρροια ωσμωτικής διούρησης (ινοσιτουρία). Οι μηχανισμοί αυτοί συνεισφέρουν σημαντικά στην διαταραχή της ομοιοστασίας της μυοϊνοσιτόλης που εμφανίζεται στο μεταβολικό σύνδρομο και στον σακχαρώδη διαβήτη.

Ο μεταβολισμός της μυοϊνοσιτόλης απεικονίζεται σχηματικά στην [εικόνα 9.2](#).

## Βιολογικός ρόλος Μυοϊνοσιτόλης

### Δράση ως ωσμολύτης

Η ελεύθερη μυοϊνοσιτόλη αποτελεί σημαντικό ωσμολύτη, προστατεύοντας το κύτταρο και τους ιστούς από μεταβολικό και περιβαλλοντικό στρες. Οι προστατευτικές της δράσεις περιλαμβάνουν σταθεροποίηση των πρωτεϊνών, οσμωτική αντιρρόπηση και αποφυγή ιστικής παγοποίησης κατά την διάρκεια έκθεσης του κυττάρου σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες <sup>(15)</sup>.

### Μεταγωγή κυτταρικού σήματος

Η μυοϊνοσιτόλη και η D-chiro-ινοσιτόλη συμμετέχουν στην σύνθεση ουσιών, οι οποίες εμπλέκονται στην μεταγωγή του κυτταρικού σήματος, επηρεάζοντας εμμέσως μια μεγάλη πληθώρα βιολογικών και φυσιολογικών λειτουργιών, όπως ο κυτταρικός κύκλος, ο μεταβολισμός, η ανοσιακή απόκριση, η ανάπτυξη και λειτουργία των περιφερικών νεύρων, η οστεογένεση και η αναπαραγωγή <sup>(21)</sup>.

### PIPs (Ομάδα Φωσφορικής Φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης)

Η ομάδα αυτή των ουσιών:

- συμμετέχει στην σύνθεση των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης,
- συμμετέχει στην σύνθεση υποδοχέων της κυτταρικής μεμβράνης,
- και αποτελεί σημαντική ομάδα δευτερογενών αγγελιοφόρων (secondary messengers).

Με τον τρόπο αυτό οι PIPs συμμετέχουν ενεργά στην μετάδοση του κυτταρικού σήματος <sup>(16,17)</sup>.

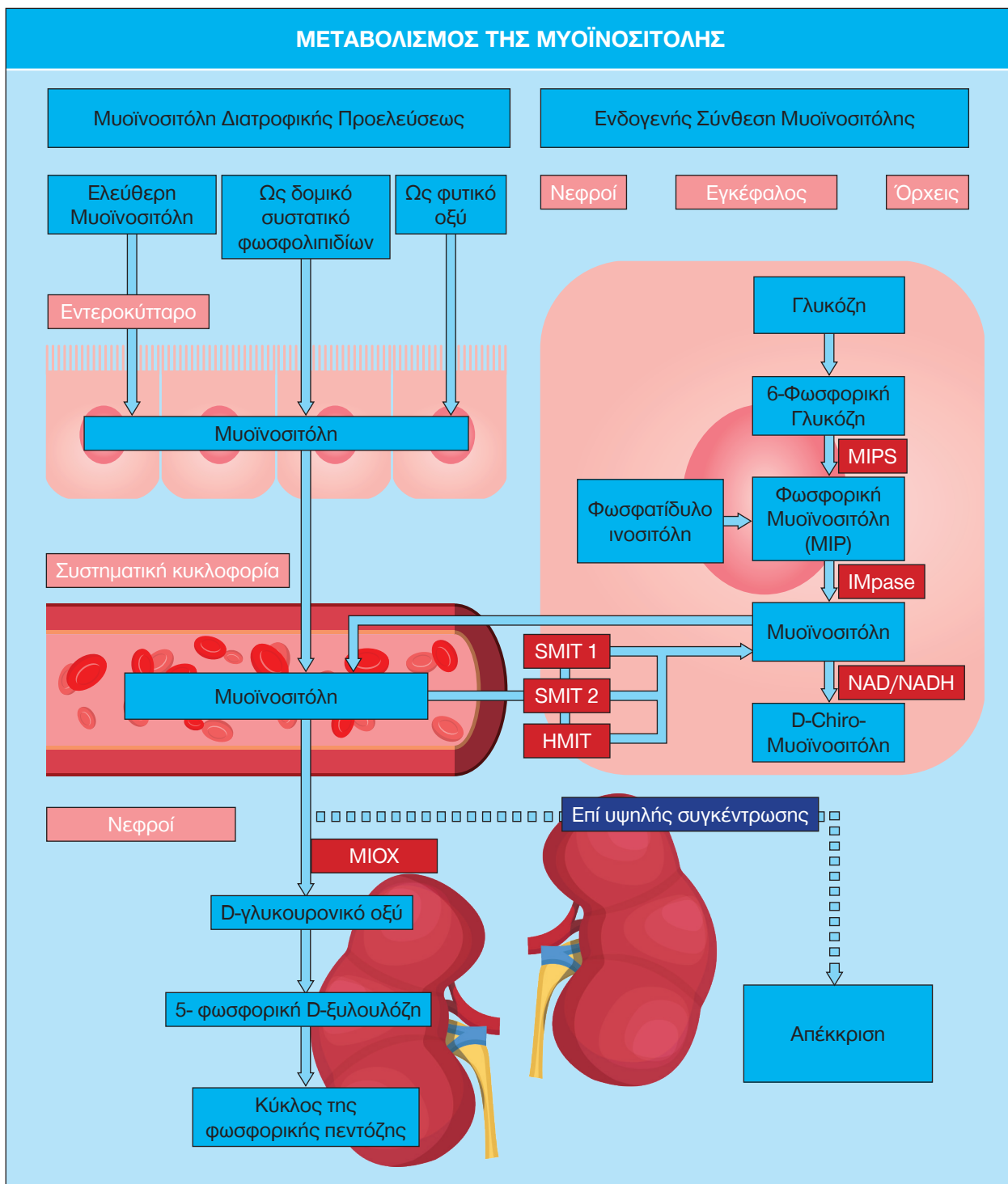
### IPs (Ομάδα Φωσφορικής Ινοσιτόλης)

Οι ουσίες αυτές μέσω των υποδοχέων τους (IPRs) δρουν σε ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια που εξαρτώνται από το ασβέστιο <sup>(18-20)</sup>.

### Φωσφογλυκάνες (GPI και IPGs)

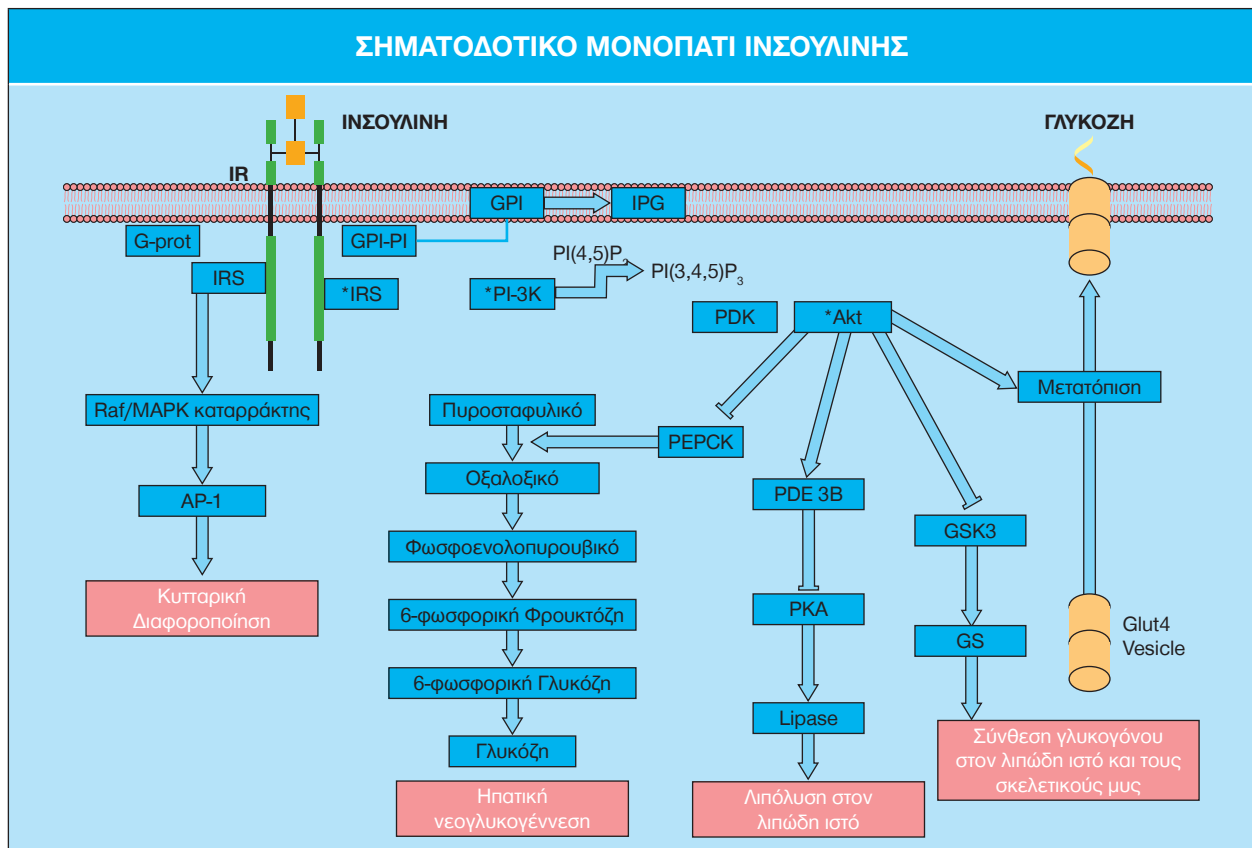
Οι ινοσιπολικές φωσφογλυκάνες (Inositol Phosphoglycans, IPGs) αποτελούν ιδατοδιαλυτά προϊόντα υδρόλυσης αρχικών μεγαλομοριακών ενώσεων, των γλυκοζυλο-φωσφατιδυλο-ινοσιπολικών λιπιδίων (Glycosyl-phosphatidyl-inositol lipids, GPIs), υπό την επίδραση της ινοουλίνης <sup>(21)</sup>. Οι δυο αυτές κατηγορίες ουσιών αποτελούν μέρος του μονοπατιού GPI/IPG (GPI/IPG Pathway), το οποίο αποτελεί δευτερογενές σύστημα μετάδοσης του ενδοκυττάρου μηνύματος της ινοουλίνης ([Εικόνα 9.3](#)).

## ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΥΟΪΝΟΣΙΤΟΛΗΣ



**Εικόνα 9.2: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της Μυοϊνοσιτόλης.** Στο μονοπάτι της ενδογενούς σύνθεσης, ένα μέρος της παραγόμενης μυοϊνοσιτόλης τρέπεται ενδοκυτταρίως σε D- chiro -ινοσιτόλη με την δράση της NAD/NADH επιμεράσης. Η φυσιολογική αναλογία μυοϊνοσιτόλης / D- chiro -ινοσιτόλης είναι 40:1 και ο ρυθμός μετατροπής της σε ευαίσθητους στην ινσουλίνη ιστούς (ήπαρ, μυς, λιπώδης ιστός) είναι περίπου 20-30%. Αυτό το ποσοστό μετατροπής μειώνεται στο 5% επί σακχαρώδους διαβήτη. Στους διαβητικούς ασθενείς επίσης αυξάνεται το ποσοστό της νεφρικής απέκκρισης.

**MIPS:** συνθάση της 1-φωσφορικής μυοϊνοσιτόλης /myo-inositol-1-phosphate synthase, **IMPase:** φωσφατάση της 1-μυοϊνοσιτόλης/ myo-inositol-1-phosphatase, **SMIT 1:** νατριοεξαρτώμενος συμμεταφορέας μυοϊνοσιτόλης 1 / Sodium-dependent Myoinositol Transporter 1, **SMIT 2:** νατριοεξαρτώμενος συμμεταφορέας μυοϊνοσιτόλης 2/ Sodium-dependent Myoinositol Transporter 1, **HMIT:** H<sup>+</sup> εξαρτώμενο συμμεταφορέα μυοϊνοσιτόλης (H<sup>+</sup> - dependent Myoinositol Transporter), **MIOX:** οξυγενάση της μυοϊνοσιτόλης (myo-inositol oxygenase).



**Εικόνα 9.3: Σηματοδοτικό μονοπάτι Ινσουλίνης.** Η δέσμευση της ινσουλίνης στον υποδοχέα ινσουλίνης (IR) διεγείρει έναν καταρράκτη πρωτεϊνικών φωσφορυλιώσεων που αφορούν τόσο τον ίδιο τον υποδοχέα (αυτοφωσφορυλίωση) όσο και μια μεγάλη ποικιλία κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών. Συγκεκριμένα η ενεργοποίηση του υποδοχέα ινσουλίνης με την πρόσδεση της ινσουλίνης προκαλεί αυτοφωσφορυλίωση των β-υπομονάδων του υποδοχέα ινσουλίνης, φωσφορυλίωση στην τυροσίνη του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS-Insulin Receptor Substrate) και υδρόλυση του GPI σε IPG. Ο IRS ενεργοποιεί την κινάση της 3-φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (PI3K). Η ενεργοποίηση της PI3K καταλύει την αντίδραση σχηματισμού 3,4,5-τριφωσφορικής φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης [PI(3,4,5)P<sub>3</sub>] από την 4,5-διφωσφορική φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη [PI(4,5)P<sub>2</sub>] και ενεργοποιεί, επίσης, και το σηματοδοτικό μονοπάτι της Ras/MAPK που δρα στον πυρήνα επάγοντας την κυτταρική αύξηση. Η αύξηση της PI(3,4,5)P<sub>3</sub> παρέχει λιπδική «πλατφόρμα», η οποία προσελκύει άλλα μόρια του μονοπατιού, όπως το Akt. Το τελικό αποτέλεσμα της δράσης του Akt είναι η αναστολή της ηπατικής νεογλυκογένεσης, η λιπόλυση στον λιπώδη ιστό, η σύνθεση του γλυκογόνου στον λιπώδη ιστό και τους σκελετικούς μύς και η διακίνηση του μεταφορέα της γλυκόζης GLUT4 από τα ενδοκυττάρια διαμερίσματα, στην κυτταροπλασματική μεμβράνη, όπου συμβάλλει στην ενδοκυττάρια είσοδο της γλυκόζης.

**IR:** Insulin Receptor/Υποδοχέας Ινσουλίνης, **IRS:** Insulin Receptor Substrate/ Υπόστρωμα του Υποδοχέα της Ινσουλίνης, **GPI:** Glycosylphosphatidylinositol lipid/Γλυκόζυλο-φωσφατιδυλο-ινοσιτολικό λιπίδιο, **IPG:** Inositol Phosphoglycans/ Ινοσιτολική φωσφογλυκάνη, **PI3K:** Phosphatidylinositol 3-kinase /Κινάση της 3-φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης, **PI(3,4,5)P<sub>3</sub>:** 3,4,5- Τριφωσφατιδυλοϊνοσιτόλη /3,4,5-τριφωσφορική φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη, **PI(4,5)P<sub>2</sub>:** 4,5- Diphosphate Phosphatidylinositol /4,5-διφωσφορική φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη.

Τόσο η μυοϊνοσιτόλη όσο και η D-chiro-ινοσιτόλη μειώνουν σημαντικά την αντίσταση στην ινσουλίνη, βελτιώνοντας τον μεταβολισμό της γλυκόζης και άλλων δεικτών του μεταβολικού συνδρόμου<sup>(22)</sup>. Αξίζει μάλιστα να επισημανθεί ότι η μυοϊνοσιτόλη βελτιώνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης και με μόρια, τα οποία δεν υπάγονται στις φωσφογλυκάνες. Πιο συγκεκριμένα, η IP7 (υπάγεται στις IPs) και η PIP5 (υπάγεται στις PIPs) δρουν στον μεταβολισμό των υδατανθράκων: η IP7 απαιτείται για την αποτελεσματική εξωκύτωση των εκκριτικών κοκκίων ινσουλίνης από τα β κύτταρα του παγκρέατος<sup>(22)</sup>, ενώ το PIP5 έχει αποδειχθεί ότι μιμείται την δράση της ινσουλίνης στην μετατόπιση του μεταφορέα γλυκόζης GLUT4 στην κυτταρική επιφάνεια, αυξάνοντας την πρόσληψη γλυκόζης<sup>(23)</sup>.

## Μυοϊνοσιτόλη και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Μυοϊνοσιτόλης

Δεν έχουν καθοριστεί διατροφικές συστάσεις για την μυοϊνοσιτόλη.

### Διατροφικές πηγές Μυοϊνοσιτόλης

Η μυοϊνοσιτόλη της διατροφής ανευρίσκεται είτε ως ελεύθερη μυοϊνοσιτόλη, είτε ως δομικό συστατικό των φωσφολιπιδίων της διατροφής (φωσφοινοσιπίδια), είτε ως φυτικό οξύ (ινοσιτολικό εξαφωσφατίδιο - IP-6)<sup>(3)</sup>. Καθώς το φυτικό οξύ αποτελεί την υψηλότερη διατρο-

φική πηγή, οι μεγαλύτερες ποσότητες μυοϊνοσιτόλης της διατροφής βρίσκονται στα φρέσκα φρούτα, στα λαχανικά, στους ξηρούς καρπούς και στα δημητριακά. Η ποσότητα μυοϊνοσιτόλης που παρέχει μια δίαιτα δυτικού τύπου 2.500 θερμίδων είναι 900 - 1.000 mg περίπου, εκ των οποίων το 56% είναι δεσμευμένο σε φωσφολιπίδια. Αναλόγως της σύστασης της διαίτας, η πρόσληψη μυοϊνοσιτόλης μπορεί να κυμαίνεται από 225 έως 1.500 mg ημερησίως <sup>(3)</sup>.

Μεταξύ των ξηρών καρπών, η υψηλότερη περιεκτικότητα σε φυτικό οξύ βρίσκεται στα αμύγδαλα, τα καρύδια και τα καρύδια Βραζιλίας (9,4%, 6,7% και 6,3% του ξηρού βάρους, αντίστοιχα). Στα δημητριακά και τα λαχανικά η υψηλότερη περιεκτικότητα μυοϊνοσιτόλης ανευρίσκεται στην βρώμη και το πίτουρο. Μεταξύ των λαχανικών, η υψηλότερη περιεκτικότητα μυοϊνοσιτόλης ανευρίσκεται στα φασόλια και τα μπιζέλια, με τα φυλλώδη λαχανικά να αποτελούν τις πτωχότερες πηγές. Στα φρούτα, το πεπόνι και τα εσπεριδοειδή (με εξαίρεση τα

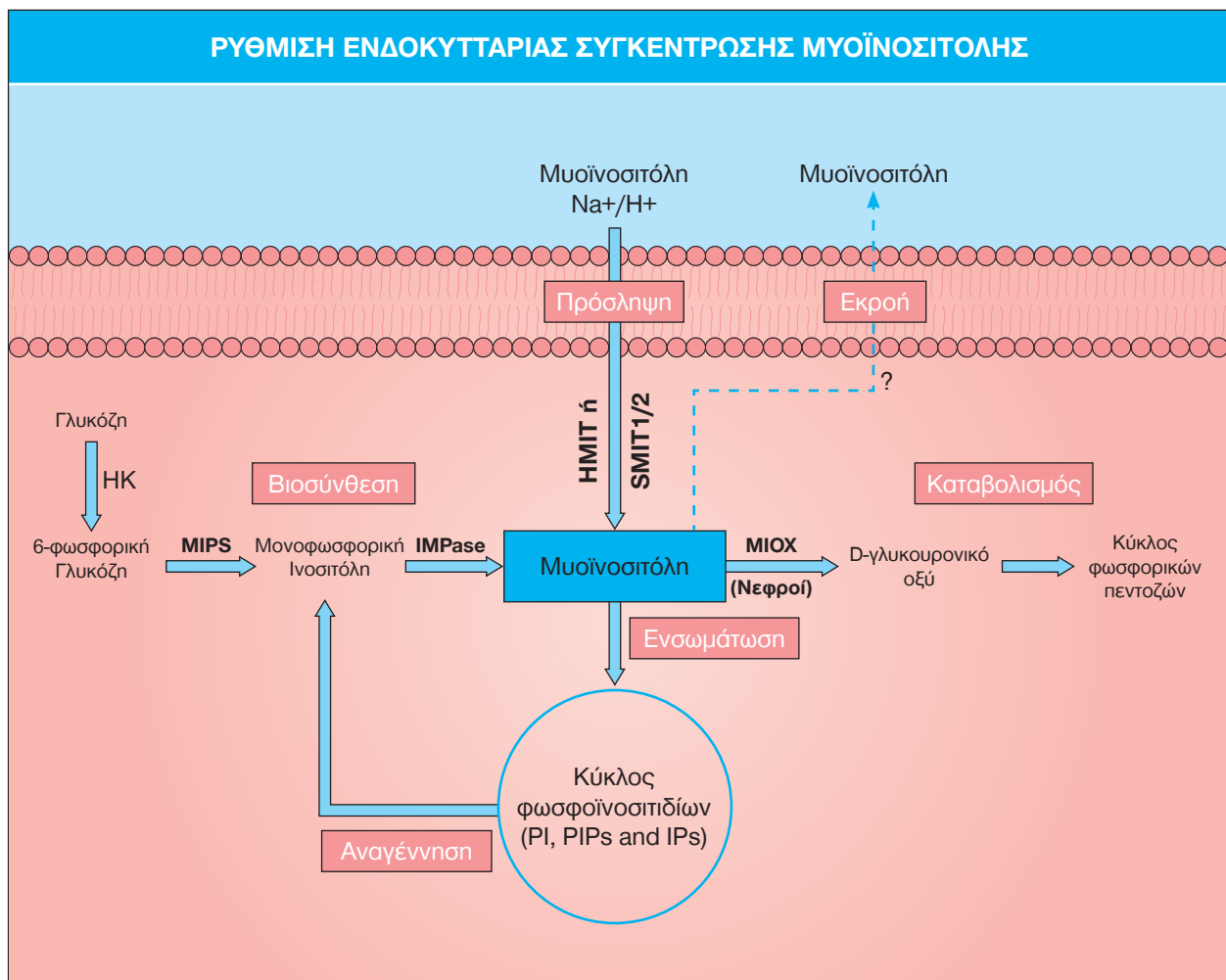
λεμόνια) έχουν εξαιρετικά υψηλή περιεκτικότητα μυοϊνοσιτόλης. Επί παραδείγματι, ένα ποτήρι μερίδα χυμού γκρέιπφρουτ περιέχει περίπου 470 mg μυοϊνοσιτόλης.

## Ανεπάρκεια Μυοϊνοσιτόλης

Οι διατροφικές απαιτήσεις σε μυοϊνοσιτόλη είναι υψηλότερες σε:

1. ηλικιωμένα άτομα,
2. άτομα με μακροπρόθεσμη λήψη αντιβιοτικών,
3. και άτομα που καταναλώνουν καφέ (άνω των 100 mg ημερησίως) <sup>(10)</sup>.

Επιπροσθέτως, από την δεκαετία του '70 πολλά τρόφιμα έχουν υποβληθεί σε επεξεργασία απομάκρυνσης φυτικού οξέος, καθώς το φυτικό οξύ αναστέλλει την απορρόφηση σημαντικών μετάλλων της διατροφής,



**Εικόνα 9.4: Ρύθμιση ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Μυοϊνοσιτόλης.** Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση της μυοϊνοσιτόλης εξαρτάται από την de novo σύνθεση της, από την υδρόλυση των PIPs, των IPs και των φωσφογλυκανών (GPI και IPGs) (αναγέννηση μυοϊνοσιτόλης), από την είσοδο της από τον εξωκυττάριο χώρο και από τον νεφρικό καταβολισμό της.

όπως το ασβέστιο, ο σίδηρος και ο ψευδάργυρος <sup>(11)</sup>. Ως εκ τούτου, θα μπορούσε κάποιος να υποθέσει ότι στις Δυτικές χώρες άτομα με μειωμένη πρόσληψη τροφών φυτικής προελεύσεως ενδέχεται να εμφανίζουν μειωμένη πρόσληψη μωϊνοσιτόλης <sup>(12,13)</sup>. Παρόλα αυτά, ασφαλή συμπεράσματα για το διατροφικό status της μωϊνοσιτόλης δεν μπορούν να εξαχθούν, καθώς μια σημαντική ποσότητα συντίθεται ενδογενώς <sup>(14)</sup>.

Μια ειδική κατηγορία πληθυσμού που εμφανίζει ανεπάρκεια μωϊνοσιτόλης είναι οι πάσχοντες από μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδη διαβήτη. Σε αυτή την κατηγορία πληθυσμού παρουσιάζεται σημαντική μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης της μωϊνοσιτόλης.

Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση της μωϊνοσιτόλης εξαρτάται από την *de novo* σύνθεσή της, από την υδρόλυση των PIPs, των IPs και των φωσφογλυκανών (GPI και IPGs) (αναγέννηση μωϊνοσιτόλης), από την διόδό της από και προς τον εξωκυττάριο χώρο και από τον νεφρικό καταβολισμό <sup>(21)</sup> (**Εικόνα 9.4**).

Η μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης της μωϊνοσιτόλης σε πάσχοντες από μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδη διαβήτη οφείλεται σε πολλαπλούς μηχανισμούς:

- **Μείωση της *de novo* σύνθεσης.** Η μείωση της *de novo* σύνθεσης οφείλεται σε μείωση της δραστηριότητας της συνθάσης της 1-φωσφορικής μωϊνοσιτόλης <sup>(21)</sup>.
- **Μείωση της ενδοκυττάριας εισόδου της μωϊνοσιτόλης από τον εξωκυττάριο χώρο <sup>(21)</sup>.** Η μειωμένη ενδοκυττάρια είσοδος της μωϊνοσιτόλης οφείλεται στον ανταγωνισμό της μωϊνοσιτόλης με την γλυκόζη για την σύνδεση με τους μεμβρανικούς μεταφορείς. Ο ανταγωνισμός οφείλεται στην παρόμοια χημική δομή των δύο μορίων <sup>(21)</sup>. Επιπροσθέτως, λόγω ωσμωτικής διούρησης, αυξάνεται η νεφρική απέκκριση της μωϊνοσιτόλης (ινσοιουρία) και μειώνεται η συγκέντρωσή της στην συστηματική κυκλοφορία.
- **Αύξηση του νεφρικού καταβολισμού της μωϊνοσιτόλης.** Η αύξηση του νεφρικού καταβολισμού οφείλεται σε αύξηση της έκφρασης της οξυγενάσης της μωϊνοσιτόλης στα νεφρικά κύτταρα <sup>(21)</sup>.

Η διαταραχή της ομοιοστασίας της μωϊνοσιτόλης που παρατηρείται σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση των μικροαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη. Αν και δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως αιτιολογικά, φαίνεται ότι η διαταραχή της ομοιοστασίας της μωϊνοσιτόλης επιδρά συνεργικά επί των τεσσάρων κυρίων παθοφυσιολογικών οδών των μικροαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη

(αυξημένος σχηματισμός τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGEs), ενεργοποίηση πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC), αυξημένη ενεργοποίηση των οδών εξοζαμίνης και σορβιτόλης) <sup>(21)</sup>.

## Μωϊνοσιτόλη στην κλινική πράξη

### Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)

Ένας ολοένα και αυξανόμενος αριθμός κλινικών μελετών καταδεικνύει την μωϊνοσιτόλη ως μια εξαιρετικά αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με PCOS. Πιο συγκεκριμένα, η χορήγηση μωϊνοσιτόλης σε ασθενείς με PCOS βελτιώνει την ποιότητα των ωοθυλακίων και την συχνότητα της ωορρηξίας, μειώνει την απαιτούμενη δόση αντισυλληπτικών, αυξάνει το ποσοστό επιτυχούς εγκυμοσύνης και βελτιώνει τα συνοδά κλινικά σημεία του συνδρόμου που οφείλονται σε υπερανδρογονισμό (ακμή, δασυτριχισμός) <sup>(25-29)</sup>.

Η κλινική αποτελεσματικότητα της μωϊνοσιτόλης στο PCOS οφείλεται στην βελτίωση που προκαλεί στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με PCOS, με την επίπλωσή της να ανέρχεται στο 80% επί του συνόλου των ασθενών, κάτι που πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι σε αυτούς τους ασθενείς συνυπάρχει διαταραχή του μεταβολισμού των ισομερών ινσοιτόλης (μωϊνοσιτόλη και D-chiro-ινσοιτόλη) και, ως εκ τούτου, διαταραχή στο δευτερογενές σύστημα μετάδοσης του ενδοκυττάρου μηνύματος της ινσουλίνης. Υψηλά επίπεδα ινσουλίνης αυξάνουν την σύνθεση και απελευθέρωση των ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης, αναστέλλουν την ηπατική σύνθεση της SHBG (sex hormone binding globulin, δεσμευτική σφαιρίνη των ορμονών του φύλου) και προκαλούν υπερανδρογονισμό <sup>(30)</sup>.

Εκτός της βελτίωσης της ινσουλινοαντοχής, η μωϊνοσιτόλη βελτιώνει τα κλινικά σημεία του συνδρόμου και με μη μεταβολικό μηχανισμό (Ωοθηκική δράση μωϊνοσιτόλης) <sup>(31-33)</sup>. Το γεγονός αυτό εξηγεί την αποτελεσματικότητα της μωϊνοσιτόλης σε γυναίκες με PCOS, που δεν εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη <sup>(34)</sup>.

### Το «ωοθηκικό παράδοξο της D-Chiro-ινσοιτόλης» (D-Chiro-Inositol Ovary Paradox)

Ο όρος αναφέρεται στην επιδείνωση της ωοθηκικής λειτουργίας σε γυναίκες με PCOS, κατόπιν συμπληρωματικής λήψης υψηλών δόσεων D-chiro-ινσοιτόλης. Όπως προαναφέρθηκε, ένα μέρος της μωϊνοσιτόλης τρέπεται ενδοκυττάρια σε D-chiro-ινσοιτόλη με την δράση ενός ινσουλινοεξαρτώμενου ενζύμου, της NAD/NADH επιμεράσης. Η φυσιολογική αναλογία μωϊνοσιτόλης/D-chiro-ινσοιτόλης είναι 40:1 και ο ρυθμός με-

τατροπής της σε ευαίσθητους στην ινσουλίνη ιστούς (ήπαρ, μυς, λιπώδεις ιστούς) είναι περίπου 20%-30%. Αυτό το ποσοστό μετατροπής μειώνεται επί σακχαρώδους διαβήτη και μεταβολικού συνδρόμου. Οι ωοθήκες, όμως, διατηρούν κανονική ευαισθησία στην ινσουλίνη, ακόμη και όταν οι άλλοι ιστοί εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Έτσι, τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης είναι πιθανό να αυξάνουν παράδοξα την δραστηριότητα της επιμεράσης στις ωοθήκες, αυξάνοντας την ενδοκυττάρια παραγωγή D-chiro-ινσοιστόλης και μειώνοντας τα επίπεδα μωϊνοιστόλης. Επομένως, σε αυτές τις ασθενείς παρατηρούνται αυξημένα ενδοκυττάρια επίπεδα D-chiro-ινσοιστόλης στις ωοθήκες και η περαιτέρω χορήγησή της δεν συνοδεύεται από βελτίωση της ωοθηκικής λειτουργίας, καθώς τα επίπεδα της μωϊνοιστόλης πέφτουν <sup>(35)</sup>.

## Διαβήτης κύησης

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση πέντε τυχαίοποιημένων μελετών <sup>(36)</sup> με συνολικό αριθμό 965 συμμετεχουσών γυναικών, η χορήγηση μωϊνοιστόλης ή συνδυασμού μωϊνοιστόλης/D-chiro-ινσοιστόλης σχετίστηκε με μειωμένη επίπτωση διαβήτη κύησης, μειωμένη πιθανότητα πρόωρου τοκετού και βελτίωση λοιπών μεταβολικών δεικτών (μείωση ολικής και LDL χοληστερόλης, μείωση τριγλυκεριδίων και αύξηση HDL χοληστερόλης). Η μείωση της πιθανότητας εμφάνισης διαβήτη κύησης και η βελτίωση των μεταβολικών δεικτών ήταν μεγαλύτερη σε γυναίκες που έλαβαν μωϊνοιστόλη (2 gr, δύο φορές ημερησίως) εν συγκρίσει με τις γυναίκες που έλαβαν τον συνδυασμό μωϊνοιστόλης / D-chiro-ινσοιστόλης (1.100 mg μωϊνοιστόλης και 27,6 mg D-chiro-ινσοιστόλης, μια φορά ημερησίως). Όπως στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, έτσι και εδώ η βιολογική δράση της μωϊνοιστόλης φαίνεται ότι οφείλεται στην ικανότητά της να αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη <sup>(37)</sup>.

## Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας πρόωρων νεογνών

Το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) ή σύνδρομο υαλοειδούς μεμβράνης αποτελεί νόσο των πρόωρων νεογνών, που οφείλεται σε ανεπαρκή ή καθυστερημένη σύνθεση του επιφανειοδραστικού παράγοντα (ΕΠ) και εκδηλώνεται κλινικά με αναπνευστική δυσχέρεια διαφόρου βαθμού βαρύτητας. Ο επιφανειοδραστικός παράγοντας παράγεται από τα πνευμονοκύτταρα τύπου II, συγκεντρώνεται στα πεταλώδη σωμάτιά τους και στην συνέχεια εκκρίνεται και επαλείφει την επιφάνεια των κυψελίδων.

Τα τελευταία χρόνια, ένας αυξανόμενος αριθμός δεδομένων σχετίζει την συμπληρωματική λήψη μωϊνοιστόλης με την μείωση του κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας στα πρόωρα νεογνά. Οι μη-

χανισμοί με τους οποίους η μωϊνοιστόλη μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου είναι πολλαπλοί και περιλαμβάνουν:

1. την συμμετοχή της μωϊνοιστόλης στην σύνθεση της φωσφατιδυλοϊνοιστόλης του επιφανειοδραστικού παράγοντα <sup>(38)</sup>,
2. την συμβολή της μωϊνοιστόλης και των παραγώγων της στην βελτίωση των μηχανικών ιδιοτήτων του επιφανειοδραστικού παράγοντα <sup>(39)</sup>,
3. και την συμβολή της μωϊνοιστόλης στην μηχανική σταθεροποίηση του κυτταρικού σχήματος των κυψελιδικών κυττάρων, μέσω αναδιαμόρφωσης του κυτταρικού σκελετού <sup>(40)</sup>. Με τον τρόπο αυτό τα κυψελιδικά κύτταρα καθίστανται ανθεκτικότερα στις δυνάμεις σύμπτυξης που προάγουν την πρόκληση ατελεκτασίας.

Επιπροσθέτως, πρόωρα νεογνά με χαμηλότερα επίπεδα μωϊνοιστόλης πλάσματος, εμφανίζουν ΣΑΔ χειρότερης πρόγνωσης <sup>(41)</sup>. Αν και ο αριθμός των δημοσιευμένων μελετών είναι μικρός, φαίνεται ότι η συμπληρωματική χορήγηση μωϊνοιστόλης σε πρόωρα νεογνά μειώνει την βαρύτητα του ΣΑΔ <sup>(42)</sup> μέσω βελτίωσης των χαρακτηριστικών του ΕΠ και των κυψελιδικών κυττάρων.

## Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα

Η χρήση της μωϊνοιστόλης στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα αποτελεί μια σχετικά πρόσφατη κλινική ένδειξη <sup>(43)</sup>. Στηρίζεται στον ρόλο που διαδραματίζει η μωϊνοιστόλη στην σύνθεση μορίων, που δρώντας ως δευτερογενείς αγγελιοφόροι επηρεάζουν τα παθοφυσιολογικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην εμφάνιση της νόσου. Συγκεκριμένα, η μωϊνοιστόλη μέσω της σύνθεσης της PIP-3 εμπλέκεται στην ενδοκυττάρια TSH επαγόμενη σηματοδότηση <sup>(44)</sup> και σε μονοπάτια σηματοδότησης που ρυθμίζουν την ανοσολογική απόκριση <sup>(45)</sup>.

Οι διεξαχθείσες κλινικές μελέτες, αν και περιορισμένες σε αριθμό, είναι πολλά υποσχόμενες. Σε πάσχοντες από υποκλινικό υποθυρεοειδισμό με αυξημένα επίπεδα anti-Tg πλάσματος, η συγχορήγηση της μωϊνοιστόλης με σελήνιο (600 mg μωϊνοιστόλης και 83 μg σεληνίου, ημερησίως για έξι μήνες) συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση της TSH και των anti-TG και αποκατάσταση της φυσιολογικής υπερηχογραφικής εικόνας του θυρεοειδούς <sup>(46)</sup>.

Σε πάσχοντες από θυρεοειδίτιδα Hashimoto, η συγχορήγηση της μωϊνοιστόλης με σελήνιο συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση της TSH, των anti-TG και των anti-TPO και αποκατάσταση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών <sup>(47)</sup>. Τέλος, σε πάσχοντες από ευθυρεοειδική αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα η συγχορήγηση της

μυοϊνοσιτόλης με σελήνιο (600 mg μυοϊνοσιτόλης και 83 μg σεληνίου, δύο φορές ημερησίως για έξι μήνες) συνοδεύτηκε από μείωση της TSH.

Στην τελευταία μελέτη παρατηρήθηκε και σημαντική μείωση των επιπέδων της χημειοκίνης CXCL10 (IP-10) του ορού. Η CXCL10 δεν βρίσκεται διαρκώς στην κυκλοφορία του αίματος, αλλά εκφράζεται και εκκρίνεται από τα μονοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τους ινοβλάστες και ορισμένα επιθηλιακά κύτταρα μετά από κατάλληλη διέγερση από την IFN-γ<sup>(48)</sup>. Κατόπιν της έκκρισής της κατευθύνεται προς τα κύτταρα-στόχους, μεταξύ των οποίων υπάγονται τα T και B λεμφοκύτταρα, τα NK κύτταρα και τα θυρεοκύτταρα. Στα κύτταρα-στόχους συνδέεται με τον υποδοχέα CXCR3, συντονίζοντας έναν αριθμό σημαντικών λειτουργιών, μεταξύ των οποίων και η Th1 απόκριση. Τα επίπεδα της CXCL10 του ορού είναι υψηλά σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και ιδιαίτερα σε αυτούς που έχουν υποχονοϊκό υπερηχογραφικό μοτίβο, το οποίο αποτελεί σημείο βαρύτερης λεμφοκυτταρικής διήθησης και υπερηχογραφικό εύρημα σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό. Ως εκ τούτου, η CXCL10 μπορεί να θεωρηθεί ως δείκτης βαρύτητας της φλεγμονής του θυρεοειδούς<sup>(49-52)</sup> και η μείωσή της ως απόδειξη της ανοσοτροποποιητικής επίδρασης της μυοϊνοσιτόλης στην θυρεοειδίτιδα.

## Νευροψυχιατρικά νοσήματα

Ένας σημαντικός αριθμός ερευνητικών δεδομένων από ζωικές μελέτες και μελέτες σε ανθρώπους έχουν συσχετίσει την μυοϊνοσιτόλη με την παθοφυσιολογία και την θεραπεία μιας πληθώρας νευροψυχιατρικών νοσημάτων, όπως η σχιζοφρένεια<sup>(53)</sup>, ο αυτισμός<sup>(54)</sup>, η κατάθλιψη<sup>(55,56)</sup>, η ΔΕΠΥ<sup>(57)</sup>, η διπολική διαταραχή<sup>(54)</sup>, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή<sup>(54)</sup> και η διαταραχή πανικού<sup>(58)</sup>. Μάλιστα, τα πρώτα ερευνητικά δεδομένα χρονολογούνται ήδη από την δεκαετία του '70<sup>(55)</sup>.

Ο ρόλος της μυοϊνοσιτόλης στο ΚΝΣ είναι διπτός: αφενός συμμετέχει στην σύνθεση μορίων, που δρώντας ως δευτερογενείς αγγελιοφόροι επηρεάζουν χολινεργικά, σεροτονινεργικά, αδρενεργικά και γλουταμινεργικά συστήματα νευροδιαβίβασης, αφετέρου, δρώντας ως ωσμολύτης, επηρεάζει την κυτταρική ομοιοστασία των νευρώνων<sup>(59)</sup>. Η συσχέτιση της μυοϊνοσιτόλης με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεση μιας ευρείας γκάμας νευροψυχιατρικών νοσημάτων φαίνεται και από την συσχέτιση του λιθίου με την κυτταρική ομοιοστασία της μυοϊνοσιτόλης. Συγκεκριμένα, ένας από τους προτεινόμενους μηχανισμούς δράσης του λιθίου στην διπολική διαταραχή περιλαμβάνει την επιλεκτική αναστολή της IMP και την μείωση των ενδοκυττάρων επιπέδων της μυοϊνοσιτόλης σε μη φυσιολογικά διεγερμένους νευρώνες<sup>(60-63)</sup>. Επι-

προσθέτως, έχει περιγραφεί συσχέτιση μεταξύ των διαφορετικών επιπέδων έκφρασης των μεταφορέων της μυοϊνοσιτόλης στα νευρικά κύτταρα και του συμπεριφορικού φαινοτύπου πασχόντων από σχιζοφρένεια και διπολική διαταραχή<sup>(54)</sup>. Το γεγονός αυτό καθιστά τους συγκεκριμένους μεταφορείς ως στόχους μελλοντικής έρευνας για την παραγωγή φαρμακευτικών μορίων, που δυνητικά μπορεί να τροποποιήσουν την πρόγνωση των συγκεκριμένων νοσημάτων.

Οι διεξαχθείσες μελέτες, που αξιολόγησαν την κλινική αποτελεσματικότητα της μυοϊνοσιτόλης στις νευροψυχιατρικές διαταραχές, διεξήχθησαν με την χρήση υψηλών δόσεων ( $\geq 12$  gr ημερησίως). Αν και μικρού μεγέθους ενθαρρυντικά αποτελέσματα περιγράφηκαν σε πάσχοντες από κατάθλιψη<sup>(56)</sup>, διαταραχή πανικού<sup>(58)</sup> και ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή<sup>(64)</sup>, λόγω του εξαιρετικού προφίλ ασφαλείας και της απουσίας φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με την συνήθη φαρμακευτική αγωγή των ανωτέρω νοσημάτων, η διεξαγωγή μελλοντικών μελετών για την αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας της μυοϊνοσιτόλης στις νευροψυχιατρικές διαταραχές κρίνεται ως επιβεβλημένη.

## Ασφάλεια λήψης Μυοϊνοσιτόλης

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η μυοϊνοσιτόλη ως συμπλήρωμα διατροφής θεωρείται εξαιρετικά ασφαλές, καθώς σε αρκετές κλινικές μελέτες έχουν δοθεί υψηλές δόσεις (4-30 gr ημερησίως) για παρατεταμένες περιόδους (έναν έως δώδεκα μήνες), χωρίς να έχουν αναφερθεί σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι συχνότερες εξ αυτών αφορούν στο γαστρεντερικό (ναυτία, διάρροια) και περιγράφηκαν σε ημερήσια δόση  $>12$  gr<sup>(65)</sup>. Σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με διπολική διαταραχή έχουν αναφερθεί αυπνία, ζάλη, κεφαλαλγία, ναυτία και υπνηλία<sup>(66)</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η μυοϊνοσιτόλη έχει λάβει ένδειξη GRAS (Generally Recognized as Safe) από το FDA και προστίθεται σε φόρμουλες βρεφικού γάλακτος σε επίπεδο 0,01%<sup>(67)</sup>.

### Αντενδείξεις

Δεν έχουν περιγραφεί στην βιβλιογραφία.

### Προφυλάξεις

Δεν έχουν περιγραφεί στην βιβλιογραφία.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η μυοϊνοσιτόλη χορηγείται άφοβα τόσο στην κύηση όσο και στην γαλουχία.



## Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)

Δεν έχουν καθοριστεί διατροφικές συστάσεις για την μυοϊνοσιτόλη, συμπεριλαμβανομένου του Ανώτατου Επιπέδου Ανεκτής Πρόσληψης.

## Αλληλεπιδράσεις

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις της μυοϊνοσιτόλης με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα.

### Βιβλιογραφία

1. Michell RH. Evolution of the diverse biological roles of inositols. *Biochem Soc Symp* 2007;74:223-46.
2. Bizzarri M, Carlomagno G. Inositol: history of an effective therapy for Polycystic Ovary Syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014,18(13):1896-903.
3. Clements RS Jr, Darnell B. Myo-inositol content of common foods: development of a high-myoinositol diet. *Am J Clin Nutr* 1980;33(9):1954-67.
4. Stentz R, Osborne S, Horn N, et al. A bacterial homolog of a eukaryotic inositol phosphate signaling enzyme mediates cross-kingdom dialog in the mammalian gut. *Cell Rep* 2014;6(4):646-56.
5. Schlemmer U, Fröllich W, Prieto RM, Grases F. Phytate in foods and significance for humans: food sources, intake, processing, bioavailability, protective role and analysis. *Mol Nutr Food Res* 2009;53(Suppl. 2):S330-75.
6. Goodhart RS. Bioflavonoids. In: Goodhart RS, Shils ME, editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Lea & Febiger, Philadelphia; 1973; pp. 259-67.
7. Caspary WF, Crane RK. Active transport of myo-inositol and its relation to the sugar transport system in hamster small intestine. *Biochim Biophys Acta* 1970;203:308-16.
8. Carlomagno G, De Grazia S, Unfer V, Manna F. Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use. *Expert Opin Drug Deliv* 2012;9(3):267-71.
9. Daughaday WH, Larner J. The renal excretion of inositol in normal and diabetic human beings. *J Clin Invest* 1954;33(3):326-32.
10. Holub BJ. 1982 Borden Award lecture. Nutritional, biochemical, and clinical aspects of inositol and phosphatidylinositol metabolism. *Can J Physiol Pharmacol* 1984;62(1):1-8.
11. Loewus MW, Loewus FA, Brillinger GU, et al. Stereochemistry of the myo-inositol-1-phosphate synthase reaction. *J Biol Chem* 1980;255(24):11710-2.
12. Spector R. Inositol accumulation by brain slices in vitro. *J Neurochem* 1976;27(5):1273-6.
13. Stokes CE, Gillon KR, Hawthorne JN. Free and total lipid myo-inositol concentrations decrease with age in human brain. *Biochim Biophys Acta*. 1983;753(1):136-8.
14. Eisenberg F Jr. D-myoinositol 1-phosphate as product of cyclization of glucose-6-phosphate and substrate for a specific phosphatase in rat testis. *J Biol Chem* 1967;242(7):1375-82.
15. Yancey PH. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cytoprotectants in high osmolarity and other stresses. *J Exp Biol* 2005;208(Pt 15):2819-30.
16. Pak Y, Paule CR, Bao YD, et al. Insulin stimulates the biosynthesis of chiro-inositol-containing phospholipids in a rat fibroblast line expressing the human insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(16):7759-63.
17. Michell RH. Evolution of the diverse biological roles of inositols. *Biochem Soc Symp* 2007;74:223-46.
18. Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signaling mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2009;1793(6):933-40.
19. Irvine RF. 'Quanta' Ca<sup>2+</sup> release and the control of Ca<sup>2+</sup> entry by inositol phosphates - a possible mechanism. *FEBS Lett* 1990;263(1):5-9.
20. Michell RH. The multiplying roles of inositol lipids and phosphates in cell control processes. *Essays Biochem* 1997;32:31-4.
21. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie* 2013;95(10):1811-27.
22. Goel M, Azev VN, d'Alarcao M. The biological activity of structurally defined inositol glycans. *Future Med Chem* 2009;1(1):95-118.
23. Illies C, Gromada J, Fiume R, et al. Requirement of inositol pyrophosphates for full exocytotic capacity in pancreatic beta cells. *Science* 2007;318(5854):1299-302.
24. Sbrissa D, Ikononov OC, Strakova J, Shisheva A. Role for a novel signaling intermediate, phosphatidylinositol 5-phosphate, in insulin-regulated F-actin stress fiber breakdown and GLUT4 translocation. *Endocrinology* 2004;145(11):4853-65.
25. Facchinetti F, Bizzarri M, Benvenega S, et al. Results from the International Consensus Conference on Myo-inositol and d-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;195:72-6.
26. Dinicola S, Chiu TT, Unfer V, et al. The rationale of the myo-inositol and D-chiro-inositol combined treatment for polycystic ovary syndrome. *J Clin Pharmacol* 2014;54(10):1079-92.
27. Bevilacqua A, Bizzarri M. Physiological role and clinical utility of inositols in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; pii: S1521-6934(16)30006-2.
28. Kamenov Z, Kolarov G, Gateva A, et al. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(2):131-5.
29. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, et al. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril* 2009;91(5):1750-4.
30. Hautanen A. Synthesis and regulation of sex hormone-binding globulin in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 2:S64-70.
31. Matsuda M, Tsutsumi K, Kanematsu T, et al. Involvement of phospholipase C-related inactive protein in the mouse reproductive system through the regulation of gonadotropin levels. *Biol Reprod*. 2009;81(4):681-9.
32. Janovick JA, Conn PM. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-receptor coupling to inositol phosphate and prolactin production in GH3 cells stably transfected with rat

- GnRH receptor complementary deoxyribonucleic acid. *Endocrinology* 1994;135(5):2214-9.
33. Bizzarri M, Cucina A, Dinicola S, et al. Does myo-inositol effect on PCOS follicles involve cytoskeleton regulation? *Med Hypotheses* 2016;91:1-5.
  34. Rondanelli M, Perna S, Faliva M, et al. Focus on metabolic and nutritional correlates of polycystic ovary syndrome and update on nutritional management of these critical phenomena. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(6):1079-92.
  35. Carlomagno G, Unfer V, Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril* 2011;95(8):2515-6.
  36. Vitagliano A, et al. Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Jan;299(1):55-6.
  37. Noventa M, Vitagliano A, Quaranta M, Borgato S, Abdulrahim B, Gizzo S (2016) Preventive and therapeutic role of dietary inositol supplementation in periconceptual period and during pregnancy: a summary of evidences and future applications. *Reprod Sci* 23(3):278–288.
  38. Hallman M, Epstein BL. Role of myo-inositol in the synthesis of phosphatidylglycerol and phosphatidylinositol in the lung. *Bioch Biophys Res Comm* 1980;92(4):1151-9.
  39. Hallman M, Spragg R, Harrell JH, et al. Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure. Study of bronchoalveolar lavage phospholipids, surface activity, phospholipase activity, and plasma myoinositol. *J Clin Invest* 1982;70(3):673-83.
  40. Gilmore AP, Burridge K. Regulation of vinculin binding to talin and actin by phosphatidylinositol-4-5-bisphosphate. *Nature* 1996;381(6582):531-5.
  41. Hallman M, Saugstad OD, Porreco RP, et al. Role of myo-inositol in regulation of surfactant phospholipids in the newborn. *Early Hum Dev* 1985;10(3-4):245-54.
  42. Howlett A, Ohlsson A, Plakkal N. Inositol in preterm infants at risk for or having respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD000366.
  43. Poupak Fallahi, Silvia Martina Ferrari, Giusy Elia, Francesca Ragusa, Sabrina Rosaria Paparo, Claudia Caruso, Giovanni Guglielmi, Alessandro Antonelli. Myo-inositol in autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018 Dec;19(4):349-354.
  44. Grasberger H, Van Sande J, Hag-Dahood Mahameed A, Tenenbaum-Rakover Y, Refetoff S. A familial thyrotropin (TSH)receptor mutation provides in vivo evidence that the inositol phosphates/Ca2+ cascade mediates TSH action on thyroid hormone synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2816–20.
  45. Ferrari SM, Fallahi P, Di Bari F, Vita R, Benvenga S, Antonelli A. Myo-inositol and selenium reduce the risk of developing overt hypothyroidism in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(Suppl 2):36–42.
  46. Nordio M, Pajalich R. Combined treatment with Myo-inositol and selenium ensures euthyroidism in subclinical hypothyroidism patients with autoimmune thyroiditis. *J Thyroid Res*. 2013;2013:424163.
  47. Nordio M, Basciani S. Myo-inositol plus selenium supplementation restores euthyroid state in Hashimoto's patients with subclinical hypothyroidism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(Suppl 2):51–9.
  48. Majumder, S., et al., p48/STAT-1a-Containing Complexes Play a Predominant Role in Induction of IFN-g-Inducible Protein, 10 kDa (IP-10) by IFN-g Alone or in Synergy with TNF-a. *The Journal of Immunology*, 1998. 161: p. 4736–4744.
  49. Antonelli A, Fallahi P, Delle Sedie A, Ferrari SM, Maccheroni M, Bombardieri S, et al. High values of alpha (CXCL10) and beta (CCL2) circulating chemokines in patients with psoriatic arthritis, in presence or absence of autoimmune thyroiditis. *Autoimmunity*. 2008;41:537–42.
  50. Antonelli A, Ferrari SM, Mancusi C, Mazzi V, Pupilli C, Centanni M, et al. Interferon- $\alpha$ , - $\beta$  and - $\gamma$  induce CXCL11 secretion in human thyrocytes: modulation by peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonists. *Immunobiology*. 2013;218:690–5.
  51. Antonelli A, Ferrari SM, Frascerra S, Pupilli C, Mancusi C, Metelli MR, et al. CXCL9 and CXCL11 chemokines modulation by peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  agonists secretion in Graves' and normal thyrocyte. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:E413–20.
  52. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Ferrari SM, Frascerra S, Sebastiani M, et al. High values of CXCL10 serum levels in patients with hepatitis C associated mixed cryoglobulinemia in presence or absence of autoimmune thyroiditis. *Cytokine*. 2008;42:137–43.
  53. Levine J, Umansky R, Ezrielev G, et al. Lack of effect of inositol treatment in chronic schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1993; 33:673-5.
  54. Marquis P Vawter, Abdul Rezzak Hamzeh, Edgar Muradyan, Oliver Civelli, Geoffrey W Abbott, Amal Alachkar. Association of Myoinositol Transporters with Schizophrenia and Bipolar Disorder: Evidence from Human and Animal Studies. *Mol. Neuropsychiatry*. 2019 Oct;5(4):200-211.
  55. Barkai A, Dunner DL, Gross HA, et al. Reduced myo-inositol levels in cerebrospinal fluid from patients with affective disorder. *Biol. Psychiatry* 1978; 13: 65-72.
  56. Levine J, Barak Y, Gonzales M. et al. Double-blind, controlled trial of inositol treatment of depression. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 792-4.
  57. Levine J, Ring A, Barak Y, et al. Inositol may worsen attention deficit disorder with hyperactivity. *Hum Psychopharmacol* 1995; 10: 481-4.
  58. Benjamin J, Levine J, Fux M, et al. Double-blind placebo-controlled, crossover study of inositol treatment for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1084-6
  59. Robert Vadnal, Lathakumari Parthasarathy, Ranganathan Parthasarathy. Role of Inositol in the Treatment of Psychiatric Disorders. *Basic and Clinical Aspects. CNS Drugs* volume 7, pages 6–16 (1997).
  60. Baraban JM, Worley PF, Snyder SH. Second messenger systems and psychoactive drug action: focus on the phosphoinositide system and lithium. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1251-60 20.
  61. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR. Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell* 1989; 59: 411-9 21.
  62. Pollack SI, Atack IR, Knowles MR, et al. Mechanism of inositol monophosphatase: the putative target of lithium therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5766-70 22.
  63. Atack IR, Broughton HB, Pollack SI. Inositol monophosphatase - a putative target for Li+ in the treatment of bipolar disorder. *Trends Neurosci* 1995 18: 343-9.
  64. Fux M, Levine J, Aviv A, et al. Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:1219-21.
  65. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, et al. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril* 2009;91(5):1750-4.
  66. Barak Y, Levine J, Glasman A, et al. Inositol treatment of Alzheimer's disease: a double blind, cross-over placebo-controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996;20(4):729-35.
  67. FDA: U.S. Food and Drug Administration. Select Committee on GRAS Substances (SCOGS) Opinion: Inositol. Available from: <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/SCOGS/ucm260436.htm>. Last Updated: 10/16/2015.



## 10. Φολικά (Φολικό Οξύ/ Φυλλικό Οξύ/Βιταμίνη B9)

### Εισαγωγή

Με τον όρο «φολικά» (αγγλ. όρος: Folates, συν: Φολασίνη/Βιταμίνη B9) περιγράφεται μια κατηγορία υδατοδιαλυτών ενώσεων, που έχουν παρόμοια δομή και βιολογική λειτουργία με το φυλλικό οξύ (PGA-pteroylglutamic acid, πτερούλο-L-γλουταμικό οξύ).

Η χημική δομή των φολικών περιλαμβάνει μια πτερίνη, η οποία συνδέεται μέσω γέφυρας μεθυλενίου με το π-αμινοβενζοϊκό οξύ. Στο π-αμινοβενζοϊκό οξύ συνδέονται με πεπτιδικούς δεσμούς ένα ή περισσότερα υπολείμματα γλουταμικού. Το τμήμα πτερίνης ανευρίσκεται σε τρεις καταστάσεις οξειδωσης (οξειδωμένη, μερικώς αναχθείσα ως 7,8-διϋδροφολικό και πλήρως αναχθείσα ως 5,6,7,8-τετραϋδροφολικό) και μπορεί να υποκατασταθεί στην θέση N-5 ή N-10 από διαφορετικές μονάδες άνθρακα.

Το φυλλικό ή πτερούλο-L-γλουταμικό οξύ αποτελεί την μορφή εκείνη που χρησιμοποιείται στα συμπληρώματα διατροφής, τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα και τα εμπλουτισμένα τρόφιμα, λόγω της σταθερότητας της χημικής του δομής (μονογλουταμινική μορφή). Τα φολικά που ανευρίσκονται στην διατροφή είναι ανηγμένες πολυγλουταμινικές μορφές φολικών (παράγωγα του τετραϋδροφολικού (THF), όπως το 5-μεθυλο-THF (5-MTHF), 10-φορμυλο-THF και 5,10-μέθυλο-THF)<sup>(1)</sup> (**Εικόνα 10.1**).

Στην βιβλιογραφία επικρατεί σύγχυση μεταξύ των δύο όρων. Ο όρος «φυλλικό οξύ» που χρησιμοποιείται σχεδόν καθολικά στην ελληνική βιβλιογραφία αποτελεί ελληνική απόδοση της ονομασίας «folic acid» και χρησιμοποιείται συνήθως για να περιγράψει όλες τις μορφές φολικών, τόσο αυτές που ανευρίσκονται στην τροφή και

τον οργανισμό όσο και αυτές που ανευρίσκονται στα συμπληρώματα διατροφής, τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα και τα εμπλουτισμένα τρόφιμα.

Στην διεθνή βιβλιογραφία ωστόσο, ο όρος «folic acid» χρησιμοποιείται για να περιγράψει το PGA (πτερούλο-L-γλουταμικό οξύ), το οποίο αποτελεί οξειδωμένη, μονογλουταμινική μορφή των φολικών. Για την περιγραφή των φυσικών μορφών χρησιμοποιείται ο όρος «folate».

Στο παρόν κεφάλαιο γίνεται σαφής διαχωρισμός των δυο όρων, ώστε να συμβαδίζουν με την σύγχρονη διεθνή ορολογία:

- ο όρος **φυλλικό οξύ** χρησιμοποιείται για την περιγραφή της μορφής που ανευρίσκεται στα συμπληρώματα διατροφής, τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα και τα εμπλουτισμένα τρόφιμα. Ουσιαστικά, πρόκειται για βιολογικά αδρανή ουσία, καθώς η βιολογική δραστηριότητά του προϋποθέτει μετατροπή του σε φολικό.
- ο όρος **φολικό/ά** χρησιμοποιείται για να περιγράψει τις μορφές που ανευρίσκονται στις τροφές και στον οργανισμό (**Πίνακας 10.1**).

Στις ενόπτες «Κλινική πράξη» και «Ασφάλεια χρήσης» του παρόντος κεφαλαίου, οι βιβλιογραφικές αναφορές αφορούν στην συνθετική μορφή του φυλλικού οξέος και όχι στο φολικό οξύ των τροφών, καθώς αποτελεί την μορφή που χρησιμοποιείται κλινικά.

## Μεταβολισμός Φολικών

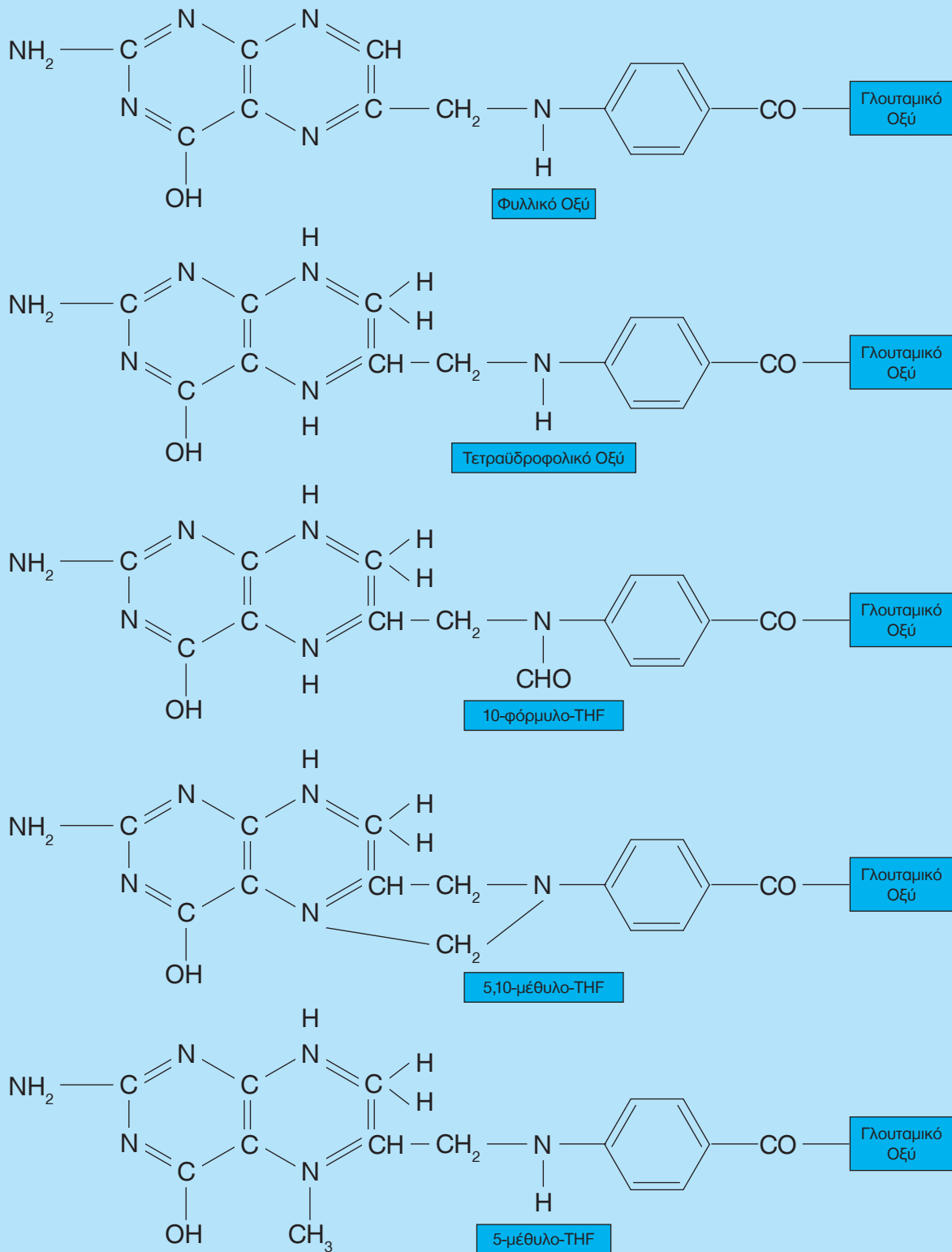
### Απορρόφηση Φολικών

Όταν λαμβάνονται μέσω της διατροφής, τα φολικά υδρολύονται στην μονογλουταμινική μορφή στην ψηκτροειδή παρυφή των εντεροκυττάρων με την δράση

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΦΟΛΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ	
Φολικά (Folates)	Φυλλικό οξύ (Folic acid)
Φυσική μορφή	Συνθετική μορφή
Ανευρίσκονται στην τροφή	Ανευρίσκεται σε συμπληρώματα, φάρμακα και εμπλουτισμένα τρόφιμα
Πολυγλουταμινική χημική δομή	Μονογλουταμινική χημική δομή
Ανηγμένη μορφή	Οξειδωμένη μορφή

Πίνακας 10.1: Διαφορές Φολικών και Φυλλικού οξέος.

## ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΚΑΙ ΦΟΛΙΚΩΝ



Εικόνα 10.1: Χημική δομή Φυλλικού οξέος και Φολικών (Τετραϋδροφολικού (ΤΗΦ), 10-φόρμυλο-ΤΗΦ, 5,10-μέθυλο-ΤΗΦ και 5-μέθυλο-ΤΗΦ (5-ΜΤΗΦ)).

ενός ενζύμου αποσύνθεσης της γ-γλουτάμυλο υδρολάσης (γνωστής και ως γ-γλουτάμυλο καρβοξυεπιπέδασης ή γλουταμικής καρβοξυεπιπέδασης II) και εν συνεχεία απορροφώνται <sup>(2)</sup>.

Σε χαμηλές συγκεντρώσεις, η απορρόφηση γίνεται μέσω ενεργητικής μεταφοράς, ενώ σε υψηλές απορροφάται μέσω παθητικής διάχυσης, λόγω κορεσμού του διαμεμβρανικού μεταφορέα. Ο μεταφορέας που συμμετέχει στην ενεργητική μεταφορά ονομάζεται PCFT (Proton-Coupled Folate Transporter), εκφράζεται ευρέως σε πληθώρα ιστών και λειτουργεί βέλτιστα σε όξινο pH (pH: 5).

Η απορρόφηση του φυλλικού των συμπληρωμάτων, των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων και των εμπλουτισμένων τροφίμων λαμβάνει χώρα στον ίδιο μεταφορέα. Συγκριτικά με τα φολικά, το φυλλικό οξύ απορροφάται κατά 1,7 φορές περισσότερο, καθώς αφενός μεν τα φολικά βρίσκονται ενσωματωμένα σε τροφικό υπόστρωμα, αφετέρου δε αρκετές ουσίες που ανευρίσκονται στην τροφή δρουν ανασταλτικά επί του ενζύμου αποσύνθεσης, με αποτέλεσμα διαταραχή της υδρόλυσής τους στην μονογλουταμινική μορφή <sup>(37)</sup>. Για τον λόγο αυτό, η βιοδιαθεσιμότητα των φολικών της διατροφής παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα, το οποίο κυμαίνεται μεταξύ 44% και 80% της συνολικής ποσότητας (κατά μ.ο. 50%). Όσον αφορά στο φυλλικό οξύ υπολογίζεται ότι το ποσοστό που είναι βιοδιαθέσιμο, όταν λαμβάνεται με τροφή, είναι 85%, ενώ χωρίς τροφή το ποσοστό που απορροφάται αγγίζει το 100% <sup>(1,2,4)</sup>.

Η απορρόφηση των φολικών και του φυλλικού οξέος γίνεται στη νήστιδα, παρόλο που μικρότερες ποσότητες είναι δυνατόν να απορροφηθούν κατά μήκος ολόκληρου του λεπτού εντέρου. Η γλυκόζη, η βιταμίνη C και ορισμένα αντιβιοτικά διευκολύνουν και επαυξάνουν την απορρόφησή τους <sup>(45)</sup>.

Μια ποσότητα φολικών συντίθεται στο παχύ έντερο από τα βακτήρια της εντερικής χλωρίδας, χωρίς να έχει καθοριστεί πάντως η συμβολή αυτής της σύνθεσης στο συνολικό status φολικών του οργανισμού <sup>(8)</sup>.

Προ της εισόδου της στην κυκλοφορία του αίματος, η μονογλουταμινική μορφή ανάγεται αρχικά σε διϋδροφολικό οξύ (DHF) και έπειτα σε τετραϋδροφολικό οξύ (THF) με την δράση του ενζύμου διϋδροφολική αναγωγή, που καταλύει τις δύο διαδοχικές αντιδράσεις <sup>(1)</sup>. Η δραστηριότητα της διϋδροφολικής αναγωγής ποικίλλει σημαντικά από άνθρωπο σε άνθρωπο <sup>(3)</sup>. Το τετραϋδροφολικό οξύ (THF) αποτελεί την βασική ένωση των συνενζύμων του φολικού οξέος και η πλειονότητά του μεθυλιώνεται, παράγοντας το σημαντικότερο συνένζυμο του φολικού, το 5-μεθυλο-τετραϋδροφολικό (5-MTHF). Η αντίδραση σύνθεσης του 5-μεθυλο-τετραϋδροφολικού περιλαμβάνει δύο στάδια. Στο πρώτο

στάδιο παράγεται 5,10-μέθυλο-THF από το τετραϋδροφολικό οξύ με την δράση της Β6, το οποίο εν συνεχεία τρέπεται σε 5-μεθυλο-τετραϋδροφολικό, με την επίδραση της αναγωγάσης του 5,10-μεθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος (MTHFR).

Το έντερο κατέχει εξέχοντα ρόλο στον μεταβολισμό των φολικών, καθώς είναι υπεύθυνο για την αναγωγή και την προσθήκη μεθυλικής ομάδας στην πλειονότητα του φολικού που μεταβολίζεται. Η ικανότητα του εντέρου να ανάγει και να μεθυλιώνει τις μονογλουταμινικές μορφές των φολικών είναι πεπερασμένη και επί υπέρβασής της ανευρίσκεται αμεταβόλιστο φολικό οξύ στην συστηματική κυκλοφορία. Το αμεταβόλιστο φολικό υφίσταται αναγωγή και μεθυλίωση στο ήπαρ.

Σε περίπτωση που λαμβάνεται 5-μεθυλο-τετραϋδροφολικό ως συμπλήρωμα διατροφής, αυτό απορροφάται και εισέρχεται αναλλοίωτο στην συστηματική κυκλοφορία.

## Συστηματική κυκλοφορία Φολικών

Το 5-μεθυλο-τετραϋδροφολικό αποτελεί την κύρια μορφή φολικού που ανευρίσκεται στην συστηματική κυκλοφορία. Επί υπέρβασης της αναγωγικής ικανότητας της διϋδροφολικής αναγωγάσης, μπορεί να ανευρεθεί φολικό οξύ στο πλάσμα (δηλαδή μη ανηγμένη μορφή) <sup>(1,5,6)</sup>. Το εάν η μη ανηγμένη μορφή έχει οποιαδήποτε βιολογική δραστηριότητα ή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δέκτης των επιπέδων του φολικού δεν έχει καθοριστεί <sup>(7)</sup>.

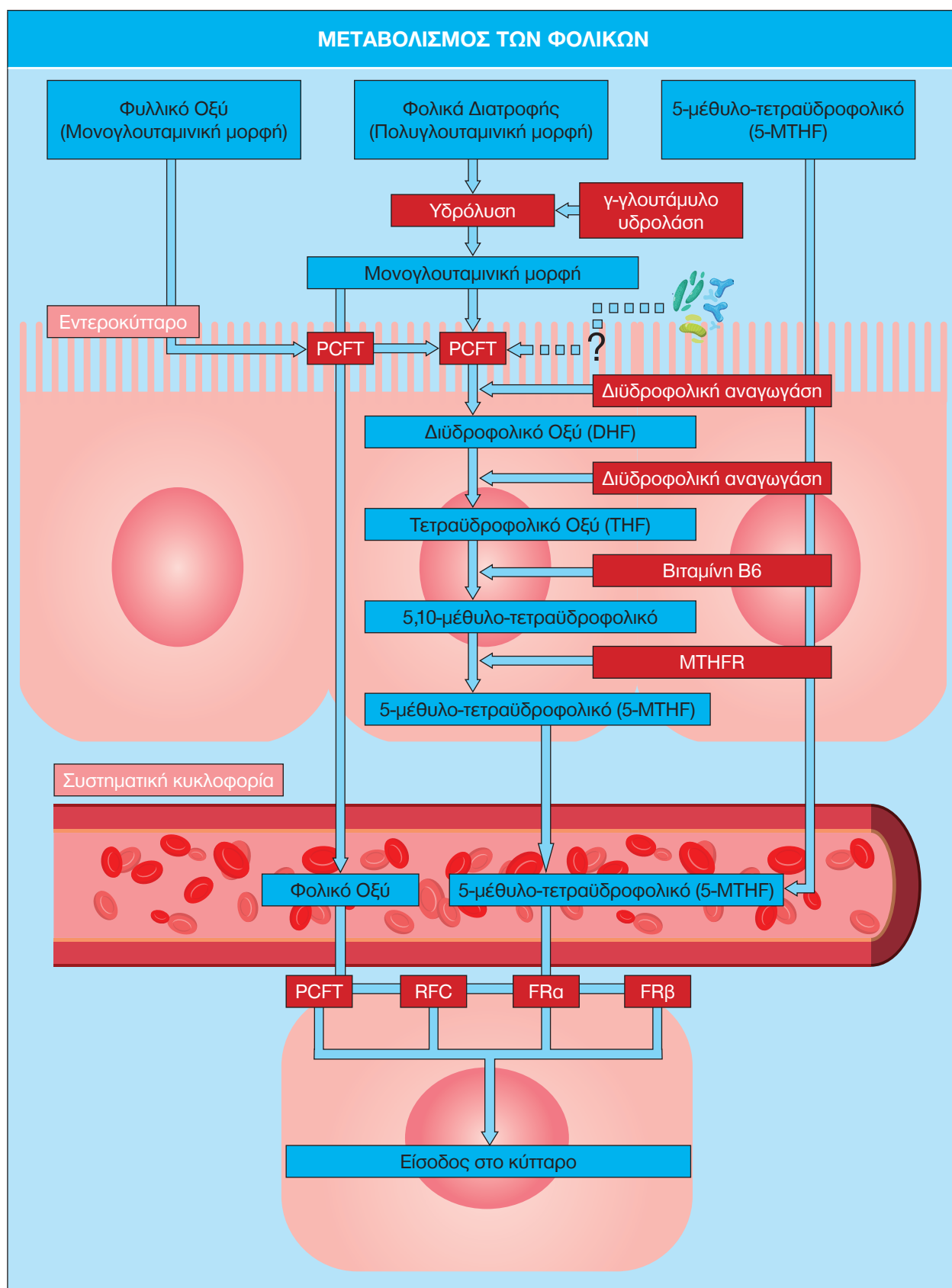
## Κυτταρική πρόσληψη και ιστική κατανομή Φολικών

Η κυτταρική πρόσληψη του φολικού και των συνενζύμων του γίνεται μέσω <sup>(37, 52)</sup>:

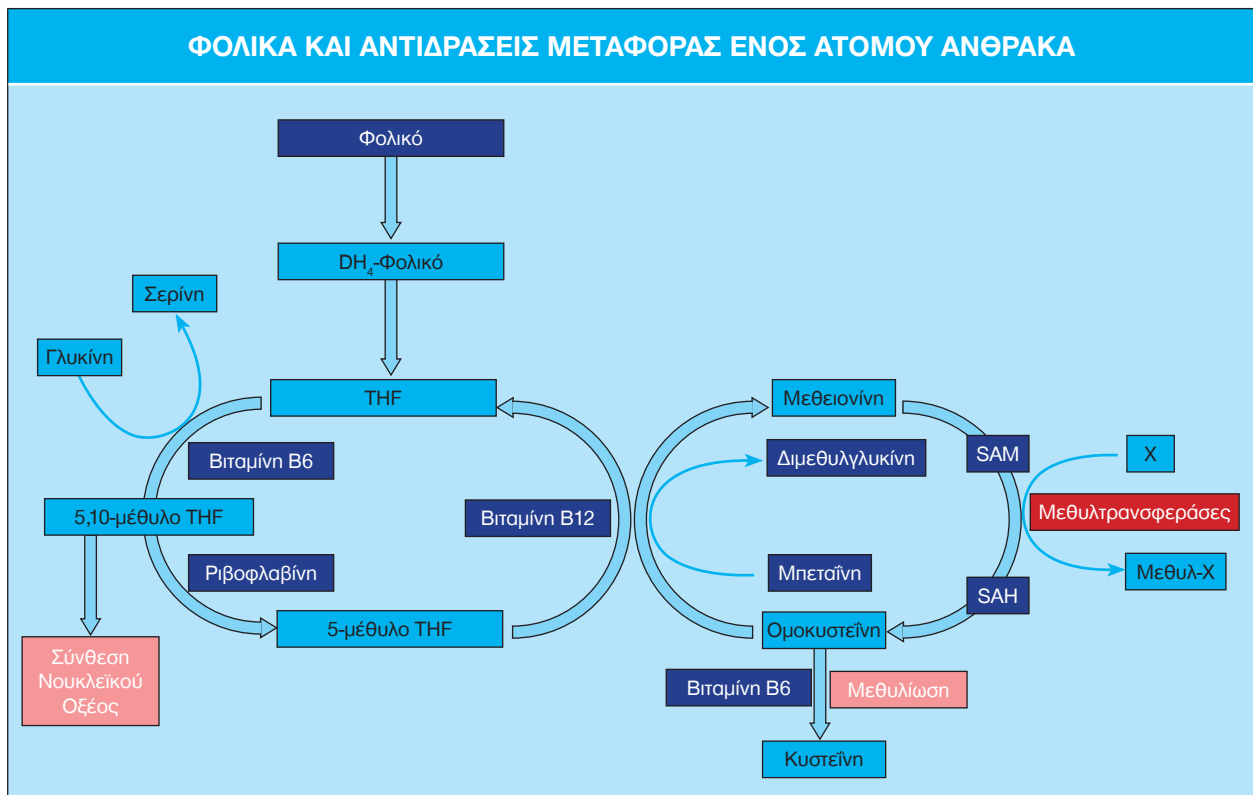
1. του μεταφορέα RFC (Reduced Folate Carrier),
2. του μεταφορέα PCFT (Proton-Coupled Folate Transporter),
3. και της υψηλής συγγένειας πρωτεΐνης δέσμησης φολικών:
  - του FR $\alpha$  (Folate receptor protein  $\alpha$ )
  - του FR $\beta$  (Folate receptor protein  $\beta$ )

Η συνολική ποσότητα φολικών που αποθηκεύεται στον οργανισμό κυμαίνεται από 15 έως 30 mg. Περίπου το ήμισυ αυτής της ποσότητας αποθηκεύεται στο ήπαρ και το υπόλοιπο ανευρίσκεται στην συστηματική κυκλοφορία και στους περιφερικούς ιστούς, με το πάγκρεας να αποτελεί την δεύτερη πλουσιότερη αποθήκη φολικών <sup>(1)</sup>.

Η ποσότητα φολικών που αποθηκεύεται στον οργανισμό είναι μικρή εν συγκρίσει με τις ημερήσιες απαιτήσεις και για τον λόγο αυτό απαιτείται καθημερινή πρόσληψη



Εικόνα 10.2: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού των Φολικών.



**Εικόνα 10.3: Φολικά και αντιδράσεις μεταφοράς ενός ατόμου άνθρακα.** Το 5,10-μέθυλο-THF συμμετέχει στην σύνθεση των πουρινών και των πυριμιδινών τα οποία, με τη σειρά τους, απαιτούνται για τη σύνθεση νουκλεϊκών οξέων. Το 5-μέθυλο-THF (5-MTHF) παράγεται από το 5,10-μέθυλο-THF με την δράση της αναγωγάσης του 5,10-μέθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος (MTHFR) και είναι απαραίτητο για την σύνθεση της μεθειονίνης από ομοκυστεΐνη. Η μεθειονίνη αποτελεί απαραίτητο αμινοξύ και πρόδρομο της S-αδενοσυλομεθειονίνης (SAM), του καθολικού δότη μεθυλίου για τις περισσότερες αντιδράσεις μεθυλίωσης, συμπεριλαμβανομένης της μεθυλίωσης του DNA, του RNA, των πρωτεϊνών και των φωσfolιπιδίων.

μέσω της διατροφής. Σε περίπτωση ανεπάρκειας φολικού, η ιστική κατανομή τροποποιείται, προκειμένου να διασφαλιστεί η επαρκής παροχή σε ιστούς με υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις.

Ο μεταβολισμός των φολικών και του φυλλικού οξέος απεικονίζεται σχηματικά στην [εικόνα 10.2](#).

## Βιολογικός ρόλος Φολικού οξέος

Μετά την απορρόφησή του, το φολικό οξύ αλλάζει μορφή με μια σειρά από αναγωγικές αντιδράσεις. Τελικό αποτέλεσμα των αντιδράσεων αυτών είναι ο σχηματισμός τουλάχιστον πέντε μορφών συνενζύμων, η βασική ένωση των οποίων είναι το τετραϋδροφολικό οξύ.

Η πρωταρχική δράση των συνενζύμων αυτών είναι η μεταφορά μονάδων με ένα άτομο άνθρακα από την μία ένωση στην άλλη (αντιδράσεις μεταβολισμού ενός ατόμου άνθρακα).

Οι αντιδράσεις αυτές εμπλέκονται στον μεταβολισμό των νουκλεϊκών οξέων και στον μεταβολισμό των αμινοξέων <sup>(1-3,36)</sup>.

## Μεταβολισμός νουκλεϊκών οξέων

Τα συνένζυμα του φολικού εμπλέκονται με δύο τρόπους στον μεταβολισμό των νουκλεϊκών οξέων ([Εικόνα 10.3](#)):

- 1. Σύνθεση DNA:** το 5,10-μέθυλο-THF από το τετραϋδροφολικό οξύ με την δράση της B6 συμμετέχει στην σύνθεση των πουρινών και των πυριμιδινών, οι οποίες με την σειρά τους απαιτούνται για την σύνθεση νουκλεϊκών οξέων <sup>(4)</sup>. Η διαταραχή της σύνθεσης αυτής έχει ως αποτέλεσμα την μη ταυτόχρονη ωρίμανση και λειτουργία του πυρήνα και του κυτταροπλάσματος. Ακολουθούν μεγαλοβλαστικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων και εμφάνιση μεγαλοβλαστικής αναιμίας, η οποία αποτελεί την κύρια κλινική εκδήλωση της ανεπάρκειας του φολικού οξέος. Οι μεγαλοβλαστικές αλλοιώσεις δεν περιορίζονται μόνο στα ερυθροκύτταρα αλλά και σε άλλα κύτταρα, όπως του γαστρεντερικού βλεννογόνου, του κόλπου και του τραχήλου της μήτρας.
- 2. Μεθυλίωση DNA:** το 5-μέθυλο-THF (5-MTHF) παράγεται από το 5,10-μέθυλο-THF με την δράση της αναγωγάσης του 5,10-μέθυλο-τετραϋδροφολι-



κού οξέος (MTHFR) και είναι απαραίτητο για την σύνθεση της μεθειονίνης από ομοκυστεΐνη. Πιο συγκεκριμένα, απαιτείται ως δότης μεθυλίου για την επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης μέσω του B12-εξαρτώμενου ενζύμου συνθάση της μεθειονίνης. Η μεθειονίνη αποτελεί απαραίτητο αμινοξύ και πρόδρομο της S-αδενοσυλομεθειονίνης (SAM), του καθολικού δότη μεθυλίου για τις περισσότερες αντιδράσεις μεθυλίωσης, συμπεριλαμβανομένης της μεθυλίωσης του DNA, του RNA, των πρωτεϊνών και των φωσfolιπιδίων. Η μεθυλίωση του DNA διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης και στην κυτταρική διαφοροποίηση και η διαταραχή της μεθυλίωσης έχει συνδεθεί με την καρκινογένεση.

## Μεταβολισμός αμινοξέων

Τα συνένζυμα του φολικού απαιτούνται για τον μεταβολισμό πολλών σημαντικών αμινοξέων, συγκεκριμένα της μεθειονίνης, της κυστεΐνης, της σερίνης, της γλυκίνης και της ιστιδίνης.

## Φολικό οξύ και διατροφή

### Χρησιμοποιούμενες μονάδες στην επισήμανση των τροφίμων και στον καθορισμό των διατροφικών συστάσεων

Οι μονάδες που χρησιμοποιούνται τόσο στις διατροφικές επισημάνσεις των τροφίμων όσο και στις διατροφικές συστάσεις (συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη, ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης κ.λ.π.) ονομάζονται διατροφικά ισοδύναμα του φολικού (DFEs-Dietary Folate Equivalents).

Η χρήση των μονάδων αυτών έγινε λόγω:

1. της διαφορετικής βιοδιαθεσιμότητας του φυλλικού οξέος από το φολικό οξύ
2. και της διαφορετικής βιοδιαθεσιμότητας του φυλλικού οξέος όταν λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Υπολογίζεται ότι μόλις το 50% κατά μέσο όρο της συνολικής διατροφικής πρόσληψης φολικού είναι βιοδιαθέσιμο, καθώς αφενός μεν βρίσκεται ενσωματωμένο σε τροφικό υπόστρωμα, αφετέρου δε αρκετές ουσίες που ανευρίσκονται στην τροφή δρουν ανασταλτικά επί του ενζύμου αποσύνθεσης, με αποτέλεσμα διαταραχή της υδρόλυσής του στην μονογλουταμινική μορφή, η οποία είναι και η μορφή που απορροφάται από τον εντερικό βλεννογόνο<sup>(37)</sup>. Όσον αφορά στο φυλλικό οξύ υπολογίζεται ότι το ποσοστό που είναι βιοδιαθέσιμο όταν λαμβάνεται με τροφή είναι 85%, ενώ χωρίς τροφή το ποσοστό που απορροφάται αγγίζει το 100%<sup>(1,2,4)</sup>. Με βάση τα παραπάνω, προκύπτουν οι εξής βιοϊσοδυναμίες:

- 1 μg DFE = 1 μg φολικού διατροφικής προελεύσεως.
- 1 μg DFE = 0,6 μg φυλλικού οξέος από συμπληρώματα διατροφής, φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα και εμπλουτισμένα τρόφιμα, όταν λαμβάνεται με φαγητό.
- 1 μg DFE = 0,5 μg φυλλικού οξέος από συμπληρώματα διατροφής, φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα και εμπλουτισμένα τρόφιμα, όταν λαμβάνεται με άδειο στομάχι.

### Διατροφικές συστάσεις Φολικού οξέος

Ο καθορισμός των διατροφικών συστάσεων, έγινε με βάση μελέτες που εξέτασαν το status του φολικού στον οργανισμό. Στις μελέτες αυτές ως δείκτες επάρκειας φολικού στον οργανισμό χρησιμοποιήθηκαν τα επίπεδα

#### ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΦΟΛΙΚΟΥ

(ως διατροφικά ισοδύναμα φολικού/DFEs-Dietary Folate Equivalents)\*\*

Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	19-30 έτη	31-50 έτη	51-70 έτη	>70 έτη
Άνδρες	65 μg	80 μg	150 μg	200 μg	300 μg	400 μg	400 μg	400 μg	400 μg	400 μg
Γυναίκες	65 μg	80 μg	150 μg	200 μg	300 μg	400 μg	400 μg	400 μg	400 μg	400 μg
Κύηση						600 μg	600 μg	600 μg		
Γαλουχία						500 μg	500 μg	500 μg		

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη

\*\*1 μg DFE = 1 μg φολικού διατροφικής προελεύσεως = 0.6 μg φυλλικού οξέος όταν λαμβάνεται με φαγητό = 0.5 μg φυλλικού οξέος όταν λαμβάνεται με άδειο στομάχι

Πηγή: Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.

Πίνακας 10.2: Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη Φολικού σύμφωνα με το FNB.

ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΦΟΛΙΚΟΥ		
Ηλικία	Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς Φολικού (Population Reference Intake/ P.R.I.)*	
7-11 μήνες	80 μg DFE` s**	
1-3 έτη	120 μg DFE` s	
4-6 έτη	140 μg DFE` s	
7-10 έτη	200 μg DFE` s	
11-14 έτη	270 μg DFE` s	
15-17 έτη	330 μg DFE` s	
>18έτη	Άνδρες	330 μg DFE` s
	Γυναίκες	330 μg DFE` s
Κύηση	600 μg DFE` s	
Γαλουχία	500 μg DFE` s	

\*Ως Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς ορίζεται το επίπεδο πρόσληψης ενός θρεπτικού συστατικού, το οποίο είναι επαρκές για το σύνολο σχεδόν (97,5%) του υγιούς πληθυσμού  
 \*\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI))  
 • 1 μg DFE = 1 μg φολικού διατροφικής προελεύσεως = 0.6 μg φυλλικού οξέος όταν λαμβάνεται με φαγητό = 0.5 μg φυλλικού οξέος όταν λαμβάνεται με άδειο στομάχι  
 • Για τον υπολογισμό της συνδυασμένης πρόσληψης φολικού της διατροφής και φυλλικού οξέος άλλων πηγών χρησιμοποιείται ο τύπος: μg DFE = μg φολικού της διατροφής + (1.7 x μg φυλλικού οξέος άλλων πηγών).

Πηγή: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Folate EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA)EFSA Journal 2014;12(11):3893

Πίνακας 10.3: Πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς Φολικού σύμφωνα με την EFSA.

φολικού των ερυθρών αιμοσφαιρίων και πλάσματος καθώς και τα επίπεδα ομοκυστεΐνης ορού.

Στις Η.Π.Α και τον Καναδά, έχει καθοριστεί από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) φολικού (Πίνακας 10.2).

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η EFSA έχει καθορίσει πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς (Population Reference Intake/ P.R.I.) για το φολικό (Πίνακας 10.3).

### Διατροφικές πηγές Φολικού οξέος

Τα φολικά απαντώνται σε μεγάλη ποικιλία τροφών, συμπεριλαμβανομένων των λαχανικών (ειδικά στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά), των φρούτων, των καρυδιών, των οσπρίων, των θαλασσινών, του γάλακτος και των γαλακτοκομικών προϊόντων<sup>(4)</sup>. Η υψηλή περιεκτικότητα φολικών στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά είναι υπεύθυνη για την ονοματοδοσία της ένωσης, καθώς στα λατινικά η λέξη «folium» σημαίνει φύλλο.

Οι τροφές με τα υψηλότερα επίπεδα φολικών είναι το σπανάκι, το βόειο συκώτι, τα σπαράγγια και τα λαχανάκια Βρυξελλών. Τα φολικά των τροφίμων είναι σχετικά ασταθή στην οξειδωση και την θερμότητα. Ως εκ τούτου, κατά την διάρκεια της παρασκευής ή το μαγείρεμα

των τροφίμων, ένα μεγάλο μέρος καταστρέφεται. Συγκεκριμένα, ο βρασμός καταστρέφει το 50% με 80% του φολικού οξέος στα πράσινα λαχανικά και το 50% στα όσπρια.

Στα συμπληρώματα διατροφής, τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα και τα εμπλουτισμένα τρόφιμα χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά το φυλλικό οξύ, λόγω της σταθερότητας της χημικής του δομής και της αυξημένης βιοδιαθεσιμότητας. Το ποσοστό του φυλλικού οξέος που είναι βιοδιαθέσιμο όταν λαμβάνεται με τροφή είναι 85%, ενώ χωρίς τροφή το ποσοστό που απορροφάται αγγίζει το 100%<sup>(1,2,4)</sup>. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται σε αρκετά συμπληρώματα διατροφής το 5-μεθυλο-THF. Τα συμπληρώματα αυτά χορηγούνται σε άτομα με πολυμορφισμό του γονιδίου MTHFR (ανεπάρκεια της αναγωγάσης του 5,10-μέθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος (MTHFR)). Η βιοδιαθεσιμότητα του 5-μεθυλο-THF είναι ίδια ή υπερέχουσα της αντίστοιχης του φυλλικού οξέος<sup>(39-43)</sup>. Εντούτοις, εν αντιθέσει με το φυλλικό οξύ, δεν έχει καθοριστεί βιοϊσοδυναμία σε σχέση με τα διατροφικά ισοδύναμα φολικού.

Μια ξεχωριστή μορφή που χρησιμοποιείται ως φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα είναι το φολινικό οξύ. Ουσιαστικά αποτελεί παράγωγο του τετραϋδροφολικού οξέος, το οποίο μετατρέπεται εύκολα στις ανηγμένες πολυγλυταμινικές μορφές φολικών (5-μεθυλο-THF(5-MTHF),

5-φορμυλο-THF και 5,10-μέθυλο-THF). Επειδή δεν απαιτεί την δράση της διϋδροφολικής αναγωγάσης για την μετατροπή του, η λειτουργία του δεν επηρεάζεται από την αναστολή αυτού του ενζύμου από φάρμακα όπως η μεθοτρεξάτη. Ως εκ τούτου, χρησιμοποιείται συχνά για τον περιορισμό της τοξικότητας και την μείωση της δράσης των ανταγωνιστών φολικού οξέος, όπως είναι η μεθοτρεξάτη.

## Ανεπάρκεια Φολικού οξέος

### Αιτιοπαθογένεια

Η συνολική ποσότητα του φολικού του οργανισμού κυμαίνεται από 15-30 mg. Η ποσότητα αυτή είναι σχετικά μικρή και ως εκ τούτου είναι σχετικά μικρή εν συγκρίσει με τις ημερήσιες απαιτήσεις και για τον λόγο αυτό απαιτείται καθημερινή πρόσληψη μέσω της διατροφής. Επί πλήρους απουσίας διατροφικής πρόσληψης οι αποθήκες αρκούν για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού για μερικούς μήνες.

Η ανεπάρκεια του φολικού δεν είναι συχνή ως ξεχωριστή διατροφική ανεπάρκεια. Συνήθως συνοδεύεται από ανεπάρκειες και άλλων βιταμινών του συμπλέγματος Β στα πλαίσια υποσιτισμού, αλκοολισμού ή συνδρόμων δυσαπορρόφησης.

Τα συνθεότερα αίτια ανεπάρκειας φολικών περιλαμβάνουν:

- 1. Μειωμένη διατροφική πρόσληψη.** Η διατροφική έλλειψη φολικού οξέος δεν είναι σπάνια, συνήθως όμως συνοδεύεται από διατροφικές ελλείψεις και άλλων βιταμινών του συμπλέγματος Β. Ηλικιωμένα άτομα, άτομα χωρίς οδοντοστοιχία, άτομα χαμηλής οικονομικής δυνατότητας, αλκοολικοί και ψυχιατρικοί ασθενείς συχνά στερούνται διατροφής πλούσιας σε φολικό οξύ. Έλλειψη φολικού οξέος παρατηρείται και σε βρέφη, τα οποία τρέφονται αποκλειστικά με κατσικίσιο γάλα, το οποίο είναι πολύ φτωχό σε φολικό οξύ<sup>(44)</sup>.
- 2. Διαταραχή απορρόφησης.**
  - **Σύνδρομο δυσαπορρόφησης.** Νοσήματα στα οποία διαταράσσεται η φυσιολογική απορροφητική λειτουργία του εντερικού βλεννογόνου, όπως η ελκώδης κολίτιδα, η νόσος του Crohn και η κοιλιοκάκη, συνοδεύονται από διαταραχή της απορρόφησης των φολικών. Ιδιαίτερως σε πάσχοντες από φλεγμονώδη νόσο του εντέρου το ποσοστό ανεπάρκειας φολικού κυμαίνεται από 40% έως 60%.
  - **Διαταραχή φυσιολογικής γαστρικής έκκρισης.** Σε καταστάσεις στις οποίες διαταράσσεται η φυσιολογική γαστρική έκκριση (ατροφική γαστρίτιδα, γαστρικό bypass), διαταράσσεται η απορρόφηση των φολικών. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι η βέλτιστη λειτουργία του μεταφορέα PCFT (Proton-Coupled Folate Transporter) εμφανίζεται σε όξινο pH και ως εκ τούτου επί αύξησης του pH στον εντερικό βλεννογόνο διαταράσσεται η απορροφητική λειτουργία του.

• **Ανεπάρκεια Ψευδαργύρου.** Επί ανεπάρκειας ψευδαργύρου, μπορεί να επηρεαστεί η απορρόφηση των φολικών. Αυτό συμβαίνει γιατί η γ-γλουταμιλο-υδρολάση, που μετατρέπει τις πολυγλουταμινικές μορφές φολικών σε μονογλουταμινικές μορφές, αποτελεί ένζυμο εξαρτώμενο από τον ψευδάργυρο και ως εκ τούτου η έλλειψη ψευδαργύρου μπορεί να επηρεάσει την δραστηριότητά του.

- **Κληρονομική δυσαπορρόφηση φολικού (Hereditary folate malabsorption).** Αποτελεί σπάνιο γενετικό νόσημα του μεταβολισμού του φολικού, το οποίο προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου SLC46A1, που κωδικοποιεί τον μεταφορέα PCFT (Proton-Coupled Folate Transporter).

### 3. Διαταραχή Μεταβολισμού

- **Αλκοολισμός.** Η ανεπάρκεια φολικού είναι πολύ συχνή στους αλκοολικούς, καθώς το αλκοόλ αναστέλλει την απορρόφηση του φολικού οξέος, επάγει τον ηπατικό καταβολισμό του και αυξάνει την αποβολή του μέσω της διούρησης<sup>(1,4)</sup>. Ακόμη και μια μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (240 ml κόκκινου κρασιού ημερησίως για δύο εβδομάδες) προκαλεί μείωση των επιπέδων του φολικού του ορού κάτω από 3 ng/ml, που θεωρείται ως το όριο επάρκειας<sup>(52)</sup>.
- **Άτομα με πολυμορφισμό του γονιδίου MTHFR (ανεπάρκεια της αναγωγάσης του 5,10-μέθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος.** Η ανεπάρκεια της αναγωγάσης του 5,10-μέθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος (MTHFR) αποτελεί την συχνότερη γενετική διαταραχή του μεταβολισμού του φολικού οξέος. Πρόκειται για μια κληρονομούμενη αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή, που οφείλεται στον πολυμορφισμό του γονιδίου MTHFR. Ο πολυμορφισμός συνιστάται στην αντικατάσταση της Κυτοσίνης (C) από Θυμίνη (T) στην νουκλεοτιδική θέση 677 (MTHFR c.677 C>T polymorphism). Αυτή η μετάλλαξη έχει σαν αποτέλεσμα την αντικατάσταση του αμινοξέος Αλανίνη (Ala) με Βα-

λίνη (Val) στην θέση 677 της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Ομοζυγωτία ή ετεροζυγωτία για την μετάλλαξη του γονιδίου της MTHFR έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της δραστηριότητας του ενζύμου MTHFR και ως εκ τούτου την μειωμένη σύνθεση του 5-μεθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος <sup>(7)</sup>.

Ως εκ τούτου, αναλόγως του πληθυσμού διακρίνουμε:

1. Άτομα με δυο αντίγραφα του κανονικού γονιδίου MTHFR (677CC, φυσιολογικοί ομοζυγώτες), τα οποία έχουν φυσιολογική δραστηριότητα της MTHFR <sup>(46)</sup>.
2. Ετεροζυγώτες MTHFR (677CT) με μείωση της δραστηριότητας της MTHFR κατά 30% περίπου <sup>(46)</sup>. Σε αυτά τα άτομα η παραγωγή του ενζύμου από το φυσιολογικό γονίδιο επαρκεί για να καλύψει σχεδόν την μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου που προέρχεται από το άλλο μεταλλαγμένο γονίδιο.
3. Ομοζυγώτες με δυο μεταλλαγμένα γονίδια MTHFR (677TT), με μείωση της δραστηριότητας της MTHFR κατά 65% περίπου <sup>(46)</sup>.

Η μείωση της δραστηριότητας της MTHFR και η συνοδός μειωμένη σύνθεση του 5-μεθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος <sup>(7)</sup> του πρωταρχικού δότη των ριζών μεθυλίου κατά την μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη προκαλεί:

- **υπερομοκυστεΐναιμία** (αύξηση της ομοκυστεΐνης στο αίμα),
- **ομοκυστινουρία** (αύξηση της ομοκυστεΐνης στα ούρα),
- και **υπομεθειονιαιμία** (μείωσης της μεθειονίνης στο αίμα) <sup>(47,48)</sup>.

Η υπερομοκυστεΐναιμία έχει συσχετιστεί σε αυτούς τους ασθενείς με θρομβοφιλία, πρώιμα καρδιαγγειακά συμβάματα, προεκλαμψία και δυσπλασίες του νωτιαίου σωλήνα (NTDs). Μια σημαντική αναπάντητη ερώτηση για τα άτομα που εμφανίζουν αυτόν τον πολυμορφισμό είναι κατά πόσο οι ισχύουσες διατροφικές συστάσεις για το φολικό επαρκούν ή εάν απαιτείται η προς τα πάνω αναθεώρηση των συστάσεων αυτών, ώστε να διασφαλιστεί ο φυσιολογικός μεταβολισμός της ομοκυστεΐνης <sup>(49)</sup>.

- **Ομοκυστινουρία.** Η ομοκυστινουρία είναι

κληρονομική αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή του μεταβολισμού της μεθειονίνης, οφειλόμενη σε ανεπάρκεια της συνθάσης της κυσταθειονίνης (cystathionine β-synthase; CBS). Η διαταραχή αυτή οδηγεί σε άθροιση της ομοκυστεΐνης στον ορό και αυξημένη αποβολή της από τα ούρα. Στην πλειονότητα των ασθενών με ομοκυστινουρία εμφανίζεται ανεπάρκεια φολικού, πιθανόν λόγω αυξημένης μετατροπής της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη <sup>(44)</sup>.

- **Ανταγωνιστές του φολικού οξέος.** Οι ανταγωνιστές του φολικού οξέος αποτελούν μια κατηγορία φαρμάκων που εμπλέκονται στα στάδια του φυσιολογικού μεταβολισμού του φολικού οξέος. Οι σημαντικότεροι ανταγωνιστές του φολικού οξέος είναι η μεθοτρεξάτη, η διλαντίνη, η ισονιαζίδη και η πυριμεθανίνη <sup>(44)</sup>.
- **Ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.** Το φολικό οξύ είναι ασθενώς συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, με αποτέλεσμα να αποχωρίζεται εύκολα από αυτές κατά την αιμοκάθαρση. Σε αυτούς τους ασθενείς συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες, οι οποίοι συμβάλλουν στην έλλειψη του φολικού οξέος (π.χ. κακή απορρόφηση, πτωχή διατροφή κ.λ.π.) <sup>(44)</sup>.
- **Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια / Ηπατική νόσος.** Στα άτομα αυτά εμφανίζονται αυξημένες απώλειες φολικού οξέος (>100 μg την ημέρα), πιθανόν λόγω απελευθέρωσής του από τα ηπατικά κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη <sup>(44)</sup>.
- **Νοσήματα στα οποία εμφανίζεται αυξημένο κυτταρικό turnover.** Νοσήματα τέτοια περιλαμβάνουν είτε αυξημένη κυτταρική σύνθεση (π.χ. αιματολογικές κακοήθειες), είτε αυξημένη κυτταρική καταστροφή (π.χ. αποφολιδωτική δερματίτιδα, αιμολυτική αναιμία), είτε συνδυασμό των δύο (π.χ. ψωρίαση) <sup>(44)</sup>.
- **Ανεπάρκεια διϋδροφολικής αναγωγάσης (Dihydrofolate reductase deficiency).** Αποτελεί σπάνιο γενετικό νόσημα του μεταβολισμού του φολικού, το οποίο προκαλείται λόγω ανεπάρκειας της διϋδροφολικής αναγωγάσης.

## Κλινική εικόνα

Η ανεπάρκεια του φολικού προκαλεί μεγαλοβλαστική αναιμία, η οποία εκδηλώνεται κλινικά με εύκολη κόπωση, δύσπνοια προσπαθείας, αδυναμία συγκέντρωσης, ευερεθιστότητα και εργαστηριακά με μακροκυτταρική αναιμία <sup>(1,2,4)</sup>.

Πάσχοντες από κληρονομική δυσασπορρόφηση φολικού (Hereditary folate malabsorption) εμφανίζουν επανειλημμένες λοιμώξεις και νευρολογική συμπτωματολογία (επιληπτικές κρίσεις). Εργαστηριακά, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν χαμηλές έως μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις φολικού οξέος στον ορό και στο εγκεφαλονωπιαίο υγρό και πανκυτταροπενία <sup>(53-56)</sup>.

Πάσχοντες από ανεπάρκεια της διϋδροφολικής αναγωγής (Dihydrofolate reductase deficiency) εμφανίζουν μεγαλοβλαστική αναιμία, επιληπτικές κρίσεις και διανοητική έκπτωση <sup>(61,62)</sup>.

## Αξιολόγηση του status του Φολικού οξέος

Η μέτρηση της συγκέντρωσης του φολικού του ορού αποτελεί την συννηθέστερη εργαστηριακή εξέταση διερεύνησης του status των φολικών, αν και ο δείκτης αυτός επηρεάζεται από την πρόσφατη διατροφική πρόσληψη φολικού. Επίπεδα φολικού του ορού >3 ng/mL υποδεικνύουν επάρκεια φολικών <sup>(1,2,50)</sup>.

Η μέτρηση του φολικού των ερυθρών αιμοσφαιρίων αποτελεί πιο αξιόπιστη μέθοδο προσέγγισης της μεσο-μακροπρόθεσμης διατροφικής πρόσληψης φολικού. Επίπεδα φολικού ερυθρών αιμοσφαιρίων <317 pmol/L υποδεικνύουν ανεπάρκεια φολικών <sup>(1,2,50)</sup>.

Τα επίπεδα ομοκυστεΐνης του πλάσματος αποτελούν έναν έμμεσο δείκτη του status φολικού του οργανισμού, καθώς επί ανεπάρκειας φολικού μειώνεται η μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη και ως εκ τούτου τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης αυξάνονται. Ο δείκτης αυτός, βέβαια, δεν έχει μεγάλη ευαισθησία, καθώς επηρεάζεται από παράγοντες όπως η νεφρική λειτουργία ή το status άλλων μικροθρεπτικών συστατικών (όπως η Β2, η Β6 και η Β12) <sup>(50,51)</sup>.

## Θεραπεία

Θεραπευτικά, η μεγαλοβλαστική αναιμία, οφειλόμενη σε έλλειψη φολικού οξέος, αντιμετωπίζεται με χορήγηση 4 mg φυλλικού οξέος για δύο εβδομάδες και εν συνεχεία 400 μg - 1 mg ως δόση συντήρησης.

Σε άτομα με κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας φολικού, η συννηθέστερα χορηγούμενη δόση φυλλικού οξέος είναι 400 μg ημερησίως.

Σε πάσχοντες από ανεπάρκεια της διϋδροφολικής αναγωγής (Dihydrofolate reductase (DHFR) deficiency) χορηγείται θεραπεία με φολικό οξύ. Η πρώιμη διάγνωση και έναρξη της θεραπείας είναι σημαντική για την πρόληψη της μη αναστρέψιμης εγκεφαλικής βλάβης <sup>(61,62)</sup>.

## Φυλλικό οξύ στην κλινική πράξη

### Κύηση

Κατά την διάρκεια της κύησης, οι ανάγκες του οργανισμού σε φολικό οξύ αυξάνονται, λόγω του ρόλου που διαδραματίζει στην σύνθεση των νουκλεϊκών οξέων και ως εκ τούτου στην ιστική ανάπτυξη <sup>(8,10)</sup>. Εν συγκρίσει με την συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη της ενήλικου γυναικας που είναι 400 μg, η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη φολικού κατά την διάρκεια της κύησης είναι 600 μg. Αυτό το επίπεδο διατροφικής πρόσληψης είναι δύσκολο να επιτευχθεί μέσω της διατροφής στο σύνολο του πληθυσμού των γυναικών που κυοφορούν και ως εκ τούτου γυναίκες που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες συνιστάται να λαμβάνουν προ της σύλληψης 400 μg φυλλικού οξέος καθημερινά καθ' όλη την περίοδο προ της σύλληψης <sup>(9)</sup>.

Η επαρκής πρόσληψη φυλλικού οξέος κατά την διάρκεια της κύησης:

- μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης δυσπλασιών του νωτιαίου σωλήνα (NTDs) <sup>(3,11-15)</sup>,
- αυξάνει την διάρκεια της κύησης,
- μειώνει την πιθανότητα πρόωρου τοκετού,
- και μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης μη χρωμοσωμικών καρδιακών ανωμαλιών <sup>(1,2,11)</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι σύγχρονα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η λήψη φυλλικού οξέος περίξ της συλλήψεως και κατά τους πρώτους μήνες της κύησης σχετίζεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαταραχών του αυτιστικού φάσματος, που προκαλούνται από ενδομήτρια έκθεση σε φάρμακα ή περιβαλλοντικές τοξίνες. Ο μηχανισμός της πρόληψης είναι άγνωστος, αλλά ενδεχομένως σχετίζεται με τον ρόλο του φολικού οξέος στην μεθυλίωση του DNA, η οποία, με την σειρά της, ενδέχεται να επηρεάζει την ανάπτυξη του ΚΝΣ <sup>(26-28)</sup>.

## Υπερομοκυστεΐναιμία και καρδιαγγειακά συμβάματα

Η χορήγηση φυλλικού οξέος (0,8-2,5 mg ημερησίως), σε συνδυασμό με βιταμίνη Β6 (40-50 mg ημερησίως) και βιταμίνη Β12 (0,4-1 mg ημερησίως), προκαλεί μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης του πλάσματος σε ασθενείς με υπερομοκυστεΐναιμία. Η μείωση αυτή πάντως δεν σχετίζεται με μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και θανάτου από μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα <sup>(16-19)</sup>, αλλά σχετίστηκε με στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η μείωση αυτή του κινδύνου αποδίδεται

στο φολικό οξύ, κάτι που επιβεβαιώνεται από αρκετές κλινικές μελέτες <sup>(20-22)</sup> και μετα-αναλύσεις <sup>(23-25)</sup>, κυμαίνεται από 12%-25% και είναι μεγαλύτερη σε άτομα με οριακά επίπεδα φολικού ορού προ της έναρξης λήψης φυλλικού οξέος.

## Άνοια/Νόσος Alzheimer

Σε μια μεγάλη πλειοψηφία μελετών παρατήρησης παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων ομοκυστεΐνης πλάσματος και της επίπτωσης της άνοιας και της νόσου του Alzheimer <sup>(29-32)</sup>. Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί νευρικής βλάβης σε ασθενείς με υπερομοκυστεϊναιμία, όπως η πρόκληση ισχαιμίας, η ενεργοποίηση των tau-κινασών και η εναπόθεση αμυλοειδούς και η αναστολή αντιδράσεων μεθυλίωσης <sup>(31)</sup>. Επίσης, σε ορισμένες (όχι όλες) μελέτες παρατήρησης <sup>(29-33)</sup> αποτυπώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ μειωμένων επιπέδων φολικού οξέος πλάσματος και της επίπτωσης της άνοιας και της νόσου του Alzheimer.

Παρά το γεγονός αυτό και παρά την μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης, που επιτυγχάνεται με την χορήγηση φυλλικού οξέος, δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους με άνοια που έλαβαν συμπληρωματικά φυλλικό οξύ <sup>(34-35)</sup>.

## Καρκίνος

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης και του status του φολικού οξέος στον οργανισμό και του κινδύνου εμφάνισης μιας μεγάλης ομάδας καρκίνων (του παχέος εντέρου, πνεύμονα, παγκρέατος, οισοφάγου, στομάχου, τραχήλου της μήτρας, ωθηκών, μαστού και ουροδόχου κύστης) <sup>(1,50,64,65)</sup>. Αν και ο προστατευτικός ρόλος του φολικού οξέος στην καρκινογένεση δεν έχει εξακριβωθεί, πιθανόν σχετίζεται με τον ρόλο που διαδραματίζει επί της σύνθεσης των νουκλεϊκών οξέων και επί της μεθυλίωσης του DNA <sup>(65-67)</sup>.

Εν αντιθέσει με το φολικό οξύ, όπου η πλειονότητα των μελετών καταδεικνύει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ διατροφικής πρόσληψης και καρκινογένεσης, τα αποτελέσματα μελετών που διεξήχθησαν με φυλλικό οξύ, είτε αφορούσαν σε συγχορήγηση και άλλων βιταμινών του συμπλέγματος Β (οπότε είναι δύσκολη η εξαγωγή συμπερασμάτων που να αφορούν στο φυλλικό οξύ) είτε είναι αντικρουόμενα. Πιο συγκεκριμένα, ενώ ορισμένες μελέτες δείχνουν προστατευτική επίδραση του φυλλικού οξέος επί της καρκινογένεσης, άλλες είτε δεν δείχνουν κανένα όφελος <sup>(68,69)</sup> είτε δείχνουν μια παράδοξη αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου <sup>(70-74)</sup>.

Τα αντικρουόμενα ευρήματα των κλινικών μελετών οδήγησαν στην διατύπωση της θεωρίας ότι το φυλλικό

οξύ πιθανώς διαδραματίζει έναν διπλό ρόλο στην καρκινογένεση, αναλόγως της προσλαμβανόμενης δόσης και του χρόνου λήψης της. Σύμφωνα με την θεωρία αυτή, μικρές δόσεις φυλλικού οξέος, που λαμβάνονται πριν από την εμφάνιση προκαρκινωματωδών βλαβών, πιθανώς δρουν προστατευτικά στην ανάπτυξη καρκίνου, ενώ υψηλές δόσεις, που λαμβάνονται μετά την εμφάνιση προκαρκινωματωδών βλαβών, μπορούν να επιταχύνουν την εξέλιξή τους σε καρκινικές <sup>(50,75,76-79)</sup>.

Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι ένα μεγάλο μέρος της επιστημονικής κοινότητας διαφωνεί με τον διπλό ρόλο του φυλλικού στην καρκινογένεση, θεωρώντας πολύ πιο σύνθετη την σχέση φυλλικού οξέος-καρκίνου. Οι ενστάσεις τους στηρίζονται στο γεγονός ότι στις ανωτέρω βιβλιογραφικές αναφορές δεν ελήφθη υπόψη το γεγονός των γενετικών πολυμορφισμών των ενζύμων που επηρεάζουν τον μεταβολισμό του φολικού στον οργανισμό.

Θεωρείται ότι οι μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να εστιάζουν:

- στον μηχανισμό με τον οποίο οι πολυμορφισμοί επηρεάζουν το διατροφικό και μεταβολικό status του φολικού σε συγκεκριμένους πληθυσμούς
- και στο πώς η αποκατάσταση του διατροφικού status του φολικού επηρεάζει την ενζυμική λειτουργία σε πληθυσμούς με τους συγκεκριμένους πολυμορφισμούς και ως εκ τούτου επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου <sup>(80)</sup>.

Τέλος, δεν πρέπει να ξεχνάμε την συνεργική δράση και άλλων μικροθρεπτικών συστατικών στον μεταβολισμό του φολικού και την αναγκαιότητα προσέγγισης και του δικού τους διατροφικού status στον σχεδιασμό μελλοντικών ερευνών.

### Πολυμορφισμός του γονιδίου MTHFR και καρκίνος

Ο συχνότερος γενετικός πολυμορφισμός ενζύμων του μεταβολισμού του φολικού οξέος αφορά στο γονίδιο που κωδικοποιεί την αναγωγή του 5,10-μέθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος (MTHFR). Ο πολυμορφισμός συνίσταται στην αντικατάσταση της Κυτοσίνης (C) από Θυμίνη (T) στην νουκλεοτιδική θέση 677 (MTHFR c.677 C>T polymorphism). Η μειωμένη δραστηριότητα της MTHFR οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση του 5-μεθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος και ως εκ τούτου διαταραχή στην μεθυλίωση του DNA. Η συσχέτιση του πολυμορφισμού με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου είναι αντικρουόμενη.

Οι μεταλλάξεις του γονιδίου στην θέση 677 έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα, του ήπατος, του μαστού, του εγκεφάλου και των ωθηκών σε Ασιατικούς πληθυσμούς και καρκίνο του μαστού

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΦΟΛΙΚΟΥ		
Νόσος	Αιτιολογία	Κλινική εικόνα
<b>Κληρονομική δυσαπορρόφηση φολικού</b> <b>(Hereditary folate malabsorption)</b>	Προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου SLC46A1 που κωδικοποιεί τον μεταφορέα PCFT (Proton-Coupled Folate Transporter).	Οι μεταλλάξεις του SLC46A1 προκαλούν μείωση της γαστρεντερικής απορρόφησης φολικού και διαταραχή της μεταφοράς του στο ΚΝΣ. Κλινικά εκδηλώνεται με επανειλημμένες λοιμώξεις και νευρολογική συμπτωματολογία (επιληπτικές κρίσεις).  Εργαστηριακά οι ασθενείς παρουσιάζουν χαμηλές έως μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις φολικού οξέος στον ορό και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και πανκυτταροπενία <sup>(53-56)</sup> .
<b>Σύνδρομο εγκεφαλικής ανεπάρκειας φολικού</b> <b>(Cerebral Folate Deficiency (CFD) syndrome)</b>	Προκαλείται λόγω διαταραχής της λειτουργίας των υψηλής συγγένειας πρωτεϊνών δέσμευσης φολικών του FRa (Folate receptor protein α) και FRβ (Folate receptor protein β).  Η διαταραχή της λειτουργίας των υψηλής συγγένειας πρωτεϊνών δέσμευσης φολικών οφείλεται είτε σε παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι του FRa, είτε σε μεταλλάξεις του γονιδίου FOLR1 που κωδικοποιεί του FRβ <sup>(57,58)</sup> .	Η διαταραχή της λειτουργίας των υψηλής συγγένειας πρωτεϊνών δέσμευσης φολικών, προκαλεί διαταραχή της εισόδου του φολικού στο ΚΝΣ.  Οι ασθενείς παρουσιάζουν χαμηλές έως μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις φολικού οξέος στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, με φυσιολογικές συγκεντρώσεις στον ορό. Κλινικά εκδηλώνεται με διαταραχές της όρασης και της ακοής και συμπτωματολογία προσομοιάζουσα των παθήσεων του αυτιστικού φάσματος.  Η παρεντερική χορήγηση φολινικού οξέος (Leucovorin), βελτιώνει την συμπτωματολογία της νόσου, λόγω της ικανότητας του φολινικού οξέος να εισέρχεται στο ΚΝΣ.
<b>Ανεπάρκεια διϋδροφολικής αναγωγής (Dihydrofolate reductase (DHFR) deficiency)</b>	Προκαλείται λόγω ανεπάρκειας της διϋδροφολικής αναγωγής, η οποία καταλύει 2 διαδοχικές αντιδράσεις: την αναγωγή της μονογλουταμινικής μορφής αρχικά σε διϋδροφολικό οξύ (DHF) και εν συνεχεία σε τετραϋδροφολικό οξύ (THF).	Κλινικά εκδηλώνεται με μεγαλοβλαστική αναιμία, επιληπτικές κρίσεις και διανοητική έκπτωση λόγω εγκεφαλικής ανεπάρκειας φολικού.  Αν και η θεραπεία με φολινικό οξύ μπορεί να βελτιώσει την κλινική πορεία της νόσου, η έγκαιρη διάγνωση είναι απαραίτητη για την πρόληψη της μη αναστρέψιμης εγκεφαλικής βλάβης <sup>(61,62)</sup> .

Πίνακας 10.4: Μεταβολικά νοσήματα διαταραχής του μεταβολισμού του Φολικού.

στον τουρκικό πληθυσμό<sup>(81-86)</sup>. Αντιθέτως, σε άλλες μορφές καρκίνου ο πολυμορφισμός MTHFR φαίνεται ότι ασκεί προστατευτικό ρόλο. Πιο συγκεκριμένα, ο γονότυπος 677TT σχετίζεται με μείωση του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου, του καρκίνου του προστάτη και του non-Hodgkin λεμφώματος στους Ασιάτες<sup>(87-89)</sup>. Επίσης, μειωμένος κίνδυνος καρκίνου του στόματος έχει συσχετιστεί με τον γονότυπο MTHFR 677CT στους Ασιάτες<sup>(90)</sup>. Ο προτεινόμενος μηχανισμός, με τον οποίο ο πολυμορφισμός δρα προστατευτικά, είναι η αύξηση των επιπέδων του 5,10-μέθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος λόγω ανεπαρκούς μετατροπής του σε 5-μεθυλο-τετραϋδροφολικό οξύ.

Ως εκ τούτου, αυξάνονται οι «ενδοκυττάρια αποθήκες» του 5,10-μέθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος, οι οποίες χρησιμοποιούνται με την σειρά τους σε διαδικασίες σύνθεσης και επιδιόρθωσης του DNA. Ο μηχανισμός αυτός πάντως φαίνεται να είναι σημαντικός σε άτομα με οριακή διατροφική πρόσληψη φολικού, στα οποία η ανεπάρκεια της MTHFR, μέσω της αύξησης του 5,10-μέθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος, αντισταθμίζει την οριακή πρόσληψη.

## Μεταβολικά νοσήματα διαταραχής του μεταβολισμού του Φολικού

Η χορήγηση φολινικού αποτελεί μέρος της θεραπευτικής αγωγής σε μια κατηγορία σπάνιων γενετικών νοσημάτων του μεταβολισμού του φολικού. Τα νοσήματα αυτά κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (**Πίνακας 10.4**).

## Ασφάλεια λήψης Φυλλικού οξέος

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

#### Τροποποίηση κλινικής εικόνας σε ασθενείς με ανεπάρκεια B12

Το φολικό οξύ και η βιταμίνη B12 αποτελούν βιολογικά αλληλοσυνδεόμενες βιταμίνες, καθώς εμπλέκονται στην επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης προς μεθειονίνη. Πιο συγκεκριμένα, το 5-μεθυλο-τετραϋδροφολικό οξύ με την δράση του B12-εξαρτώμενου ενζύμου συνθάση της μεθειονίνης δρα ως δότης μεθυλίου για την επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης (**Εικόνα 10.3**).

Η έλλειψη της B12 προκαλεί λειτουργική ανεπάρκεια του φολικού οξέος, καθώς συνοδεύεται από μειωμένη δραστηριότητα της συνθάσης της μεθειονίνης, διακοπή του κύκλου του φολικού και άθροιση του 5-μεθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος. Ως εκ τούτου δεν καθίσταται πλέον διαθέσιμο για την παραγωγή 5,10-μέθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος, με αποτέλεσμα διαταραχή της σύνθεσης νουκλεϊκών οξέων και μακροκυττάρωση

(**Εικόνα 10.3**). Η μακροκυττάρωση είναι πανομοιότυπη αυτής που προκαλείται από ανεπάρκεια του 5,10-μέθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος, οφειλόμενη σε ανεπάρκεια φολικού και ως εκ τούτου μπορεί να οδηγήσει σε διαφοροδιαγνωστικό λάθος.

Σε αυτούς τους ασθενείς η χορήγηση μόνο φυλλικού οξέος οδηγεί σε αποκατάσταση των επιπέδων του 5,10-μέθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος, αποκατάσταση της σύνθεσης των νουκλεϊκών οξέων και ως εκ τούτου διόρθωση της μακροκυττάρωσης και της αναιμίας. Η έλλειψη B12, όμως, εκτός της διαταραχής της σύνθεσης των νουκλεϊκών οξέων προκαλεί προϊούσα νευρολογική βλάβη. Αν και ο μηχανισμός της νευρολογικής βλάβης είναι άγνωστος, πιθανό να σχετίζεται με την μείωση της S-αδενουσυλομεθειονίνης στους νευρικούς ιστούς, που οδηγεί σε ελαττωματική μεθυλίωση της μυελίνης και άλλων υποστρωμάτων. Ως εκ τούτου, η χορήγηση μόνο φυλλικού οξέος σε αυτούς τους ασθενείς, χωρίς αντίστοιχη διόρθωση της έλλειψης της B12:

1. τροποποιεί την κλινική εικόνα της έλλειψης B12, καθώς διορθώνει την αναιμία
2. και δεν διορθώνει την νευρολογική βλάβη, η οποία εξελίσσεται και μπορεί να καταστεί μη αναστρέψιμη.

### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Στην βιβλιογραφία ανευρίσκονται επίσης ορισμένες αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας (κυρίως κνιδωτικού τύπου αντιδράσεις) τόσο σε από του στόματος όσο και σε παρεντερικά χορηγούμενα σκευάσματα φυλλικού οξέος, χωρίς ωστόσο να μπορεί να αποκλειστεί ότι οι αντιδράσεις αυτές οφείλονται στα έκδοχα σκευασμάτων<sup>(37)</sup>.

### Μη ανηγμένη μορφή Φυλλικού στην κυκλοφορία και ανεπιθύμητες ενέργειες

Η υπέρβαση της αναγωγικής ικανότητας της διϋδροφολικής αναγωγάσης, που ακολουθεί την χορήγηση υψηλών δόσεων φυλλικού οξέος από του στόματος, μπορεί να προκαλέσει την είσοδο του φυλλικού οξέος σε μη ανηγμένη μορφή στην συστηματική κυκλοφορία πλάσματος<sup>(1,5,6)</sup>. Αν και δεν έχει καθοριστεί αν η μη ανηγμένη μορφή στην συστηματική κυκλοφορία διαδραματίζει κάποιο βιολογικό ρόλο, σε ηλικιωμένους άνω των 65 ετών έχει συσχετιστεί με μακροκυττάρωση, επιδείνωση γνωστικής λειτουργίας και διαταραχές της ανοσιακής απόκρισης (μείωση δραστηριότητας NK-κυττάρων)<sup>(53-55)</sup>.

Επιπροσθέτως, η λήψη 1.000 μg ή και άνω φυλλικού οξέος ημερησίως από γυναίκες κατά την διάρκεια της περιόδου προ της σύλληψης έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο score σε εξετάσεις γνωστικής ανάπτυξης σε παιδιά ηλικίας 4-5 ετών, εν συγκρίσει με παιδιά μητέρων που λάμβαναν 400 μg - 999 μg<sup>(63)</sup>.



## Αντενδείξεις

Το φυλλικό οξύ δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που εμφανίζουν μεγαλοβλαστική αναιμία προ του καθορισμού του αιτίου της αναιμίας. Εάν η αναιμία οφείλεται σε έλλειψη Β12 μόνο και όχι φυλλικού οξέος, τα συμπληρώματα φυλλικού οξέος μπορεί να διορθώσουν την αναιμία, καλύπτουν όμως την νευρολογική σημειολογία, η οποία δύναται να καταστεί μη αναστρέψιμη. Για τον λόγο αυτό πάντα πρέπει να γίνεται διαφορική διάγνωση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας πριν από την έναρξη οιασδήποτε θεραπείας.

## Προφυλάξεις

Απαιτείται ιατρική σύσταση και παρακολούθηση στην χορήγηση δόσεων φυλλικού οξέος που υπερβαίνει το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης, καθώς αυτό έχει καθοριστεί με βάση τον κίνδυνο τροποποίησης της αιματολογικής κλινικής εικόνας και εξέλιξης της νευρολογικής βλάβης σε ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης Β12.

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η συνιστώμενη ημερήσια διατροφική πρόσληψη φολικού οξέος στην κύηση και στην γαλουχία είναι 600μg και 500μg, αντίστοιχα. Επειδή αυτό το επίπεδο διατροφικής πρόσληψης είναι δύσκολο να επιτευχθεί μέσω της διατροφής στο σύνολο του πληθυσμού των γυναικών που κυοφορούν, συνιστάται συμπληρωματική λήψη 400 μg φυλλικού οξέος<sup>(9)</sup>.

## Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)

Για τον καθορισμό του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης ελήφθησαν υπόψη οι βιβλιογραφικές ανα-

φορές σχετικά με την σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της χορήγησης του φυλλικού οξέος στους ανθρώπους, την τροποποίηση της αιματολογικής κλινικής εικόνας και την αύξηση του κινδύνου εξέλιξης της νευρολογικής βλάβης σε ασθενείς με έλλειψη Βιταμίνης Β12.

Σχεδόν στο σύνολο των κλινικών μελετών, στις οποίες περιγράφηκε τροποποίηση της αιματολογικής κλινικής εικόνας και επιδείνωση της νευρολογικής σημειολογίας σε ασθενείς με έλλειψη Β12, η χορηγούμενη δόση φυλλικού οξέος ήταν > των 5mg. Σε μικρότερο αριθμό μελετών, η χορηγούμενη δόση ήταν μεταξύ 1 και 5 mg. Ως εκ τούτου, ως ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης φυλλικού οξέος στον ενήλικο καθορίστηκε το 1mg ημερησίως, καθώς η δόση αυτή θεωρείται απίθανο να προκαλέσει τροποποίηση της αιματολογικής κλινικής εικόνας και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης νευρολογικής βλάβης σε ασθενείς με έλλειψη Β12.

Η τροποποίηση του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης σε ηλικίες <18 ετών έγινε βάσει του σωματικού βάρους (Πίνακας 10.5). Οι μονάδες μέτρησης είναι σε μg και όχι σε διατροφικά ισοδύναμα φολικού/DFEs, καθώς η διατροφική πρόσληψη φολικού δεν έχει συσχετισθεί με ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης του φυλλικού οξέος για τον ενήλικο, όπως αυτό έχει καθοριστεί από την EFSA, συμβαδίζει με το αντίστοιχο ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης που έχει καθοριστεί από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB).

## Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις του φολικού και του φυλλικού οξέος με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον πίνακα 10.6.

### ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Οργανισμός	Ηλικία	μg/ημερησίως
EFSA (European Food Safety Authority)	1-3 ετών	200
	4-6 ετών	300
	7-10 ετών	400
	11-14 ετών	600
	15-17 ετών	800
	>18 ετών	1.000
	Κύηση	1.000
	Γαλουχία	1.000

Πίνακας 10.5: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Φυλλικού οξέος σύμφωνα με την EFSA.

<b>ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΚΑΙ ΦΟΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ</b>	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
<b>Αντιεπιληπτικά</b> • καρβαμαζεπίνη • φαινυτοΐνη • πριμιδόνη • φαινοβαρβιτάλη • πριμιδόνη + βαλπροϊκό οξύ	Τα αντιεπιληπτικά αυτά:  1. μειώνουν τα επίπεδα του φολικού οξέος στον οργανισμό μέσω της αύξησης του καταβολισμού του και  2. προκαλούν λειτουργική ανεπάρκεια φολικού οξέος επηρεάζοντας τις εξαρτώμενες από το φολικό οξύ αντιδράσεις.
<b>Ανταγωνιστές Φολικού</b> • μεθοτρεξάτη • τριμεθοπρίμη	Οι ανταγωνιστές του φολικού οξέος προκαλούν λειτουργική ανεπάρκεια φολικού οξέος επηρεάζοντας τις εξαρτώμενες από το φολικό οξύ αντιδράσεις.
<b>Λίθιο</b>	Πιθανή βελτίωση της αποτελεσματικότητας του λιθίου με δόσεις φυλλικού οξέος $\geq 200$ $\mu\text{g}$ .
<b>Κολχικίνη</b>	Μείωση της απορρόφησης του φολικού οξέος.
<b>Χολεστυραμίνη</b>	
<b>Κολεστιπόλη</b>	
<b>Σουλφασαλαζίνη</b>	Μειώνουν την εντερική απορρόφηση και προκαλούν λειτουργική ανεπάρκεια φολικού οξέος λόγω αναστολής της διϋδροφολικής αναγωγής.
<b>Πυριμεθαμίνη</b>	
<b>Φλουοξετίνη</b>	Πιθανή ενίσχυση της αντικαταθλιπτικής της δράσης, όταν συγχρησιμοποιείται 5-MTHF.
<b>Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα</b>	
<b>Βιταμίνη B2</b>	Η χορήγηση φυλλικού οξέος σε συνδυασμό με βιταμίνη B6 και βιταμίνη B12 προκαλεί μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης του πλάσματος σε ασθενείς με υπερομοκυστεϊναιμία. Η ριβοφλαβίνη είναι αναγκαία για τις αντιδράσεις μεταφοράς ενός ατόμου άνθρακα στις οποίες εμπλέκεται το φολικό οξύ καθώς η αναγωγή του 5,10-μέθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος (MTHFR) αποτελεί ένα FAD-εξαρτώμενο ένζυμο.
<b>Βιταμίνη B6</b>	
<b>Βιταμίνη B12</b>	
<b>Βιταμίνη C</b>	Μειώνει την αποδόμηση των ενζύμων που εμπλέκονται στην αποσύνθεση των φολικών από τις τροφές, αυξάνοντας την απορρόφησή τους.
<b>Ψευδάργυρος</b>	Το ένζυμο γ-γλουτάμυλο υδρολάση που μετατρέπει τις πολυγλουταμινικές μορφές φολικών σε μονογλουταμινικές μορφές είναι εξαρτώμενο από τον ψευδάργυρο και ως εκ τούτου η έλλειψη ψευδαργύρου, μπορεί να επηρεάσει την δράση του με αποτέλεσμα την μείωση της απορρόφησης των φολικών.

Πίνακας 10.6: Αλληλεπιδράσεις Φυλλικού και Φολικού οξέος.

## Βιβλιογραφία

1. Bailey LB, Caudill MA. Folate. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012:321-42.
2. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington, DC: National Academy Press; 1998.
3. Stover PJ. Folic acid. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:358-68.
4. Carmel R. Folic acid. In: Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:470-81.
5. Paniz C, Bertinato JF, Lucena MR, et al. A daily dose of 5 mg folic acid for 90 days is associated with increased serum unmetabolized folic acid and reduced natural killer cell cytotoxicity in healthy Brazilian adults. *J Nutr* 2017;147:1677-85.
6. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica* 2014;44:480-8.
7. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, et al. Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol* 2011;4:52-9.
8. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1295S-303S.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Frequently Asked Questions, FAQ001, Pregnancy, Nutrition During Pregnancy*. 2018.
10. Lamers Y. Folate recommendations for pregnancy, lactation, and infancy. *Ann Nutr Metab* 2011;59:32-7.
11. Ulrich CM, Potter JD. Folate supplementation: too much of a good thing? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:189-93.
12. Wilson RD, Genetics C, Motherisk. Pre-conceptual vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:1003-13.
13. Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr* 2007;85:285S-8S.
14. Scott JM. Evidence of folic acid and folate in the prevention of neural tube defects. *Bibl Nutr Dieta* 2001:192-5.
15. Molloy AM, Kirke PN, Brody LC, et al. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bull* 2008;29:S101-11.
16. Ebbing M, Bonna KH, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE, Rasmussen K, et al. Combined analyses and extended follow-up of two randomized controlled homocysteine-lowering B-vitamin trials. *J Intern Med* 2010;268:367-82.
17. Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, McQueen M, Lonn E. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke* 2009;40:1365-72.
18. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:2027-36.
19. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-75.
20. Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1325-35.
21. Huo Y, Qin X, Wang J, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2012;66:544-51.
22. Stampfer M, Willett W. Folate supplements for stroke prevention: targeted trial trumps the rest. *JAMA* 2015;313:1321-2.
23. Huo Y, Qin X, Wang J, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2012;66:544-51.
24. Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, et al. Supplemental Vitamins and minerals for CVD prevention and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2570-84.
25. Tian T, Yang KQ, Cui JG, et al. Folic acid supplementation for stroke prevention in patients with cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 2017;354:379-87.
26. Roffman JL. Neuroprotective effects of prenatal folic acid supplementation: why timing matters. *JAMA Psychiatry* 2018;75:747-8.
27. Caffrey A, Irwin RE, McNulty H, et al. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2018;107:566-75.
28. DeVilbiss EA, Gardner RM, Newschaffer CJ, et al. Maternal folate status as a risk factor for autism spectrum disorders: a review of existing evidence. *Br J Nutr* 2015;114:663-72.
29. Kim S, Choi BY, Nam JH, et al. Cognitive impairment is associated with elevated serum homocysteine levels among older adults. *Eur J Nutr* 2018.
30. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-83 Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82:636-43 Clarke R. B-vitamins and prevention of dementia. *Proc Nutr Soc* 2008;67:75-81.
31. Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B vitamins, and cognitive impairment. *Annu Rev Nutr* 2016;36:211-39.
32. Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, et al. Homocysteine and dementia: an international consensus statement. *J Alzheimers Dis* 2018;62:561-70.
33. Hooshmand B, Solomon A, Karelhoff I, et al. Associations between serum homocysteine, holotranscobalamin, folate and cognition in the elderly: a longitudinal study. *J Intern Med* 2012;271:204-12.
34. Balk EM, Raman G, Tatsioni A, Chung M, Lau J, Rosenberg IH. Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007 Jan;167:21-30.
35. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of health elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD004514.
36. Bailey LB, Gregory JF, 3rd. Folate metabolism and requirements. *J Nutr*. 1999;129(4):779-782.
37. Scientific Committee on Food and Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006. Tolerable Upper Intake Levels for vitamins and minerals. European Food Safety Authority, Parma, Italy. Available at: [www.efsa.eu](http://www.efsa.eu).
38. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Folate EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA) EFSA Journal 2014;12(11):3893.
39. Henderson AM, Aleliunas RE, Loh SP,

- et al. L-5-Methyltetrahydrofolate supplementation increases blood folate concentrations to a greater extent than folic acid supplementation in Malaysian women. *J Nutr* 2018;148:885-90.
40. Green TJ, Liu Y, Dadgar S, et al. Wheat rolls fortified with microencapsulated L-5-methyltetrahydrofolic acid or equimolar folic acid increase blood folate concentrations to a similar extent in healthy men and women. *J Nutr* 2013;143:867-71.
  41. Venn BJ, Green TJ, Moser R, et al. Comparison of the effect of low-dose supplementation with L-5-methyltetrahydrofolate or folic acid on plasma homocysteine: a randomized placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr* 2003;77:658-62.
  42. Venn BJ, Green TJ, Moser R, et al. Increases in blood folate indices are similar in women of childbearing age supplemented with [6S]-5-methyltetrahydrofolate and folic acid. *J Nutr* 2002;132:3353-5.
  43. Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Bramswig S, et al. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 2006;84:156-61.
  44. Γεώργιος Ν. Ζιάκας, Εσωτερική Παθολογία, Θεσσαλονίκη 2004, Εκδόσεις Επιστημονικών Βιβλίων και Περιοδικών, τόμος δεύτερος, τρίτη έκδοση, University Studio Press, 1078-1083.
  45. Papaleo E., Unfer V., Baillargeon JP., Fusi F., Occhi F., De Santis L. Abstract, Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles, 2008 May 5, *Fertil Steril*.
  46. Guenther BD, Sheppard CA, Tran P, Rozen R, Matthews RG, Ludwig ML. The structure and properties of methylenetetrahydrofolate reductase from *Escherichia coli* suggest how folate ameliorates human hyperhomocysteinemia. *Nat Struct Biol*. 1999;6(4):359-365.
  47. Molloy AM, Daly S, Mills JL, et al. Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet*. 1997;349(9065):1591-1593.
  48. Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Thromb Haemost*. 1997;78(1):523-526.
  49. Shane B. Folic acid, vitamin B-12, and vitamin B-6. In: Stipanuk M, ed. *Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition*. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2000:483-518.
  50. Bailey LB, Stover PJ, McNulty H, et al. Biomarkers of nutrition for development-folate review. *J Nutr* 2015;145:1636S-80S.
  51. Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Am J Clin Nutr* 2011;94:666S-72S.
  52. Desmoulin SK, Hou Z, Gangjee A, Matherly LH. The human proton-coupled folate transporter: Biology and therapeutic applications to cancer. *Cancer Biol Ther*. 2012;13(14):1355-1373.
  53. Zhao R, Min SH, Qiu A, et al. The spectrum of mutations in the PCFT gene, coding for an intestinal folate transporter, that are the basis for hereditary folate malabsorption. *Blood*. 2007;110(4):1147-1152.
  54. Borzutzky A, Crompton B, Bergmann AK, et al. Reversible severe combined immunodeficiency phenotype secondary to a mutation of the proton-coupled folate transporter. *Clin Immunol*. 2009;133(3):287-294.
  55. Sofer Y, Harel L, Sharkia M, Amir J, Schoenfeld T, Straussberg R. Neurological manifestations of folate transport defect: case report and review of the literature. *J Child Neurol*. 2007;22(6):783-786.
  56. Diop-Bove N, Kronn D, Goldman ID. Hereditary folate malabsorption. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, eds. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 2008.
  57. Frye RE, Sequeira JM, Quadros EV, James SJ, Rossignol DA. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*. 2013;18(3):369-381.
  58. Grapp M, Just IA, Linnankivi T, et al. Molecular characterization of folate receptor 1 mutations delineates cerebral folate transport deficiency. *Brain*. 2012;135(Pt 7):2022-2031.
  59. Ramaekers VT, Blau N, Sequeira JM, Nassogne MC, Quadros EV. Folate receptor autoimmunity and cerebral folate deficiency in low-functioning autism with neurological deficits. *Neuropediatrics*. 2007;38(6):276-281.
  60. Ramaekers VT, Hausler M, Opladen T, Heimann G, Blau N. Psychomotor retardation, spastic paraplegia, cerebellar ataxia and dyskinesia associated with low 5-methyltetrahydrofolate in cerebrospinal fluid: a novel neurometabolic condition responding to folic acid substitution. *Neuropediatrics*. 2002;33(6):301-308.
  61. Banka S, Blom HJ, Walter J, et al. Identification and characterization of an inborn error of metabolism caused by dihydrofolate reductase deficiency. *Am J Hum Genet*. 2011;88(2):216-225.
  62. Cario H, Smith DE, Blom H, et al. Dihydrofolate reductase deficiency due to a homozygous DHFR mutation causes megaloblastic anemia and cerebral folate deficiency leading to severe neurologic disease. *Am J Hum Genet*. 2011;88(2):226-231.
  63. Valera-Gran D, Navarrete-Munoz EM, Garcia de la Hera M, Fernandez-Somoano A, Tardon A, Ibarluzea J, et al. Effect of maternal high dosages of folic acid supplements on neurocognitive development in children at 4-5 y of age: the prospective birth cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) study. *Am J Clin Nutr* 2017;106:878-87.
  64. He H, Shui B. Folate intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Food Sci Nutr* 2014;65:286-92 [PubMed abstract].
  65. Kim YI. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am J Clin Nutr* 2004;80:1123-8.
  66. Kim YI. Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications. *J Nutr Biochem* 1999;10:66-88.
  67. Kim YI. Folate and cancer: a tale of Dr. Jekyll and Mr. Hyde? *Am J Clin Nutr* 2018;107:139-42.
  68. Song Y, Manson JE, Lee IM, et al. Effect of combined folic acid, vitamin B(6), and vitamin B(12) on colorectal adenoma. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1562-75.
  69. Figueiredo JC, Mott LA, Giovannucci E, et al. Folic acid and prevention of colorectal adenomas: a combined analysis of randomized clinical trials. *Int J Cancer* 2011;129:192-203.
  70. Tu H, Dinney CP, Ye Y, et al. Is folic acid safe for non-muscle-invasive bladder cancer patients? An evidence-based cohort study. *Am J Clin Nutr* 2018;107:208-16.
  71. Kim SJ, Zuchniak A, Sohn KJ, et al. Plasma folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 and breast cancer risk in BRCA1- and BRCA2-mutation carriers: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2016;104:671-7.
  72. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:432-5.
  73. Tomaszewski JJ, Cummings JL, Parwani AV, et al. Increased cancer cell proliferation in prostate cancer patients with high levels of serum folate. *Prostate* 2011;71:1287-93.
  74. Wien TN, Pike E, Wisloff T, et al. Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2012;2:e000653.
  75. Mason JB. Unraveling the complex relationship between folate and cancer risk. *Biofactors* 2011;37:253-60.
  76. Kim S, Choi BY, Nam JH, et al. Cog-

- nitive impairment is associated with elevated serum homocysteine levels among older adults. *Eur J Nutr* 2018.
77. Kim YI. Folate: a magic bullet or a double-edged sword for colorectal cancer prevention? *Gut* 2006;55:1387-9.
  78. Ulrich CM, Potter JD. Folate supplementation: too much of a good thing? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:189-93.
  79. Mason JB, Tang SY. Folate status and colorectal cancer risk: a 2016 update. *Mol Aspects Med* 2017;53:73-9.
  80. Marini NJ, Gin J, Ziegler J, Keho KH, Ginzinger D, Gilbert DA, Rine J. The prevalence of folate remedial MTHFR enzyme variants in humans. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2008;105(23):8055–8060.
  81. Rai V. Folate pathway gene MTHFR C677T polymorphism and risk of lung cancer in Asian populations. *Asian Pacific J Cancer Prev*.2014;15(21):9259–9264.
  82. Rai V. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and breast cancer risk in asian populations. *Asian Pacific J Cancer Prev*.2014;15(14):5853–5860.
  83. Li C, Chen P, Hu P, Li M, Li X, Guo H, Li J, Chu R, Zhang W, Wang H. Folate intake and MTHFR polymorphism C677T is not associated with ovarian cancer risk: evidence from the meta-analysis. *Mol Biol Rep*.2013;40(12):6547–6560.
  84. Kaya EF, Karakus N, Ulusoy AN, Özaslan C, Kara N. Association of the MTHFR gene C677T polymorphism with breast cancer in a Turkish population. *Oncol Res Treat [Internet]*2016;39(9):534–538.
  85. Xu C, Yuan L, Tian H, Cao H, Chen S. Association of the MTHFR C677T polymorphism with primary brain tumor risk. *Tumor Biol*.2013;34(6):3457–3464.
  86. Qi X, Sun X, Xu J, Wang Z, Zhang J, Peng Z. Associations between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk in Chinese population. *Tumor Biol*.2014;35(3):1757–1762.
  87. Kennedy DA, Stern SJ, Matok I, Moretti ME, Sarkar M, Adams-Webber T, et al. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Epidemiol*.2012;2012:14–18.
  88. Guo S, Jiang X, Chen X, Chen L, Li X, Jia Y. The protective effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism against prostate cancer risk: evidence from 23 case-control studies. *Gene [Internet]*2015;565(1):90–95.
  89. He J, Liao XY, Zhu JH, Xue WQ, Shen GP, Huang SY, et al. Association of MTHFR C677T and A1298C polymorphisms with non-Hodgkin lymphoma susceptibility: evidence from a meta-analysis. *Sci Rep*.2014;4:1–9.
  90. Jia J, Ma Z, Wu S. Positive association between MTHFR C677T polymorphism and oral cancer risk: a meta-analysis. *Tumor Biol*.2014;35(5):4943–4948.

## 11. Βιταμίνη B12 (Κοβαλαμίνη)

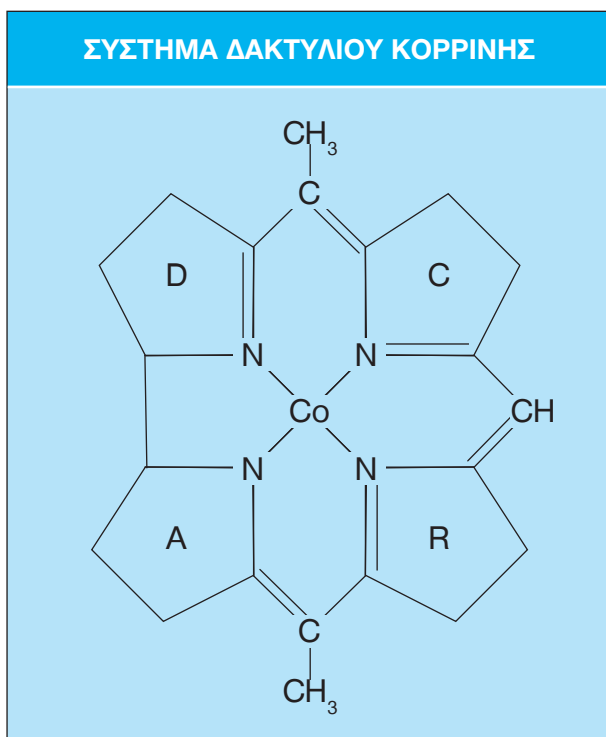
### Εισαγωγή

Η βιταμίνη B12 κατέχει εξέχουσα θέση μεταξύ των βιταμινών, καθώς διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο στην σύνθεση του DNA και της μυελίνης, στην αιμοποίηση και στην φυσιολογική νευρική λειτουργία.

Η ιστορία της ξεκινά στις αρχές του περασμένου αιώνα (1926), όταν οι George Minot και William Murphy παρατήρησαν σε ασθενείς με κακοήθη αναιμία την θεραπευτική αξία της διατροφής με μεγάλες ποσότητες ήπατος. Η παρατήρηση αυτή τους οδήγησε στην διατύπωση της υπόθεσης ότι στο ήπαρ ανευρίσκεται ένας παράγοντας, ο οποίος, εμπλεκόμενος στην διαδικασία της αιμοποίησης, είναι ικανός να αναστρέφει την αναιμία.

Το 1948, οι K. Folkers στις ΗΠΑ και L. Smith στην Αγγλία απομόνωσαν, συγχρόνως και ανεξάρτητα, σε υψηλές ποσότητες την βιταμίνη B12. Η χημική δομή της βιταμίνης καθορίστηκε οκτώ χρόνια αργότερα από την D. Hodgkin και τους συνεργάτες της, με την χρήση κρυσταλλογραφίας ακτίνων Χ. Η δημοσίευση αυτή έκανε ευρέως γνωστή την Βρετανίδα χημικό, καθώς το 1964 τιμήθηκε με το Νόμπελ Χημείας.

Εν συγκρίσει με τις υπόλοιπες βιταμίνες, η βιταμίνη B12 χαρακτηρίζεται από πολύπλοκη χημική δομή, κάτι που αντικατοπτρίζεται στον χημικό της τύπο



Εικόνα 11.1: Το σύστημα του δακτύλιου της κορρίνης.

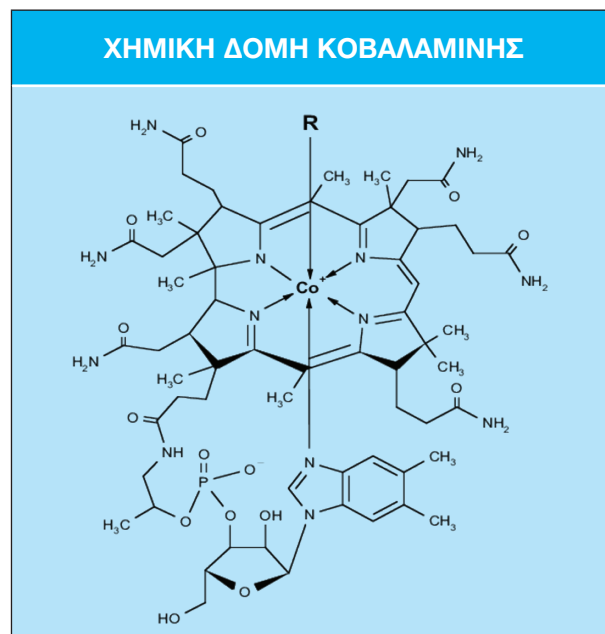
( $C_{63}H_{88}N_{14}O_{14}PCo$ ). Συγκεκριμένα, η B12 και τα συνένζυμα της ανήκουν στην οικογένεια των κορραιοειδών, μια μεγάλη ομάδα χημικών ενώσεων, οι οποίες αποτελούνται από έναν δακτύλιο της κορρίνης. Ο δακτύλιος κορρίνης συνίσταται από τέσσερις δακτυλίους πυρρόλης και ένα κεντρικά ευρισκόμενο μέταλλο (Εικόνα 11.1).

Το μέταλλο του δακτύλιου της κορρίνης της B12 είναι το κοβάλτιο (<sup>1-4</sup>), γεγονός που οδήγησε στην ονοματοδοσία της (κοβαλαμίνη). Το άτομο του κοβαλτίου συνδέεται με ένα νουκλεοτίδιο, που αποτελείται από 3-φωσφορική ριβόζη αμυνοϊσοπροπανόλη και μία βάση (5,6-διμεθυλο-βενζιμιδαζόλιο) (Εικόνα 11.2).

Αναλόγως των συνδεμάτων (Ligands, -R) του κοβαλτίου, διακρίνουμε τις επιμέρους κοβαλαμίνες:

- κυανοκοβαλαμίνη, ο συνδέτης είναι το κυάνιο (R: -CN),
- υδροξυκοβαλαμίνη, ο συνδέτης είναι μια υδροξυλομάδα (R: -OH),
- μεθυλοκοβαλαμίνη, ο συνδέτης είναι μια μεθυλομάδα (R: -CH<sub>3</sub>),
- 5'-δεοξυ-αδενοσυλοκοβαλαμίνη, ο συνδέτης είναι μια 5'-δεοξαδενοσυλομάδα,
- νιτροκοβαλαμίνη, ο συνδέτης είναι το μονοξειδίο του αζώτου (R: -NO).

Οι ενώσεις αυτές μπορούν να μεταπέσουν από την μία μορφή στην άλλη. Οι κοβαλαμίνες που συμμετέχουν



Εικόνα 11.2: Χημική δομή Κοβαλαμίνης. R: συνδέτης.

στον ανθρώπινο μεταβολισμό και ως εκ τούτου έχουν βιολογική δράση βιταμίνης είναι η μεθυλοκοβαλαμίνη και η 5'-δεοξυ-αδενοσυλκοβαλαμίνη <sup>(5)</sup>.

## Μεταβολισμός Βιταμίνης B12

### Απορρόφηση Βιταμίνης B12

Οι χημικές μορφές της B12 που ανευρίσκονται σε διατροφικές πηγές είναι η υδροξυκοβαλαμίνη, η μεθυλοκοβαλαμίνη και η 5'-δεοξυ-αδενοσυλκοβαλαμίνη. Η μορφή της κοβαλαμίνης που χρησιμοποιείται στην πλειονότητα των συμπληρωμάτων διατροφής και στον εμπλουτισμό των τροφίμων είναι η κυανοκοβαλαμίνη, η οποία τρέπεται εύκολα στον οργανισμό σε μεθυλοκοβαλαμίνη και 5'-δεοξυ-αδενοσυλκοβαλαμίνη.

Η B12 διατροφικής προελεύσεως βρίσκεται στενά συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες των τροφών. Μόλις εισέλθει στον στόμαχο με την δράση του υδροχλωρικού οξέος και των γαστρικών πρωτεασών απελευθερώνεται από τις πρωτεΐνες <sup>(5)</sup>. Αντιθέτως, η βιταμίνη B12 των συμπληρωμάτων διατροφής και αυτή που ανευρίσκεται σε εμπλουτισμένα τρόφιμα είναι σε ελεύθερη μορφή και ως εκ τούτου δεν απαιτείται η δράση του υδροχλωρικού οξέος και των γαστρικών πρωτεασών.

Η ελεύθερη B12 δεσμεύεται εν συνεχεία από την αποκορρίνη (πρωτεΐνη R), μια γλυκοπρωτεΐνη των σιελογόνων με ευρεία ειδικότητα και υψηλή συγγένεια για την B12 τόσο σε ουδέτερο όσο και σε όξινο pH. Στο δωδεκαδάκτυλο, το σύμπλοκο αποκορρίνης-B12 υφίσταται πρωτεόλυση από τις παγκρεατικές πρωτεάσες, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση της κοβαλαμίνης.

Ακολουθεί νέα σύνδεση της B12 σε μία δεύτερη γλυκοπρωτεΐνη, που εκκρίνεται από τα τοιχωματικά κύτταρα του γαστρικού επιθηλίου και ονομάζεται ενδογενής παράγοντας (Intrinsic Factor-IF). Ο ενδογενής παράγοντας είναι ιδιαίτερα εκλεκτικός για τα μόρια της κοβαλαμίνης και κάθε μόριο ενδογενούς παράγοντα δεσμεύει ένα μόριο B12. Το σύμπλεγμα βιταμίνη B12-ενδογενής παράγων προωθείται στον ειλεό, όπου και απορροφάται σε όλο το μήκος του. Το μεγαλύτερο μέρος του συμπλέγματος B12-ενδογενής παράγων απορροφάται στο άνω τμήμα του ειλεού εγγύς της ειλεοτυφλικής βαλβίδας. Η απορρόφηση του συμπλέγματος B12-ενδογενής παράγων αποτελεί ασβέστιο-εξαρτώμενη ενδοκύτωση κατόπιν σύνδεσης του συμπλέγματος με τον υποδοχέα κουμπιλίνης/AMN <sup>(5,7)</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι το 97% της από του στόματος λαμβανόμενης B12 απορροφάται με τον παραπάνω μηχανισμό. Το υπόλοιπο 3% δεν απαιτεί την ύπαρξη ενδογενούς παράγοντα ούτε απορροφάται με ενδοκύτωση μέσω υποδοχέα, αλλά απορροφάται σε ελεύθερη

μορφή μέσω παθητικής διάχυσης. Σε αυτόν τον μηχανισμό στηρίζεται η από του στόματος αντιμετώπιση της ανεπάρκειας και έλλειψης B12.

Μετά την είσοδο στα εντεροκύτταρα, ο ενδογενής παράγοντας αποδομείται στο λυσόσωμα και η κοβαλαμίνη εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος μέσω ενός ATP-εξαρτώμενου μεταφορέα, που ονομάζεται ABCB1 (γνωστός ως και MRP1), που εκφράζεται στην βασοπλευρική μεμβράνη των εντεροκυττάρων.

### Συστηματική κυκλοφορία Βιταμίνης B12

Στο αίμα η B12 μεταφέρεται μέσω ειδικών δεσμευτικών πρωτεϊνών, που ονομάζονται τρανσκοβαλαμίνες (Transcobalamins-TC). Το 80% της B12 του πλάσματος είναι δεσμευμένο με τις τρανσκοβαλαμίνες I και III (TC I και TC III). Στην σύγχρονη βιβλιογραφία, οι τρανσκοβαλαμίνες I και III ονομάζονται πλέον ως αποκορρίνη. Υψηλή έκφραση του mRNA της αποκορρίνης έχει περιγραφεί στον μυελό των οστών, στους σιελογόνους αδένες και τον στόμαχο. Ο ρόλος της αποκορρίνης στον μεταβολισμό της B12 παραμένει εν πολλοίς άγνωστος, αν και πιστεύεται ότι συμμετέχει στην αποθήκευση και τον καταβολισμό των αναλόγων της B12. Ο ρόλος της αποκορρίνης στην αποθήκευση της B12 επιβεβαιώνεται από την ικανότητα σύνδεσης της αποκορρίνης με τους υποδοχείς ασιαλογλυκοπρωτεΐνης των ηπατοκυττάρων και από το ότι το μεγαλύτερο ποσοστό της ηπατικής αποθήκης της B12 βρίσκεται συνδεδεμένο με την αποκορρίνη.

Το υπόλοιπο 20% της B12 της συστηματικής κυκλοφορίας βρίσκεται συνδεδεμένο με την TC II. Το σύμπλοκο B12-TC II ονομάζεται ολοτρανσκοβαλαμίνη (holoTC) και αποτελεί την μορφή εκείνη που μεταφέρει την B12 στο σύνολο των περιφερικών ιστών <sup>(43)</sup>. Τα περισσότερα κύτταρα του οργανισμού διαθέτουν την ικανότητα σύνδεσης TC II, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων του αγγειακού ενδοθηλίου. Η ιδιότητα των κυττάρων του αγγειακού ενδοθηλίου να παράγουν TC II και να συμμετέχουν στην διατήρηση της συγκέντρωσης της TC II σε σταθερά επίπεδα προσδίδει στο ενδοθήλιο κεντρικό ρόλο στον μεταβολισμό της B12.

### Ιστική πρόσληψη Βιταμίνης B12

Η ολοτρανσκοβαλαμίνη αποτελεί τον μεταφορέα της B12 στο σύνολο των ιστών του οργανισμού. Η ιστική πρόσληψη της ολοτρανσκοβαλαμίνης γίνεται με ενδοκυττάρωση, κατόπιν σύνδεσής της με έναν ειδικό ασβέστιο-εξαρτώμενο υποδοχέα τρανσκοβαλαμίνης (TCbIR ή CD320). Εκτός του TCbIR στην κυτταρική πρόσληψη της ολοτρανσκοβαλαμίνης συμμετέχει και ο υποδοχέας της μεγαλίνης. Ο υποδοχέας αυτός είναι πολυσυνδετι-

κός και εκφράζεται στους νεφρούς και στο έντερο.

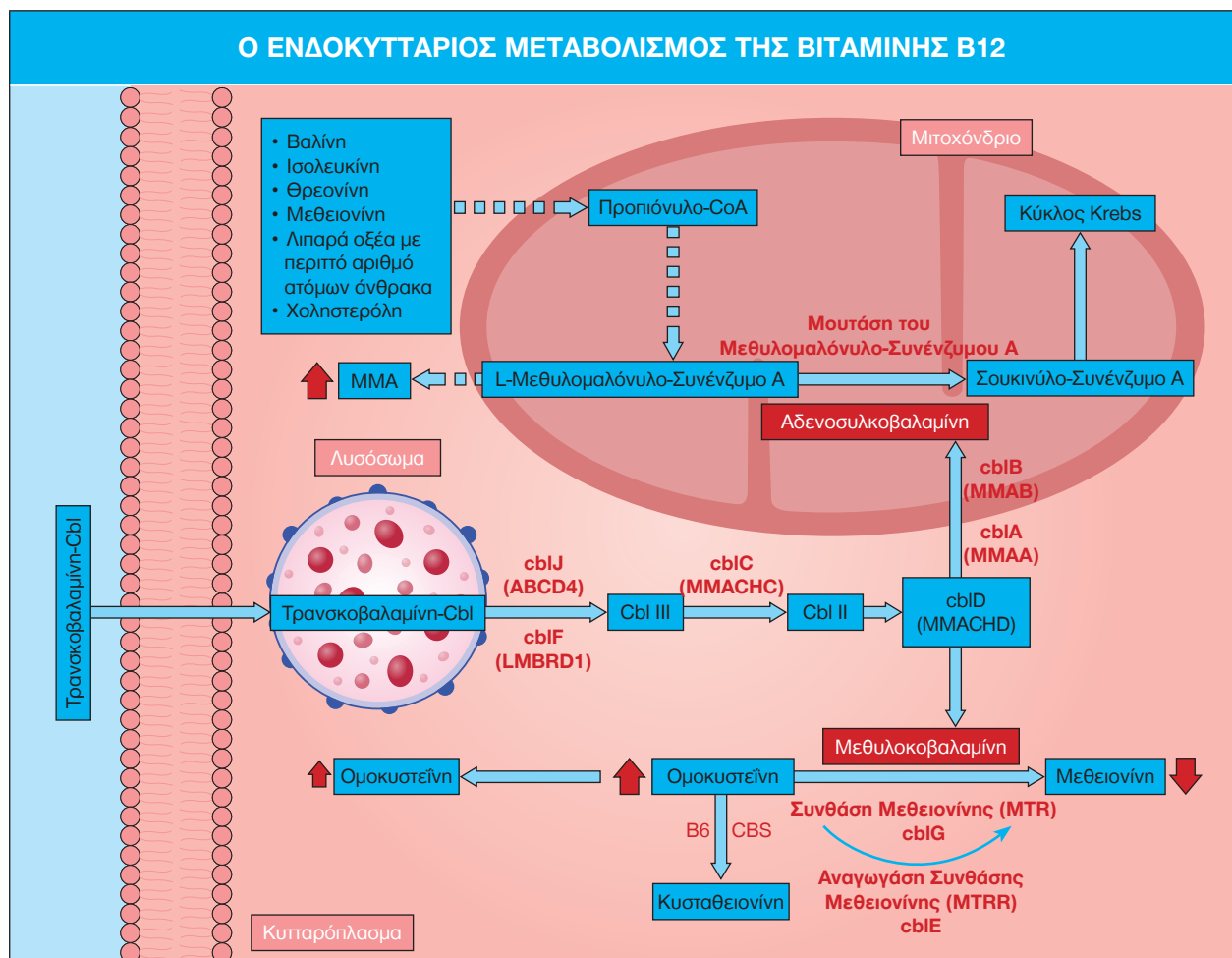
Ο υποδοχέας TCblR εκφράζεται στο σύνολο των ιστών του οργανισμού και διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση της κοβαλαμίνης, καθώς η έκφρασή του βρίσκεται σε άμεση συνάρτηση με τα ενδοκυττάρια επίπεδα. Επί αύξησης των ενδοκυττάρων επιπέδων μειώνεται η έκφραση του υποδοχέα και αυξάνεται η έξοδος της B12 από το κύτταρο μέσω ενός συστήματος κυτταρικής εκροής. Στο ήπαρ και τους νεφρούς, εντούτοις, η περίσσεια της B12 δεν εκρέει από το κύτταρο, κάτι που εξηγεί και την άθροιση της B12 σε αυτούς τους ιστούς. Επιπροσθέτως, η πρόσληψη της αποκορρίνης από τον υποδοχέα της ασιαλογλυκοπρωτεΐνης των ηπατοκυττάρων συνεισφέρει στην ηπατική αποθήκευση της B12, ενώ η πρόσληψη της ολοτρανσκοβαλαμίνης από τον υποδοχέα της μεγαλίνης των νεφρικών κυττάρων συνεισφέρει στην νεφρική αποθήκευση της B12.

Ενδοκυτταρίως, η κοβαλαμίνη τρέπεται στις δύο βιολογικά ενεργές μορφές της: την μεθυλοκοβαλαμίνη και

την 5'-δεοξυ-αδενοσυλκοβαλαμίνη. Στο ενδοκυττάριο μεταβολικό μονοπάτι της B12 συμμετέχει πληθώρα ενδοκυττάρων πρωτεϊνών, ο ρόλος των οποίων δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Οι πρωτεΐνες αυτές περιλαμβάνουν:

- τις λυσοσωμικές πρωτεΐνες μεταφοράς της τρανσκοβαλαμίνης LMBRD1 και ABCD4,
- τις κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες MMACHC και MMADHC,
- το μιτοχονδριακό ένζυμο μουτάση του μεθυλομλονουλο-συνενζύμου A,
- και τις μιτοχονδριακές πρωτεΐνες (cblA και cblB) που συμμετέχουν στην μεταφορά της αδενοσυλικής ομάδας στην αδενοσυλ-B12 (Εικόνα 11.3).

Τα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα ανεπάρκειας κοβαλαμίνης (όπως η μεθυλμαλονική οξυαιμία) οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων, που κωδικοποιούν πρω-



Εικόνα 11.3: Σχηματική απεικόνιση του ενδοκυττάριου μεταβολισμού της Βιταμίνης B12. Τελικό αποτέλεσμα του ενδοκυττάριου μεταβολισμού της B12 είναι ο σχηματισμός των 2 βιολογικά ενεργών μορφών της, της μεθυλοκοβαλαμίνης και της 5-δεοξαδενοσυλο-κοβαλαμίνης.



τείνες που συμμετέχουν στο ενδοκυττάριο μεταβολικό μονοπάτι της βιταμίνης B12.

## Αποθήκευση και απέκκριση Βιταμίνης B12

Η B12, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες υδατοδιαλυτές βιταμίνες, μπορεί να αποθηκευτεί στον οργανισμό για μεγάλες χρονικές περιόδους, ακόμα και για αρκετά χρόνια (τέσσερα-έξι χρόνια κατά μ.ο.). Σε αυτό συνεισφέρει η ανακύκλωση των ηπατικών αποθηκών μέσω του εντεροηπατικού κύκλου.

Η B12 αποθηκεύεται κυρίως ως 5'-δεοξυ-αδενοσυλκοβαλαμίνη και δευτερευόντως ως υδροξυκοβαλαμίνη ή μεθυλοκοβαλαμίνη και η ποσότητα που αποθηκεύεται στον υγιή ενήλικο εκτιμάται στα 2 - 3 mg (κυμαίνεται μεταξύ 1 - 6 mg).

Το 50% της συνολικής ποσότητας αποθηκεύεται στο ήπαρ, με την μεγαλύτερη ποσότητα αυτής να βρίσκεται συνδεδεμένη με την αποκορρίνη. Το υπόλοιπο 50% αποθηκεύεται στους νεφρούς, ενώ πολύ μικρές ποσότητες ανευρίσκονται στους μύς, στα οστά, στην καρδιά, στον εγκέφαλο και στον σπλήνα. Πιστεύεται πάντως ότι η B12 που εντοπίζεται σε εξωηπατικούς και εξωνεφρικούς ιστούς δεν αντιστοιχεί σε αποθηκευμένη ποσότητα, αλλά αποτελεί εύρημα κυτταρικού turnover.

Η συνολική ανακύκλωση της βιταμίνης B12 είναι περίπου 0,15% ημερησίως με το μεγαλύτερο ποσοστό της βιταμίνης να απεκκρίνεται προσδεδεμένη στην αποκορρίνη μέσω της χολής. Μικρότερες ποσότητες B12 αποβάλλονται μέσω των ούρων, ενώ ίχνη της βιταμίνης απεκκρίνονται και μέσω του δέρματος.

Ο μεταβολισμός της B12 απεικονίζεται σχηματικά στην [εικόνα 11.4](#).

## Βιολογικός ρόλος Βιταμίνης B12

Αν και η βιταμίνη B12 θεωρείται παραδοσιακά ως μια εκ των σημαντικότερων βιταμινών, εντούτοις έχουν περιγραφεί μόνο δύο βιοχημικές αντιδράσεις εξαρτώμενες από την B12.

### Αντίδραση της συνθάσης της μεθειονίνης

Η συνθάση της μεθειονίνης αποτελεί ένα B12-εξαρτώμενο ένζυμο, το οποίο συμμετέχει στην επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης προς μεθειονίνη. Η ομάδα μεθυλίου που απαιτείται για την μεθυλίωση λαμβάνεται από το 5-μεθυλο τετραϋδροφολικό οξύ, το οποίο τρέπεται σε τετραϋδροφολικό οξύ. Η μεθειονίνη απαιτείται για τον

σχηματισμό της S-αδενοσυλο-L-μεθειονίνης, η οποία αποτελεί καθολικό δότη μεθυλίου για σχεδόν εκατό διαφορετικά υποστρώματα, συμπεριλαμβανομένων των ορμονών του DNA, του RNA, των πρωτεϊνών και των λιπιδίων ([Εικόνα 11.5](#)). Η αντίδραση της συνθάσης της μεθειονίνης απαιτεί την ύπαρξη μεθυλοκοβαλαμίνης.

### Αντίδραση της μουτάσης του μεθυλομπλόουλο-συνενζύμου A

Στην αντίδραση αυτή το L-μεθυλομπλόουλο-συνένζυμο A τρέπεται σε σουκινιλο-συνένζυμο A, το οποίο εισέρχεται εν συνεχεία στον κύκλο του κιτρικού οξέος ([Εικόνα 11.6](#)). Το σουκινιλο-συνένζυμο A διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή ενέργειας από τα λιπίδια και τις πρωτεΐνες και απαιτείται για την σύνθεση της αιμοσφαιρίνης. Η αντίδραση της μεθυλομπλόουλο-συνενζύμου A μουτάσης απαιτεί την ύπαρξη 5'-δεοξυ-αδενοσυλκοβαλαμίνης.

Αν και ο αριθμός των εξαρτώμενων από την B12 βιοχημικών αντιδράσεων είναι πολύ μικρός, εντούτοις ο κομβικός τους ρόλος στην κυτταρική ομοιοστασία καθιστούν την B12 εξαιρετικά σημαντική στην σύνθεση του DNA και των ερυθρών αιμοσφαιρίων, στον μεταβολισμό και την φυσιολογική λειτουργία του νευρικού συστήματος (σύνθεση μυελίνης).

## Βιταμίνη B12 και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Βιταμίνης B12

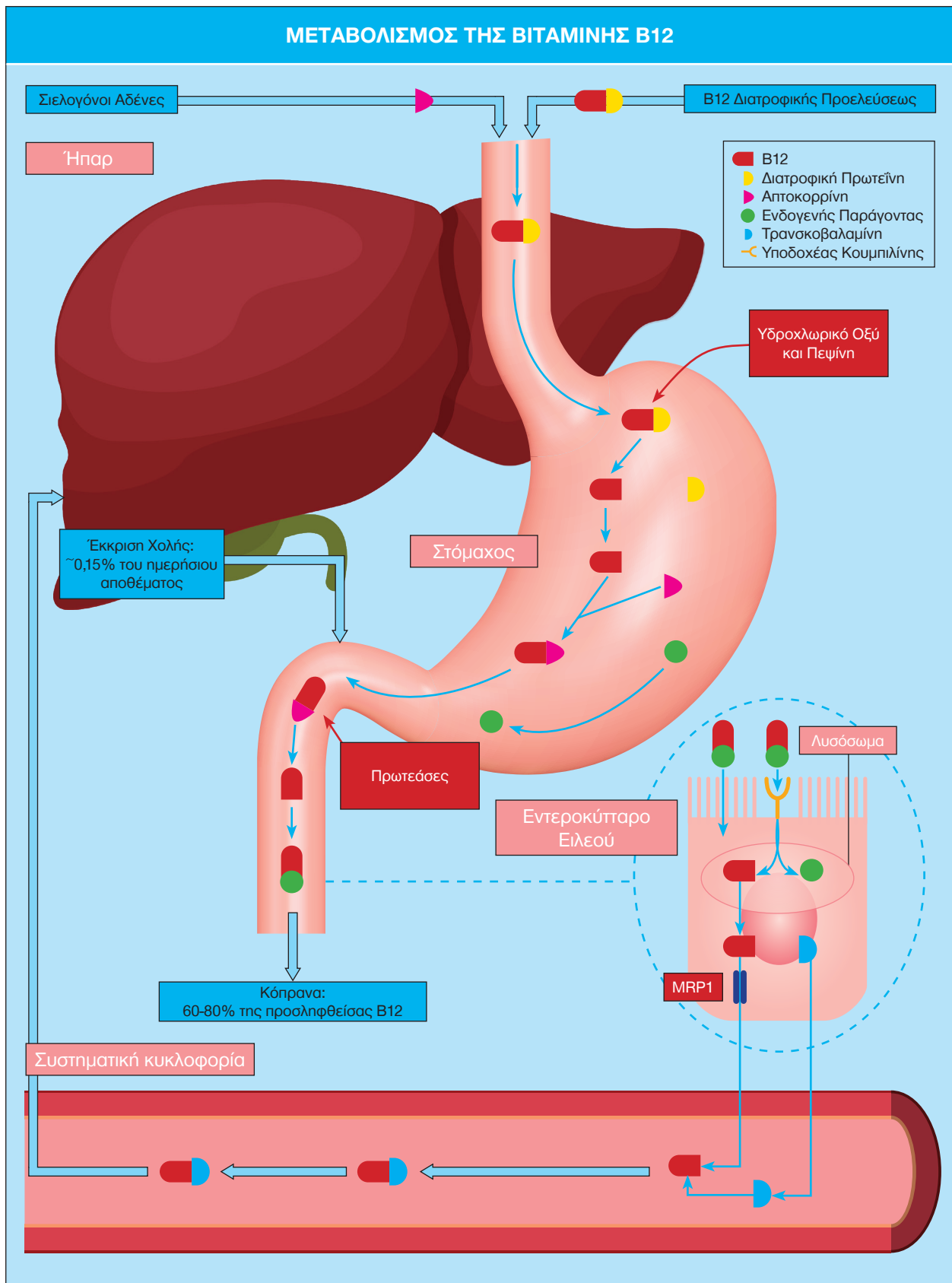
Για τον καθορισμό των διατροφικών συστάσεων της κοβαλαμίνης τόσο στις ΗΠΑ και τον Καναδά όσο και στην Ευρωπαϊκή Ένωση χρησιμοποιήθηκαν ως δείκτες επαρκούς διατροφικής πρόσληψης τα επίπεδα κοβαλαμίνης, μεθυλομαλονικού οξέος (MMA), ομοκυστεΐνης (tHcy) και ολοτρανσκοβαλαμίνης (holoTC) του πλάσματος.

Στις ΗΠΑ και τον Καναδά έχει καθοριστεί από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA), ενώ στην Ευρωπαϊκή Ένωση έχουν καθοριστεί από την EFSA επίπεδα επαρκούς ημερήσιας πρόσληψης (Adequate Intake-AI) <sup>(44)</sup> ([πίνακες 11.1](#) και [11.2](#) αντίστοιχα).

### Διατροφικές πηγές Βιταμίνης B12

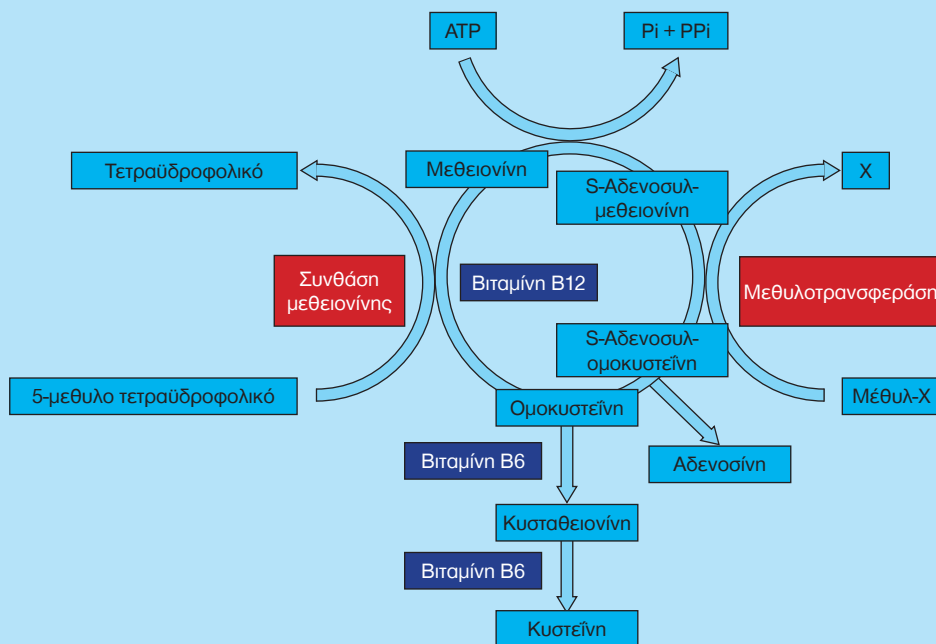
Η βιταμίνη B12 απαντάται αποκλειστικά σε ζωικής προέλευσεως τροφές, όπως το κρέας, τα ψάρια, τα πουλερικά, τα αυγά, το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Τα εμπλουτισμένα δημητριακά αποτελούν μια καλή εναλλακτική πηγή B12 για χορτοφάγους <sup>(5,10-12)</sup>.

Η μορφή της κοβαλαμίνης που χρησιμοποιείται στην



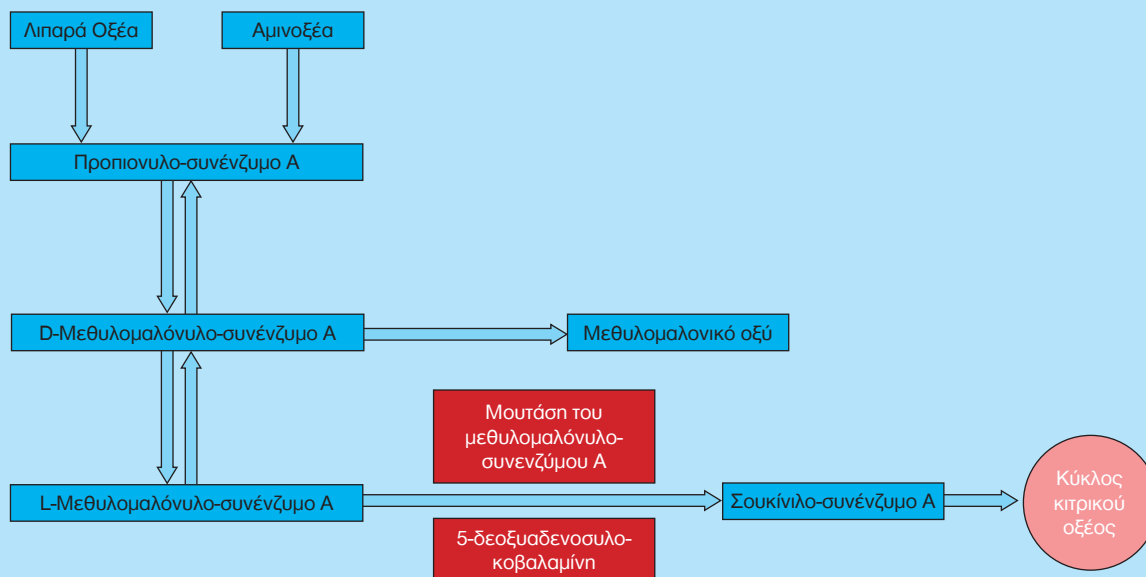
Εικόνα 11.4: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της Βιταμίνης B12.

### ΒΙΤΑΜΙΝΗ B12 ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗΣ



Εικόνα 11.5: Βιταμίνη B12 και μεταβολισμός της ομοκυστεΐνης.

### ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΟΥΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΘΥΛΟΜΑΛΟΝΥΛΟ-ΣΥΝΕΝΖΥΜΟΥ A



Εικόνα 11.6: Αντίδραση της μούτσης του μεθυλομαλόνυλο-συνενζύμου A. Σε ανεπάρκεια B12 η αδυναμία μετατροπής του L-μεθυλομαλόνυλο-συνενζύμου A τρέπεται σε σουκίnilo-συνένζυμο A, προκαλεί την αύξηση των επιπέδων του μεθυλομαλονικού οξέος στον ορό. Το μεθυλομαλονικό οξύ αποτελεί οργανικό οξύ με δυνητικά νευροτοξικές ιδιότητες.

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ B12										
Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	19-30 έτη	31-50 έτη	51-70 έτη	>70 έτη
Άνδρες	0,4 μg*	0,5 μg*	0,9 μg	1,2 μg	1,8 μg	2,4 μg	2,4 μg	2,4 μg	2,4 μg	2,4 μg
Γυναίκες	0,4 μg*	0,5 μg*	0,9 μg	1,2 μg	1,8 μg	2,4 μg	2,4 μg	2,4 μg	2,4 μg	2,4 μg
Κύηση						2,6 μg	2,6 μg	2,6 μg		
Γαλουχία						2,8 μg	2,8 μg	2,8 μg		

\* Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη  
 Πηγή: Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.

Πίνακας 11.1: Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη Βιταμίνης B12 σύμφωνα με το FNB.

Ηλικία		Επαρκής Ημερήσια Πρόσληψη Κοβαλαμίνης (Adequate Intake - AI)
7-11 μήνες		1,5 μg
1-3 έτη		1,5 μg
4-6 έτη		1,5 μg
7-10 έτη		2,5 μg
11-14 έτη		3,5 μg
15-17 έτη		4 μg
>18έτη	Άνδρες	4 μg
	Γυναίκες	4 μg
Κύηση		4,5 μg*
Γαλουχία		5 μg**

\* Η Επαρκής Ημερήσια Πρόσληψη Κοβαλαμίνης στην κύηση υπολογίστηκε με την κατά προσέγγιση ποσότητα κοβαλαμίνης που αποθηκεύεται στο κύημα  
 \*\* Επαρκής Ημερήσια Πρόσληψη Κοβαλαμίνης στην γαλουχία προέκυψε με την κατά προσέγγιση τιμή κοβαλαμίνης που εκκρίνεται στο μητρικό γάλα  
 Πηγή: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Cobalamin. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA Journal 2015;13(7):4150

Πίνακας 11.2: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Κοβαλαμίνης σύμφωνα με την EFSA.

πλειονότητα των συμπληρωμάτων διατροφής και στον εμπλουτισμό των τροφίμων είναι η κυανοκοβαλαμίνη, αν και τα τελευταία χρόνια σε αρκετά συμπληρώματα χρησιμοποιείται και μεθυλοκοβαλαμίνη. Οι δυο μορφές χαρακτηρίζονται από παρόμοια φαρμακοκινητική.

## Ανεπάρκεια Βιταμίνης B12

### Αιτιοπαθογένεια

Η ανεπάρκεια της B12 αποτελεί μια από τις συνηθέστερες ανεπάρκειες βιταμινών στην καθημερινή κλινική πράξη, καθώς εμφανίζεται σε ποσοστό 10%-15% των ατόμων ηλικίας άνω των 60 ετών <sup>(56)</sup>.

Τα συνηθέστερα αίτια ανεπάρκειας βιταμίνης B12 περιλαμβάνουν:

#### 1. Μειωμένη διατροφική πρόσληψη

- **Υποσιτισμός:** συνήθως συνοδεύεται από ελλείψεις και άλλων βιταμινών του συμπλέγματος Β.
- **Αυστηρώς χορτοφάγοι (Vegans) και άτομα που ακολουθούν παραλλαγές χορτοφαγικών διαιτών (όπως π.χ. γαλακτο-ωο-χορτοφάγοι):** οι αυστηρώς χορτοφάγοι αποτελούν ομάδα υψηλού κίνδυνου για την εμφάνιση ανεπάρκειας βιταμίνης B12, καθώς στερούνται οι-

ασδίποτε πρόσληψης τροφής που να παρέχει B12. Στην βιβλιογραφία ανευρίσκονται πολλαπλές αναφορές περιπτώσεων ανεπάρκειας της βιταμίνης B12 σε αυτήν την ομάδα, η πλειονότητα των οποίων αφορά σε βρέφη που γεννήθηκαν και θήλασαν από vegan μητέρες. Επειδή το ήμισυ περίπου της B12 απεκκρίνεται στην χολή και επαναπορροφάται εκ νέου μέσω της εντερο-ηπατικής κυκλοφορίας, πιστευόταν ότι χρειάζεται περίπου είκοσι έως τριάντα χρόνια για την μείωση των αποθηκών της B12 σε άτομα που ακολουθούσαν κανονική διατροφή και εν συνεχεία αλλάζουν σε διατροφή vegan. Εντούτοις, νεότερες βιβλιογραφικές αναφορές μειώνουν το διάστημα αυτό σε έξι χρόνια περίπου. Εκτός των vegans, και άλλες ομάδες που ακολουθούν παραλλαγές χορτοφαγικών διαίτων (γαλακτο-ωο-χορτοφάγοι) διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας B12, καθώς η ποσότητα B12 που λαμβάνουν από το γάλα και τα αβγά δεν επαρκεί για να καλύψει τις ανάγκες του οργανισμού. Η Αμερικανική Διατροφολογική Εταιρεία συστήνει την συμπληρωματική λήψη βιταμίνης B12 σε γυναίκες αυστηρώς χορτοφάγους ή γαλακτο-ωο-χορτοφάγους κατά την διάρκεια της κύησης και την γαλουχία, ώστε να διασφαλιστεί η επαρκής παροχή βιταμίνης B12 στο έμβρυο και στο θηλάζον βρέφος <sup>(57)</sup>.

## 2. Διαταραχή απορρόφησης

- **Αχλωρυδρία /Ατροφική γαστρίτιδα:** Η ατροφική γαστρίτιδα εμφανίζεται στο 10%-30% των ηλικιωμένων και χαρακτηρίζεται από μειωμένη παραγωγή υδροχλωρικού οξέος ως αποτέλεσμα είτε της γήρανσης του οργανισμού είτε κατάχρησης φαρμάκων που προκαλούν ατροφία του γαστρικού βλεννογόνου (αναστολείς αντλίας πρωτονίων). Τα χαμηλά επίπεδα υδροχλωρικού οξέος αφενός μεν ανεπαρκούν στο να απελευθερώσουν την B12 από τις πρωτεΐνες της διατροφής, αφετέρου προκαλούν υπερανάπτυξη των βακτηρίων της εντερικής χλωρίδας, τα οποία με την σειρά τους προσλαμβάνουν αυξημένες ποσότητες B12 για τις μεταβολικές τους ανάγκες.
- **Κακοήθης αναιμία του Biermer.** Αποτελεί αυτοάνοσο νόσημα, στο οποίο αυτοαντισώματα στρέφονται έναντι των τοιχωματικών κυττάρων ή/και του ενδογενούς παράγοντα, με αποτέλεσμα την διαταραχή της απορρόφησης της B12.
- **Χειρουργική εκτομή του στομάχου ή του ειλεού.** Οι χειρουργικές επεμβάσεις του στο-

μάχου, όπως οι χειρουργικές επεμβάσεις απώλειας βάρους ή η ολική ή υφολική γαστρεκτομή προκαλούν μείωση ή/και απώλεια των κυττάρων που εκκρίνουν υδροχλωρικό οξύ και ενδογενή παράγοντα <sup>(5,17,18)</sup>, με αποτέλεσμα την μείωση της ποσότητας της B12 που απελευθερώνεται και απορροφάται <sup>(19)</sup>. Η χειρουργική εκτομή του άνω τμήματος του ειλεού (εγγύς της ειλεοτυφλικής βαλβίδας) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε ανεπάρκεια της B12 λόγω αδυναμίας απορρόφησής της. Άτομα που υποβάλλονται σε αυτές τις χειρουργικές επεμβάσεις πρέπει να παρακολουθούνται προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά για αρκετές ανεπάρκειες θρεπτικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένης της ανεπάρκειας της βιταμίνης B12 <sup>(20)</sup>.

- **Νοσήματα στα οποία διαταράσσεται η απορρόφηση της B12 από τον εντερικό αυλό.** Νοσήματα στα οποία διαταράσσεται η φυσιολογική απορροφητική λειτουργία του εντερικού βλεννογόνου, όπως η νόσος του Crohn και η κοιλιοκάκη, συνοδεύονται από διαταραχή της απορρόφησης της B12 <sup>(22)</sup>.

## 3. Φαρμακευτική αγωγή

Μια μεγάλη γκάμα φαρμάκων προκαλεί ανεπάρκεια B12 με πολλαπλούς μηχανισμούς (**Πίνακας 11.3**).

## Κλινική εικόνα

Η ανεπάρκεια της B12 εκδηλώνεται κλινικά με αδυναμία, καταβολή, εύκολη κόπωση, δυσκοιλιότητα, απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους και μεγαλοβλαστική αναιμία <sup>(1,3,13)</sup>. Η μεγαλοβλαστική αναιμία αποτελεί την χαρακτηριστική κλινική εκδήλωση της ανεπάρκειας B12. Παθοφυσιολογικά προκαλείται λόγω μειωμένης δραστηριότητας της συνθάσης της μεθειονίνης. Η μείωση της δραστηριότητας της συνθάσης της μεθειονίνης, εμποδίζει την αναγέννηση του τετραϋδροφολικού (THF), παγιδεύοντάς το σε μια μορφή που δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί, με αποτέλεσμα να μην είναι διαθέσιμο στην σύνθεση DNA. Η διαταραχή της σύνθεσης του DNA επηρεάζει τα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα του μυελού των οστών νωρίτερα από τα άλλα κύτταρα του οργανισμού, με αποτέλεσμα την παραγωγή μεγάλων, ανώριμων, φτωχών σε αιμοσφαιρίνη αιμοσφαιρίων (μεγαλοβλαστική αναιμία).

Εκτός των κλινικών εκδηλώσεων από την προσβολή του αιμοποιητικού συστήματος, η ανεπάρκεια της B12 μπορεί να προσβάλλει και το νευρικό σύστημα. Η προσβολή του νευρικού συστήματος συμβαίνει στο 25% των ασθενών με ανεπάρκεια B12 και μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της ανεπάρκειας. Κλινικά εκδηλώνεται με αιμωδίες και μυρμήγκιασμα στα άνω και κάτω άκρα

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ Β12		
Κατηγορία φαρμάκου	Μηχανισμός πρόκλησης ανεπάρκειας Β12	Σύσταση
<b>Αναστολείς αντλίας πρωτονίων</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Μείωση του υδροχλωρικού οξέος του στομάχου <sup>(23-25)</sup></li> <li>Υπερανάπτυξη βακτηρίων εντερικής χλωρίδας</li> </ol>	Συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων Β12 σε παρατεταμένη χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων <sup>(26)</sup> .
<b>H2-ανταγωνιστές</b>	Μείωση του υδροχλωρικού οξέος του στομάχου	Συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων Β12 σε συνεχόμενη λήψη H2- ανταγωνιστών που υπερβαίνει τα 2 χρόνια <sup>(27)</sup> .
<b>Μετορμίνη</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Υπερανάπτυξη βακτηρίων εντερικής χλωρίδας, τα οποία καταναλώνουν την Β12 της διατροφής.</li> <li>Διαταραχή εντερικής κινητικότητας.</li> <li>Μεταβολές στην ασβέστιο-εξαρτώμενη ενδοκύτωση του συμπλέγματος ενδογενής παράγων-Β12 από τα επιθηλιακά κύτταρα του ειλεού <sup>(28-30,54)</sup>.</li> <li>Αλληλεπίδραση με σύμπλεγμα Ενδογενής παράγων-Β12 <sup>(54)</sup>.</li> <li>Αναστολή έκκρισης ενδογενούς παράγοντα <sup>(54)</sup>.</li> </ol>	<p>Η προκαλούμενη από την μετορμίνη ανεπάρκεια της Β12 φαίνεται να εμφανίζεται μετά από παρατεταμένη λήψη <sup>(31)</sup>. Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας συστήνεται η περιοδική μέτρηση των επιπέδων της Β12 στα άτομα που αντιμετωπίζονται με μετορμίνη, ειδικά σε ασθενείς με αναιμία ή περιφερική νευροπάθεια.</p> <p>Ορισμένοι ερευνητές πιστεύουν ότι η αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου ενδέχεται να αναστρέφει την δυσαπορρόφηση της Β12 που προκαλεί η μετορμίνη <sup>(30)</sup>. Ο μηχανισμός με τον οποίο το ασβέστιο ενδέχεται να αναστρέφει την δυσαπορρόφηση της Β12, περιλαμβάνει την βελτίωση της ασβέστιο-εξαρτώμενης ενδοκύτωσης του συμπλέγματος ενδογενής παράγων-Β12 από τα επιθηλιακά κύτταρα του ειλεού <sup>(30)</sup>.</p>

Πίνακας 11.3: Κατηγορίες φαρμάκων και αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί πρόκλησης ανεπάρκειας Β12.

<sup>(5,14)</sup>, δυσκολία διατήρησης της ισορροπίας, κατάθλιψη, σύγχυση, διαταραχή μνήμης, στοματοδυνία ή/και γλωσσοδυνία <sup>(15)</sup>. Η νευρική προσβολή είναι προϊούσα και μη αναστρέψιμος και ως εκ τούτου η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της ανεπάρκειας είναι πολύ σημαντική για την αποφυγή μόνιμης νευρολογικής βλάβης <sup>(6)</sup>.

Η ανεπάρκεια της Β12 κατά την βρεφική ηλικία εκδηλώνεται με διαταραχή της ανάπτυξης, κινητικές διαταραχές και μεγαλοβλαστική αναιμία <sup>(16)</sup>.

## Αξιολόγηση του status της Βιταμίνης Β12

Το status της βιταμίνης Β12 στον οργανισμό καθορίζεται με την μέτρηση των επιπέδων της βιταμίνης στον ορό. Επίπεδα Β12 ορού κάτω από 170-250 pg/mL στους ενήλικες <sup>(5)</sup> υποδεικνύουν ανεπάρκεια βιταμίνης Β12. Ωστόσο, διατυπώνονται αρκετές ενστάσεις σχετικά με το κατά πόσο αυτά τα επίπεδα Β12 του ορού αντανακλούν στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση της Β12 <sup>(6)</sup>.

Ένας άλλος δείκτης του status της βιταμίνης Β12 είναι τα επίπεδα της ολικής ομοκυστεΐνης ορού. Αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στον ορό (τιμές >13 μmol/L) <sup>(9)</sup> μπορεί επίσης να υποδηλώνουν ανεπάρκεια βιταμίνης Β12, καθώς επί ανεπάρκειας μειώνεται η μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη. Ο δείκτης αυτός έχει μικρή ειδικότητα, καθώς επηρεάζεται από άλλους παράγοντες, όπως τα επίπεδα βιταμίνης Β6 ή φολικού οξέος του οργανισμού <sup>(5)</sup>.

Ένας πιο αξιόπιστος δείκτης ενδοκυττάρια status της Β12 είναι τα επίπεδα μεθυλομαλονικού οξέος. Αυξημένα επίπεδα (>0,4 μmol/L) υποδηλώνουν ανεπάρκεια της Β12 <sup>(5-7,9)</sup>.

## Θεραπεία

Αν και στα κλασικά συγγράμματα η ανεπάρκεια της Β12 αντιμετωπίζεται με παρεντερική (ΙΜ) αναπλήρωση της βιταμίνης, την τελευταία εικοσαετία πληθώρα κλινικών

μελετών καταδεικνύουν την αποτελεσματική διόρθωση της ανεπάρκειας και με από του στόματος χορήγηση <sup>(32)</sup>.

Ο μηχανισμός της από του στόματος αναπλήρωσης της B12 στηρίζεται στο γεγονός ότι ένα 3% της συνολικής από του στόματος προσλαμβανόμενης δόσης απορροφάται μέσω παθητικής διάχυσης από τα επιθηλιακά κύτταρα του ειλεού, χωρίς να απαιτείται όλος ο μηχανισμός απορρόφησης της B12, ο οποίος απαιτεί την ύπαρξη πρωτεασών, υδροκλωρικού οξέος και ενδογενούς παράγοντα. Έτσι, λοιπόν, σε χορήγηση από του στόματος υψηλής δόσης B12, το 3% αυτής θα απορροφηθεί εκ των ουκ άνευ (σ.σ.: τα 1.000 µg B12 ισοδυναμούν με 40.000% της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης).

Έχουν προταθεί δύο δοσολογικά σχήματα για την από του στόματος αποκατάσταση της ανεπάρκειας της B12 <sup>(32,33)</sup> σε άτομα στα οποία η ανεπάρκεια οφείλεται σε χρόνιους παράγοντες (π.χ. ατροφική γαστρίτιδα, άτομα που έχουν υποβληθεί σε γαστρεκτομή).

Τα σχήματα αυτά (κλασικό και εναλλακτικό) περιγράφονται στους **πίνακες 11.4** και **11.5**, αντίστοιχα.

Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι σε πολλές χώρες παγκοσμίως η παρεντερική αναπλήρωση της B12 επί ανεπάρκειας παραμένει ως πρώτη επιλογή, παρά το γεγονός της επιτυχούς από του στόματος διόρθωσης της ανεπάρκειας <sup>(32)</sup>.

Οι αυστηρά χορτοφάγοι (Vegans) στερούνται οιασδήποτε διατροφικής πρόσληψης και ως εκ τούτου πρέπει να λαμβάνουν καθημερινά 100-1.000 µg B12, στα πλαίσια πρόληψης εμφάνισης διατροφικής ανεπάρκειας.

## Βιταμίνη B12 στην κλινική πράξη

### Αντιμετώπιση υπερομοκυστεϊναιμίας

Η χορήγηση βιταμίνης B12 (0,4-1 mg ημερησίως), σε συνδυασμό με βιταμίνη B6 (40-50 mg ημερησίως) και φυλλικό οξύ (0,8-2,5 mg ημερησίως), προκαλεί μείωση των επιπέδων ομοκυστεϊνης του πλάσματος σε ασθενείς με υπερομοκυστεϊναιμία. Η μείωση αυτή πάντως δεν σχετίζεται με μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου <sup>(34-37)</sup>, αλλά με στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Αξίζει όμως να επισημανθεί ότι η μείωση αυτή του κινδύνου αποδίδεται στο φολικό οξύ και είναι μεγαλύτερη σε άτομα με οριακά επίπεδα φολικού ορού.

### Άνοια/Νόσος Alzheimer

Ο ρόλος της συμπληρωματικής χορήγησης B12 στην βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους με άνοια αποτέλεσε αντικείμενο ευρέων μελετών <sup>(38)</sup>. Ο πιθανολογούμενος μηχανισμός της συσχέτισης του ρόλου της B12 στην βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας βασίστηκε σε μελέτες παρατήρησης, στις οποίες ανευ-

#### ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΧΗΜΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ B12 (ΚΛΑΣΣΙΚΟ ΣΧΗΜΑ)

Αρχική δόση	Δόση Συντήρησης
2.000 µg B12 καθημερινά για ένα μήνα	1.000 µg B12 καθημερινά

Πίνακας 11.4: Κλασικό δοσολογικό σχήμα από του στόματος αποκατάστασης της ανεπάρκειας της B12.

#### ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΟ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΧΗΜΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ B12

1ος Μήνας	2ος Μήνας	3ος Μήνας	Εν συνεχεία και εφ' όρου ζωής
2.000 µg B12 καθημερινά	1.000 µg B12 καθημερινά	1.000 µg B12, 1 φορά την εβδομάδα	1.000 µg B12 1 φορά μηνιαίως ως συντήρηση

Πίνακας 11.5: Εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα από του στόματος αποκατάστασης της ανεπάρκειας της B12.

ρέθη θετική συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων ομοκυστεΐνης με άνοια και Νόσο Alzheimer<sup>(38,39)</sup>. Παρά το γεγονός αυτό και παρά την μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης που επιτυγχάνεται με την χορήγηση B12, δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους με άνοια που έλαβαν συμπληρωματικά βιταμίνη B12<sup>(40-42)</sup>.

## Κατάθλιψη

Αρκετές μελέτες καταδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ της ανεπάρκειας της βιταμίνης B12 και της εμφάνισης και βαρύτητας της κατάθλιψης. Πιο συγκεκριμένα, το 30% των ασθενών που νοσηλεύονται με κατάθλιψη εμφανίζουν ανεπάρκεια B12<sup>(45)</sup>. Σε μια συγχρονική μελέτη 700 γυναικών άνω των 65 ετών με αναπηρία, η πιθανότητα εμφάνισης κλινικής κατάθλιψης ήταν διπλάσια σε γυναίκες με ανεπάρκεια B12, εν συγκρίσει με γυναίκες με φυσιολογικά επίπεδα B12<sup>(46)</sup>. Τέλος, σε μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη σε 3.884 ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες με καταθλιπτικές διαταραχές, οι συμμετέχοντες με ανεπάρκεια βιταμίνης B12 ήταν σχεδόν 70% πιο πιθανό να παρουσιάσουν κλινική κατάθλιψη, εν συγκρίσει με συμμετέχοντες με φυσιολογικά επίπεδα B12<sup>(47)</sup>. Ο προτεινόμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι η διαταραχή στην μεθυλίωση των νευροδιαβιβαστών στο ΚΝΣ λόγω μείωσης των επιπέδων της S-αδενουσυλομεθειονίνης (SAMe)<sup>(48,49)</sup>. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι σε αρκετές μελέτες η συμπληρωματική χορήγηση SAMe συνοδεύεται από βελτίωση της συμπτωματολογίας της κατάθλιψης<sup>(50-53)</sup>. Ένας δεύτερος προτεινόμενος μηχανισμός μεταξύ ανεπάρκειας B12 και κατάθλιψης είναι μέσω της υπερομοκυστεϊναιμίας. Πιο συγκεκριμένα, η υπερομοκυστεϊναιμία έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση καταθλιπτικής σημειολογίας στους ηλικιωμένους<sup>(55)</sup>. Εντούτοις, σε μια πρόσφατη συγχρονική μελέτη, η μείωση επίπτωσης της κατάθλιψης σχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων B12 πλάσματος και όχι με μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης<sup>(56)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Βιταμίνης B12

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σπάνιες είναι οι αναφορές αντιδράσεων υπερευαίσθησας (κυρίως κνιδωτικού τύπου αντιδράσεις) σε παρεντερική χορήγηση βιταμίνης B12. Έχει περιγραφεί, επίσης, η έκθυση ακμοειδούς εξανθήματος μετά από υψηλές από του στόματος και παρεντερικές δόσεις κοβαλαμίνης<sup>(59-64)</sup> και μια περίπτωση ροδόχρου ακμής μετά από του στόματος λήψη συνδυασμού βιταμινών A (10.000 IU), B6 (100 mg) και B12 (100 μg)<sup>(44)</sup>.

### Βιταμίνη B12 και ακμή

Η έκθυση ακμοειδούς εξανθήματος αποτελεί μια εκ των

συνθετέρων ανεπιθύμητων ενεργειών της βιταμίνης B12, με τις πρώτες αναφορές να χρονολογούνται από τα μέσα της δεκαετίας του '60<sup>(59)</sup>. Σε πάσχοντες από ακμή παρουσιάζεται μείωση της βιοσύνθεσης B12 από το προπιονοβακτηρίδιο της ακμής (Propionibacterium acnes), η οποία οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή πορφυρινών και έντονη φλεγμονώδη απόκριση. Με βάση την παρατήρηση αυτή διατυπώθηκε η θεωρία ότι εξωγενής χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης B12 σε ορισμένα άτομα δύναται να επηρεάσει μέσω μεταγραφικών αλλαγών το βιοσυνθετικό μονοπάτι της B12 στο προπιονοβακτηρίδιο της ακμής. Η μείωση της σύνθεσης της B12 από το προπιονοβακτηρίδιο οδηγεί με την σειρά της σε αυξημένη παραγωγή πορφυρινών και έντονη φλεγμονώδη απόκριση<sup>(65)</sup> (**Εικόνα 11.7**).

### Αντενδείξεις

Δεν έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία.

### Προφυλάξεις

Δεν έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης B12 στην κύηση είναι 2,6 μg και στην γαλουχία είναι 2,8 μg. Συνιστάται η αποφυγή δόσεων μεγαλύτερων από 12 μg στην κύηση και στην γαλουχία, εκτός εάν συσταθεί διαφορετικά από τον θεράποντα ιατρό.

### Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)

Δεν έχει καθοριστεί ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης για την βιταμίνη B12 από την EFSA<sup>(44)</sup>, καθώς από την βιβλιογραφία δεν υπάρχουν μελέτες, οι οποίες να βοηθούν στον καθορισμό NOAEL (no-observed-adverse-effect level) και LOAEL (lowest-observed-adverse-effect level).

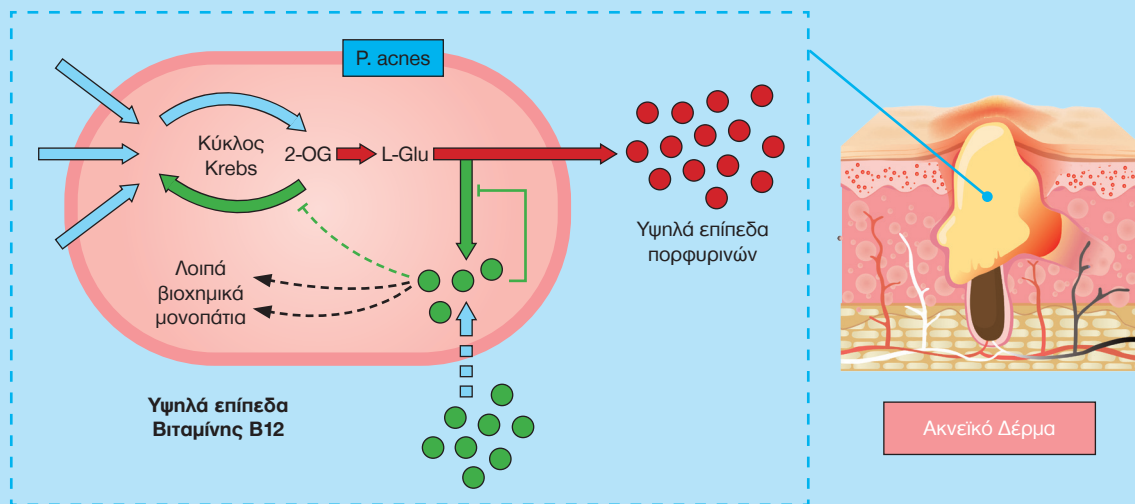
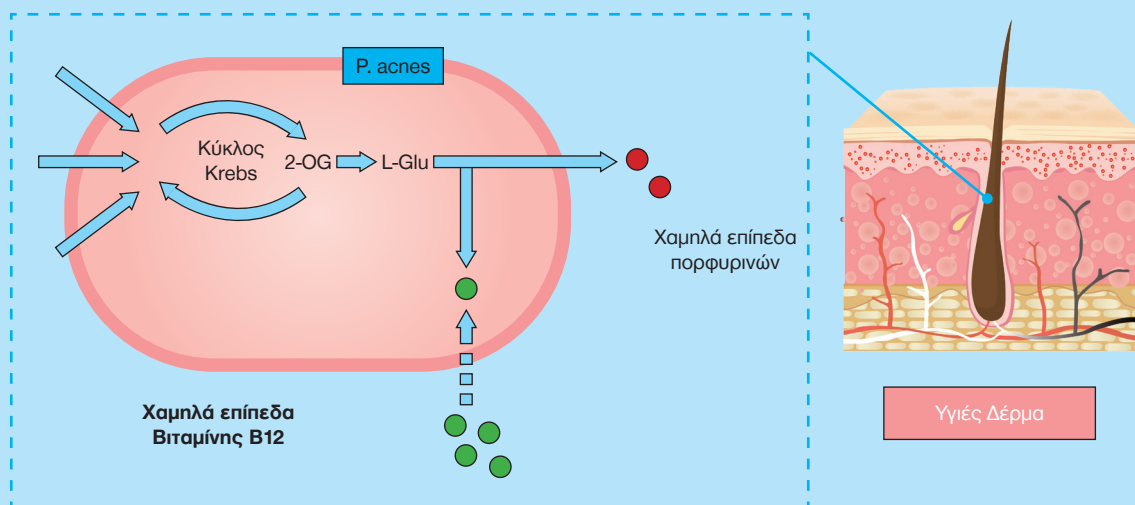
Η απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών ακόμη και σε μακροχρόνια υψηλή πρόσληψη κοβαλαμίνης από του στόματος οφείλεται πιθανώς στο περιορισμένο ποσοστό της βιταμίνης που απορροφάται και εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία.

### Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις της βιταμίνης B12 με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον **πίνακα 11.6**.



### ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΚΜΕΟΕΙΔΟΥΣ ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΧΟΡΗΓΗΣΗ Β12



**Εικόνα 11.7: Προτεινόμενος παθογενετικός μηχανισμός ακμαιοειδούς εξανθήματος σε χορήγηση Β12.** Σε υγιές δέρμα και όταν το επίπεδο της βιταμίνης Β12 του ξενιστή είναι φυσιολογικό, η βιοσυνθετική οδός της βιταμίνης Β12 στο *P. acnes* λειτουργεί φυσιολογικά, με αποτέλεσμα οι παραγόμενες πορφυρίνες να παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα. Όταν το επίπεδο της βιταμίνης Β12 του ξενιστή αυξηθεί, σηματοδοτεί μεταγραφικές αλλαγές στο *P. acnes*. Οι αλλαγές αυτές συνίστανται σε αύξηση των επιπέδων του 2-οξογλουταρικού και του L-γλουταμινικού και καταστολή της βιοσύνθεσης της βιταμίνης Β12 στο *P. acnes*. Αποτέλεσμα αυτών είναι η εκτροπή του μεταβολισμού του L-γλουταμινικού προς τη βιοσύνθεση των πορφυρινών. Η αύξηση των παραγόμενων πορφυρινών στο τριχοθυλάκιο προκαλούν φλεγμονώδη απόκριση, οδηγώντας στην ανάπτυξη ακμής σε ένα υποσύνολο ασθενών που λαμβάνουν Β12.

**2-OG:** 2-οξογλουταρικό, **L-Glu:** L-γλουταμινικό, **TCA Cycle:** Κύκλος Krebs.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Β12	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
<b>Αναστολείς αντλίας πρωτονίων</b>	Μείωση της απορρόφησης της Β12.
<b>H2-ανταγωνιστές</b>	
<b>Μετοφορμίνη</b>	
<b>Κολχικίνη</b>	
<b>Χολεστυραμίνη</b>	Μείωση της εντεροπατικής κυκλοφορίας Β12.
<b>Κολεστιπόλη</b>	
<b>Τετρακυκλίνες</b>	Η Β12 αλληλεπιδρά με τις τετρακυκλίνες εμποδίζοντας την απορρόφηση τους. Για τον λόγο αυτό πρέπει να λαμβάνονται σε διαφορετικές ώρες της ημέρας.
<b>Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα</b>	
<b>Ασβέστιο</b>	Αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου ενδέχεται να αναστρέφει την δυσαπορρόφηση της Β12 που προκαλεί η μετοφορμίνη.
<b>Βιταμίνη Β6</b>	Η χορήγηση βιταμίνης Β12 σε συνδυασμό με βιταμίνη Β6 και φυλλικό οξύ προκαλεί μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης του πλάσματος σε ασθενείς με υπερομοκυστεϊναιμία.
<b>Φυλλικό οξύ</b>	

Πίνακας 11.6: Αλληλεπιδράσεις Βιταμίνης Β12.

**Βιβλιογραφία**

- Herbert V. Vitamin B12 in Present Knowledge in Nutrition. 17th ed. Washington, DC: International Life Sciences Institute Press, 1996.
- Herbert V, Das K. Vitamin B12 in Modern Nutrition in Health and Disease. 8th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1994.
- Combs G. Vitamin B12 in The Vitamins. New York: Academic Press, Inc., 1992.
- Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Sem Hematol* 1999;36:35-46.
- Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press, 1998.
- Clarke R. B-vitamins and prevention of dementia. *Proc Nutr Soc* 2008;67:75-81.
- Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. *Clin Chem* 2000;46:1277-83.
- Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008;112:2214-21.
- Andrès E, Federici L, Affenberger S, Vidal-Alaball J, Loukili NH, Zimmer J, et al. B12 deficiency: a look beyond pernicious anemia. *J Fam Pract* 2007;56:537-42.
- U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2011. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 24. Nutrient Data Laboratory Home Page, <http://www.ars.usda.gov/ba/bh-nrc/ndl>.
- Subar AF, Krebs-Smith SM, Cook A, Kahle LL. Dietary sources of nutrients among US adults, 1989 to 1991. *J Am Diet Assoc* 1998;98:537-47 [PubMed abstract].
- Tucker KL, Rich S, Rosenberg I, Jacques P, Dallal G, Wilson WF, et al. Plasma vitamin B12 concentrations relate to intake source in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr* 2000;71:514-22.
- Bernard MA, Nakonezny PA, Kashner TM. The effect of vitamin B12 deficiency on older veterans and its relationship to health. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1199-206.
- Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TF, Lindenbaum J. Neurological aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991;70:229-44.
- Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. *Nutr Rev* 1996;54:382-90.
- Monsen ALB, Ueland PM. Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescent. *Am J Clin Nutr* 2003;78:7-21
- Sumner AE, Chin MM, Abraham JL, Gerry GT, Allen RH, Stabler SP. Elevated methylmalonic acid and total homocysteine levels show high prevalence of vitamin B12 deficiency after gastric surgery. *Ann Intern Med* 1996;124:469-76.
- Brolin RE, Gorman JH, Gorman RC, Petschenik A J, Bradley L J, Kenler H A, et al. Are vitamin B12 and folate deficiency clinically important after roux-en-Y gastric bypass? *J Gastrointest Surg* 1998;2:436-42.
- Doscherholmen A, Swaim WR. Im-

- paired assimilation of egg Co 57 vitamin B 12 in patients with hypochlorhydria and achlorhydria and after gastric resection. *Gastroenterology* 1973;64:913-9.
20. Commonwealth of Massachusetts, Betsy Lehman Center for Patient Safety and Medical Error Reduction. Expert Panel on Weight Loss Surgery, Executive Report, 2007.
  21. Suter PM, Golner BB, Goldin BR, Morrow FD, Russel RM. Reversal of protein-bound vitamin B12 malabsorption with antibiotics in atrophic gastritis. *Gastroenterology* 1991;101:1039-45.
  22. Carmel R. Malabsorption of food cobalamin. *Baillieres Clin Haematol* 1995;8:639-55.
  23. Bradford GS and Taylor CT. Omeprazole and vitamin B12 deficiency. *Ann Pharmacother* 1999;33:641-3.
  24. Kasper H. Vitamin absorption in the elderly. *Int J Vitam Nutr Res* 1999;69:169-72.
  25. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:29-33.
  26. Natural Medicines Comprehensive Database . Vitamin B12.
  27. Force RW, Nahata MC. Effect of histamine H2-receptor antagonists on vitamin B12 absorption. *Ann Pharmacother* 1992;26:1283-6.
  28. Liu KW, Dai LK, Jean W. Metformin-related vitamin B12 deficiency. *Age Ageing* 2006;35:200-1.
  29. Buvat DR. Use of metformin is a cause of vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2004;69:264.
  30. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke K, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses the B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000;23:1227-31.
  31. de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffélé MG, van der Kolk J, Bets D, Verburg J, Donker AJ, Stehouwer CD. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo-controlled trial. *BMJ*. 2010 May 20;340:c2181.
  32. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD004655
  33. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, McCaddon A, Hood K, Papaioannou A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 2006;23:279-85
  34. Ebbing M, Bona KH, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE, Rasmussen K, et al. Combined analyses and extended follow-up of two randomized controlled homocysteine-lowering B-vitamin trials. *J Intern Med* 2010;268:367-82.
  35. Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, McQueen M, Lonn E. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke* 2009;40:1365-72.
  36. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:2027-36.
  37. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-75.
  38. Schulz RJ. Homocysteine as a biomarker for cognitive dysfunction in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:718-23.
  39. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-83.
  40. Balk EM, Raman G, Tatsioni A, Chung M, Lau J, Rosenberg IH. Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007 Jan;167:21-30
  41. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD004326
  42. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of health elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD004514.
  43. Scientific Committee on Food and Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies.2006. Tolerable Upper Intake Levels for vitamins and minerals. European Food Safety Authority, Parma, Italy. Available at: [www.efsa.eu](http://www.efsa.eu).
  44. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Cobalamin. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA Journal* 2015;13(7):4150
  45. Hutto BR. Folate and cobalamin in psychiatric illness. *Compr Psychiatry*. 1997;38(6):305-314.
  46. Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L, Fried LP, Allen RH, Stabler SP. Vitamin B(12) deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):715-721
  47. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MM. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *Am J Psychiatry*. 2002;159(12):2099-2101.
  48. Mischoulon D, Fava M. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of depression: a review of the evidence. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(5):1158S-1161S.
  49. Fernandez-Roig S, Lai SC, Murphy MM, Fernandez-Ballart J, Quadros EV. Vitamin B12 deficiency in the brain leads to DNA hypomethylation in the TCbIR/CD320 knockout mouse. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;9:41.
  50. Bressa GM. S-adenosyl-L-methionine (SAME) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1994;154:7-14.
  51. Bell KM, Plon L, Bunney WE, Jr., Potkin SG. S-adenosylmethionine treatment of depression: a controlled clinical trial. *Am J Psychiatry*. 1988;145(9):1110-1114.
  52. Delle Chiaie R, Pancheri P, Scapicchio P. Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulfonate (SAME) in the treatment of major depression: comparison with imipramine in 2 multicenter studies. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(5):1172S-1176S.
  53. Williams AL, Girard C, Jui D, Sabina A, Katz DL. S-adenosylmethionine (SAME) as treatment for depression: a systematic review. *Clin Invest Med*. 2005;28(3):132-139.
  54. The Journal of the British Geriatrics Society. May 2011 Volume 40 Number 3.
  55. Imeida OP, McCaul K, Hankey GJ, Norman P, Jamrozik K, Flicker L. Homocysteine and depression in later life. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(11):1286-1294.
  56. Moorthy D, Peter I, Scott TM, et al. Status of vitamins B-12 and B-6 but not of folate, homocysteine, and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism are associated with impaired cognition and depression in adults. *J Nutr*. 2012;142(8):1554-1560.
  57. Kaiser L, Allen LH. Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc* 2008;108:553-6
  58. Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr*. 1999;19:357-377.
  59. Puissant A., Vanbremeersch F., Monfort J., Lambertson J. N., A new iatrogenic dermatosis: Acne caused by vitamin B 12. *Bull. Soc. Fr. Dermatol.*

- Syphiligr. 1967;74, 813–815.
60. P. Dugois, P. Amblard, R. Imbert, B. de Bignicourt, Acne caused by vitamin B 12. Lyon Med. 1969;221, 1165.
61. O. Braun-Falco, H. Lincke, The problem of vitamin B6/B12 acne. A contribution on acnemedicamentosa (author's transl). MMW Munch. Med. Wochenschr. 1976; 118, 155–160.
62. A. Dupré, N. Albarel, J. Bonafe, B. Christol, J. Lassere, Vitamin B-12 induced acnes. Cutis 24,1979.
63. E. Sherertz, Acneiform eruption due to “megadose” vitamins B6 and B12. Cutis 1991; 48, 119–120.
64. I. Balta, P. Ozuguz, Vitamin B12-induced acneiform eruption. Cutan. Ocul. Toxicol.2014; 33, 94–95.
65. Dezhi Kang,1 Baochen Shi, Marie C. Erfe, Noah Craft, Huiying Li.Vitamin B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis.Sci Transl Med. 2015 Jun 24; 7(293): 293ra103



## 12. Χολίνη

### Εισαγωγή

Αν και με την αυστηρή έννοια του όρου η χολίνη δεν αποτελεί βιταμίνη, ταξινομείται παραδοσιακά στο σύμπλεγμα των βιταμινών Β. Αποτελεί μια λιποτρόπο ουσία (τεταρτοταγής κεκορεσμένη αμίνη), η οποία είναι ευρέως διαδεδομένη στο φυτικό και ζωικό βασίλειο.

Η χολίνη απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1862 από τον Γερμανό χημικό Adolph Strecker και παρασκευάστηκε χημικά τέσσερα χρόνια αργότερα. Σχεδόν πάντοτε ανευρίσκεται υπό μορφή λιποδιαλυτών φωσφολιπιδίων φωσφατιδυλοχολίνης και σφιγγομυελίνης.

Ο ανθρώπινος οργανισμός παράγει καθημερινά στο ήπαρ μια μικρή ποσότητα χολίνης, ως φωσφατιδυλοχολίνη. Όμως, η ποσότητα που συντίθεται ενδογενώς δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών, καθιστώντας την καθημερινή διατροφική πρόσληψη χολίνης αναγκαία <sup>(4)</sup>. Το γεγονός αυτό οδήγησε το 1998 την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής των ΗΠΑ (Institute of Medicine) να ταξινομήσει την χολίνη στα απαραίτητα διατροφικά συστατικά.

Η χολίνη και οι μεταβολίτες της (Εικόνα 12.1) εμπλέκονται σε ένα ευρύ φάσμα μεταβολικών αντιδράσεων και φυσιολογικών λειτουργιών. Ο βασικότερος ρόλος της χολίνης στον άνθρωπο είναι η σύνθεση της φωσφατιδυλοχολίνης και της σφιγγομυελίνης, οι οποίες αποτελούν βασικά δομικά συστατικά των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών. Εκτός αυτού, η χολίνη συμμετέχει στον μεταβολισμό και την μεταφορά των λιπιδίων και αποτελεί πρόδρομο μόριο και συστατικό σημαντικών βιολογικών ενώσεων, όπως της ακετυλοχολίνης, του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF, Platelet Activating Factor) και της βεταΐνης. Μέσω αυτών των ενώσεων επηρεάζει εμμέσως πολυάριθμες φυσιολογικές λειτουργίες. Για παράδειγμα, ως πρόδρομος ουσία της βεταΐνης συμμετέχει στην ωσμωρύθμιση και στην επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης.

### Μεταβολισμός Χολίνης

Η χολίνη στον ανθρώπινο οργανισμό προέρχεται από δύο πηγές:

- μέσω διατροφικής πρόσληψης
- και μέσω ενδογενούς (de novo) σύνθεσης.

Η ποσότητα της χολίνης που συντίθεται ενδογενώς δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού, καθιστώντας την καθημερινή διατροφική πρόσληψη χολίνης αναγκαία <sup>(4)</sup>.

Το 95% της συνολικής δεξαμενής χολίνης του οργανισμού ανευρίσκεται ως φωσφατιδυλοχολίνη, ενώ το υπόλοιπο 5% ανευρίσκεται ως χολίνη, φωσφοχολίνη, γλυκεροφωσφοχολίνη, ακετυλοχολίνη και βεταΐνη.

### Ενδογενής σύνθεση Χολίνης

Ο ανθρώπινος οργανισμός παράγει μια μικρή ποσότητα χολίνης, ως φωσφατιδυλοχολίνη. Η βιοσυνθετική οδός της de novo σύνθεσης της φωσφατιδυλοχολίνης εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ και μετέχει στην παραγωγή ενός μικρού ποσοστού της ηπατικής φωσφατιδυλοχολίνης (<25% του συνόλου της ηπατικής φωσφατιδυλοχολίνης).

Η φωσφατιδυλοχολίνη που συντίθεται de novo προέρχεται από την φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη, η οποία μεθυλιώνεται διαδοχικά (τριπλή μεθυλίωση) με την επίδραση του ενζύμου φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη-N-μεθυλοτρανσφεράση (phosphatidyl-ethanolamine N methyltransferase/PEMT). Ως δότης μεθυλομάδων χρησιμοποιείται η S-αδενοσυλομεθειονίνη (SAMe) (Εικόνα 12.2).

### Εξωγενής πρόσληψη, απορρόφηση και ιστική κατανομή Χολίνης

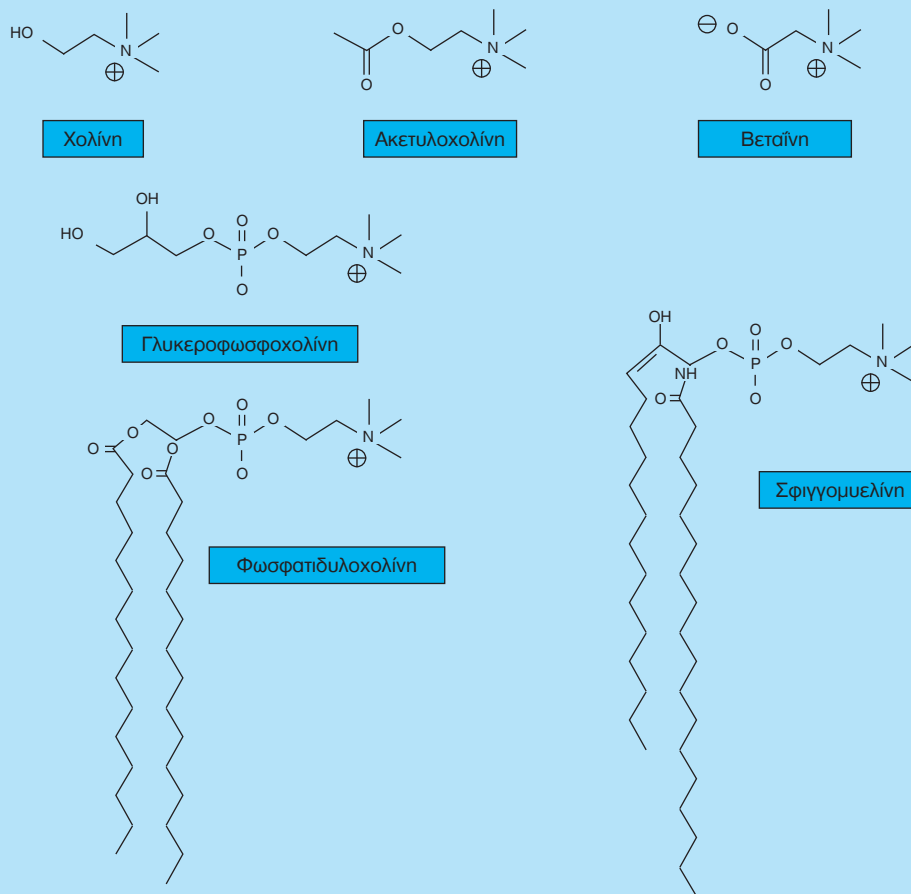
Η χολίνη στις τροφές ανευρίσκεται υπό μορφή:

1. Λιποδιαλυτών φωσφολιπιδίων φωσφατιδυλοχολίνης και σφιγγομυελίνης.
2. Υδατοδιαλυτών ενώσεων φωσφοχολίνης και γλυκεροφωσφοχολίνης.
3. Ελεύθερης χολίνης <sup>(1)</sup>.

Με την δράση των παγκρεατικών ενζύμων οι μισές περίπου λιποδιαλυτές μορφές και ορισμένες υδατοδιαλυτές απελευθερώνουν χολίνη <sup>(6)</sup>. Η ελεύθερη χολίνη και οι υδατοδιαλυτές της μορφές (φωσφοχολίνη και γλυκεροφωσφοχολίνη) απορροφώνται από το λεπτό έντερο, εισέρχονται στην εντεροπατική κυκλοφορία και αποθηκεύονται στο ήπαρ. Οι λιποδιαλυτές μορφές της χολίνης (φωσφατιδυλοχολίνη και σφιγγομυελίνη) απορροφώνται εξ ολοκλήρου μέσω των κυλομικρών, εισέρχονται στην λεμφική κυκλοφορία και διανέμονται σε όλους τους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου και του πλάκουντα <sup>(1-6)</sup>.

Η απορρόφηση της χολίνης από τα εντεροκύτταρα και η πρόσληψή της από τους περιφερικούς ιστούς γίνεται μέσω μεταφορέων, που υπάγονται στην ομάδα μεταφορέων των οργανικών κατιόντων. Οι μεταφορείς που έχουν περιγραφεί έως σήμερα είναι ο CHT (High-affinity choline transporter) που εκφράζεται στους χολινεργικούς νευρώνες, οι CTL (Choline transporter-like

## ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΧΟΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΩΝ



Εικόνα 12.1: Χημική δομή Χολίνης και Μεταβολιτών.

proteins) που εκφράζονται στο σύνολο των ιστών, ο OCT1 (Organic cation transporter 1) που εκφράζεται στο ήπαρ, ο OCT2 (Organic cation transporter 2) που εκφράζεται στους νεφρούς και ο OCT3 (Organic cation transporter 3) που εκφράζεται στο ήπαρ, τον πλακούντα, τους νεφρούς και την καρδιά.

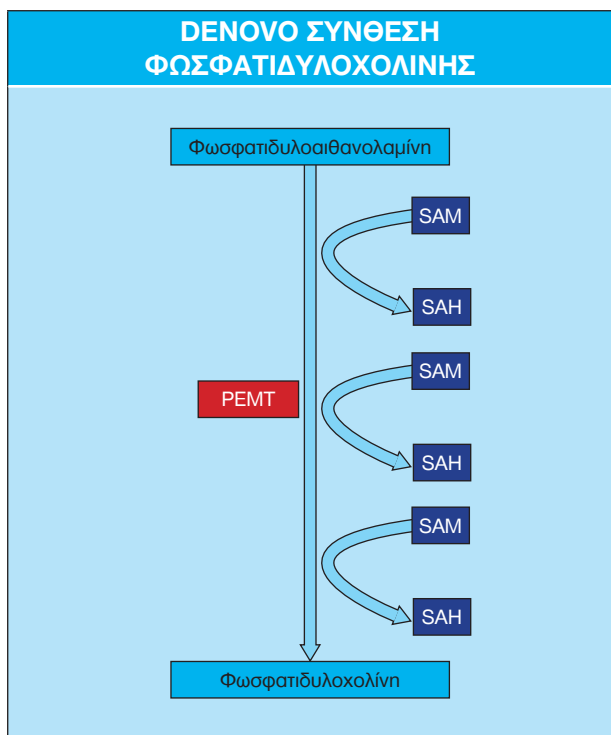
Αν και ο κύριος ρόλος των μεταφορέων χολίνης είναι η πρόσληψη της χολίνης από τον εξωκυττάριο χώρο, οι μεταφορείς χολίνης μετέχουν στην είσοδο της χολίνης στα μιτοχόνδρια για την παραγωγή της βεταΐνης και στην έξοδο της χολίνης προς τον εξωκυττάριο χώρο. Με τον τρόπο αυτό ρυθμίζουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση χολίνης και εμμέσως τον μεταβολισμό της.

### Βιοσύνθεση και μεταβολισμός μορίων που συντίθενται από Χολίνη

Η πλειονότητα της χολίνης του οργανισμού χρησιμοποιείται για την βιοσύνθεση της φωσφατιδυλοχολίνης. Η

βιοσύνθεση φωσφατιδυλοχολίνης από χολίνη λαμβάνει χώρα στην κυτταροπλασματική πλευρά της μεμβράνης του ενδοπλασματικού δικτύου. Η βιοσυνθετική οδός ονομάζεται οδός κυτιδίνης διφωφοχολίνης (CDP-χολίνη) και περιλαμβάνει τρία διαδοχικά στάδια (Εικόνα 12.3):

1. Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει την μετατροπή της χολίνης σε φωσφοχολίνη με την επίδραση του ενζύμου κινάση της χολίνης (Choline kinase-CK).
2. Το δεύτερο στάδιο περιλαμβάνει την μετατροπή της φωσφοχολίνης σε κυτιδίνη διφωφοχολίνη (GDP-χολίνη) με την επίδραση του ενζύμου φωσφοχολίνη κυτιδυλοτρανσφεράση (PCT).
3. Το τρίτο στάδιο περιλαμβάνει την μετατροπή της κυτιδίνης διφωφοχολίνης (CDP-χολίνη) σε φωσφατιδυλοχολίνη με την επίδραση του ενζύμου CDP-χολίνης: 1,2-διακυλογλυκερόλη χολινοφωσφοτρανσφεράση.



**Εικόνα 12.2: Δενονο σύνθεση Φωσφατιδυλοχολίνης.** PEMT: φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη-N-μεθυλοτρανσφεράση, SAM: S-αδενοσυλομεθειονίνη, SAH: S-αδενοσυλομοκυστεΐνη.

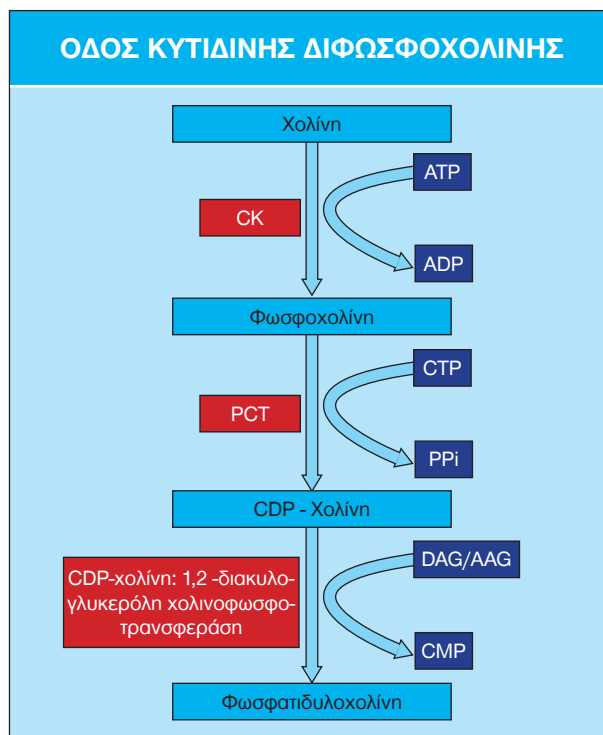
Οι κύριοι ιστοί μετατροπής της χολίνης σε φωσφατιδυλοχολίνη είναι το ήπαρ, ο εγκέφαλος, οι νεφροί και ο εντερικός βλεννογόμος. Η παραγόμενη φωσφατιδυλοχολίνη χρησιμοποιείται στον ιστό που παράγεται ή εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία και διανέμεται σε όλους τους ιστούς, όπου χρησιμοποιείται ως δομικό συστατικό των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών<sup>(1-3)</sup>. Στην σύνθεση των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών η φωσφατιδυλοχολίνη χρησιμοποιείται είτε άθικτη είτε αφού μετατραπεί σε σφιγγομυελίνη.

Ένα μέρος της φωσφατιδυλοχολίνης που παράγεται στο ήπαρ χρησιμοποιείται για την φυσιολογική απέκκριση από το ήπατοκύτταρο των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL).

Η φωσφατιδυλοχολίνη μπορεί να μετατραπεί σε χολίνη με την οδό φωσφολιπάσης, λειτουργώντας ως αποθήκη χολίνης στον οργανισμό. Η χολίνη, που δεν μετατρέπεται σε φωσφατιδυλοχολίνη, χρησιμοποιείται σε ιστούς-στόχους (χολινεργικοί νευρώνες, ήπαρ, νεφρά) ως πρόδρομο μόριο σημαντικών βιολογικών ενώσεων, όπως της ακετυλοχολίνης και της βεταΐνης.

## Απέκκριση Χολίνης

Η χολίνη (ως φωσφατιδυλοχολίνη) απεκκρίνεται από τον οργανισμό μέσω της χολής. Σχεδόν το 95% της φωσφατιδυλοχολίνης που εκκρίνεται στην χολή επα-



**Εικόνα 12.3: Οδός Κυτιδίνης Διφωσφοχολίνης.** ATP: τριφωσφορική αδενοσίνη, ADP: διφωσφορική αδενοσίνη, CMP/CDT/CTP: μονό-/δι-/τριφωσφορική κυτιδίνη, DAG: διακυλογλυκερόλη, AAG: άλκυλ-ακυλογλυκερόλη, PCT: φωσφοχολίνη κυτιδυλοτρανσφεράση, CK: κινάση της χολίνης.

varροφάται από το έντερο, με το υπόλοιπο 5% να αποβάλλεται από τον οργανισμό μέσω των κοπράνων. Από το 95% της φωσφατιδυλοχολίνης που εισέρχεται στην εντεροπατική κυκλοφορία, το 40% περίπου επιστρέφει στο ήπαρ και το υπόλοιπο 50% κατευθύνεται στους περιφερικούς ιστούς.

Η απορρόφηση και η ιστική κατανομή της χολίνης καθώς και η βιοσύνθεση και ο μεταβολισμός των μορίων που συντίθενται από την χολίνη απεικονίζονται σχηματικά στην **εικόνα 12.4**.

## Βιολογικός ρόλος Χολίνης

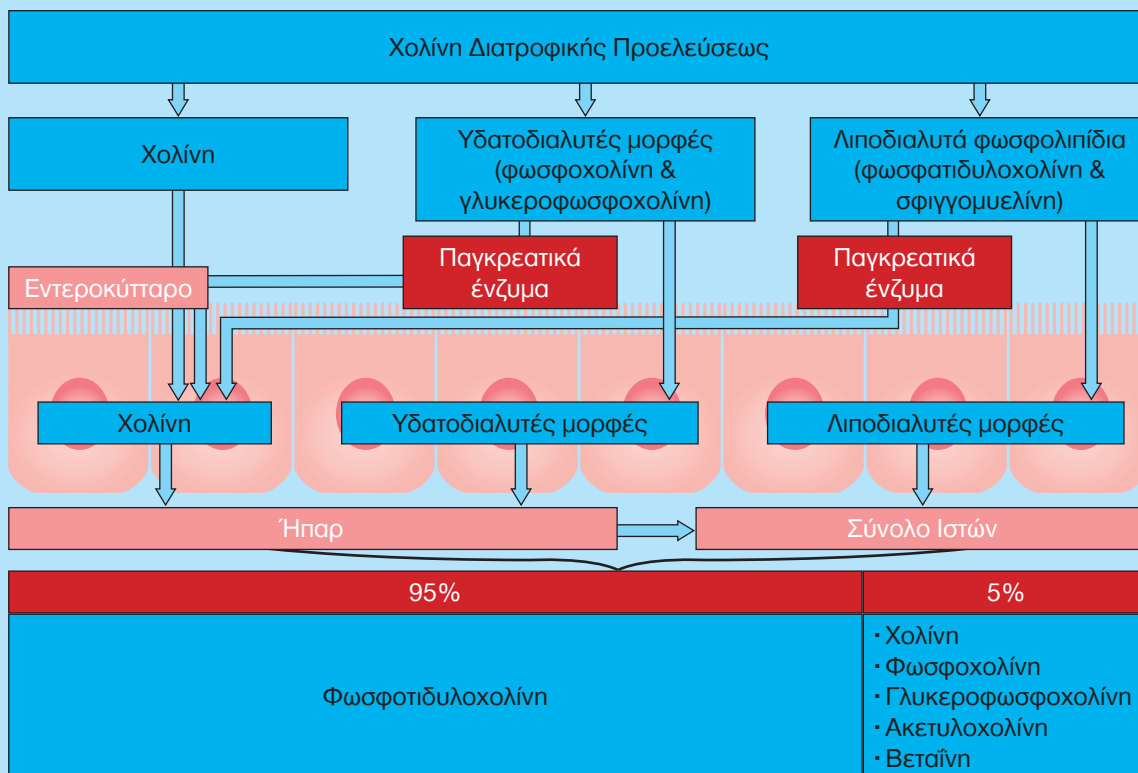
Η χολίνη και οι μεταβολίτες της συμμετέχουν σε ένα ευρύ φάσμα μεταβολικών και φυσιολογικών λειτουργιών.

### Δομική και λειτουργική ακεραιότητα των κυτταρικών μεμβρανών

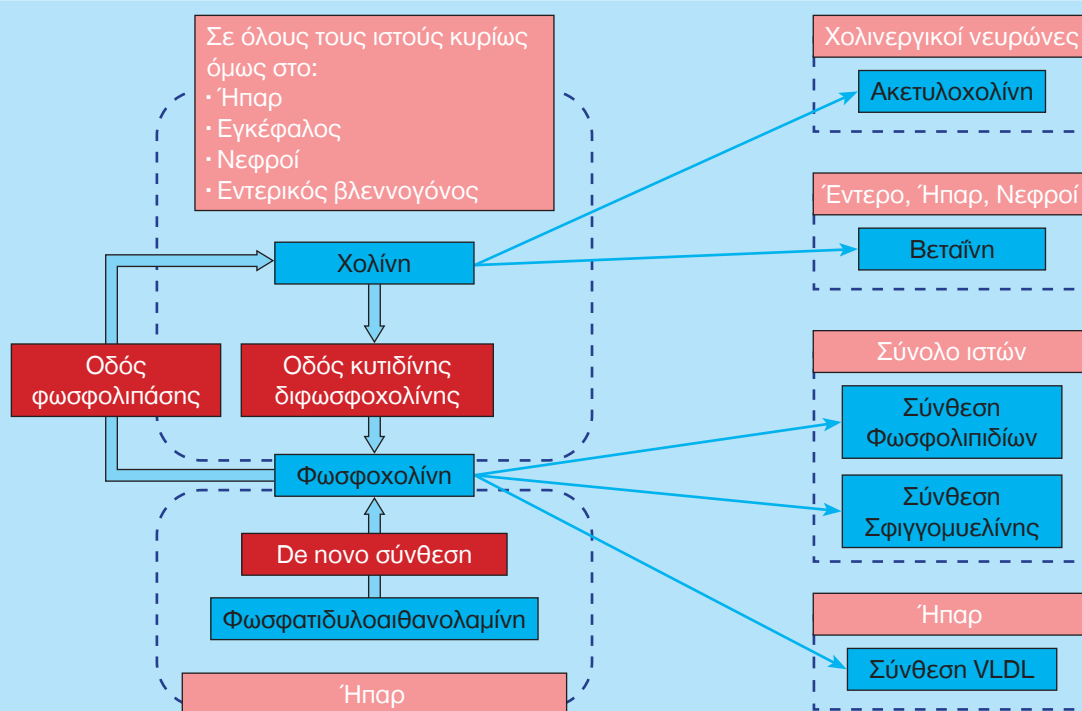
Η χολίνη αποτελεί το βασικό συστατικό της φωσφατιδυλοχολίνης και της σφιγγομυελίνης, των δύο βασικών φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών. Με τον τρόπο αυτό συμβάλλει καθοριστικά στην δομική και λειτουργική ακεραιότητα του κυττάρου και των οργανι-



### ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΙΣΤΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΧΟΛΙΝΗΣ



### ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΜΟΡΙΩΝ ΠΟΥ ΣΥΝΤΙΘΕΝΤΑΙ ΑΠΟ ΧΟΛΙΝΗ

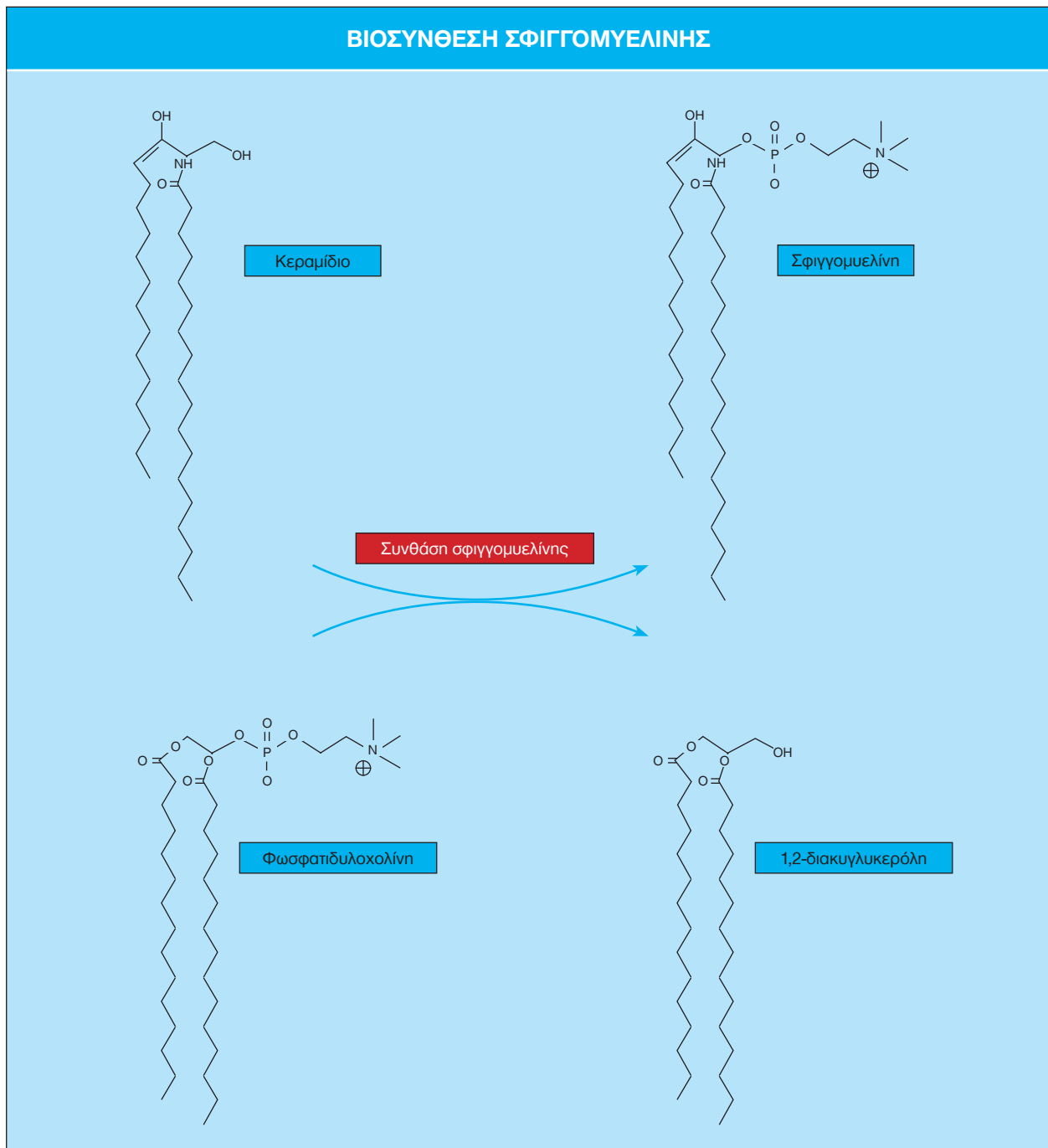


Εικόνα 12.4: Απορρόφηση και ιστική κατανομή της Χολίνης / Βιοσύνθεση και μεταβολισμός μορίων που συντίθενται από Χολίνη.

δίων του <sup>(1,2)</sup>. Η φωσφατιδυλοχολίνη αποτελεί το κύριο συστατικό των φωσφολιπιδίων σε ποσοστό >50% των κυττάρων των θηλαστικών, ενώ η σφιγγομελίνη αποτελεί βασικό φωσφολιπίδιο στο έλυτρο της μυελίνης. Η σφιγγομελίνη συντίθεται με την προσθήκη σε ένα κεραμίδιο (σφιγγοσίνη) μιας ρίζας φωσφορικής χολίνης, η οποία προέρχεται από την φωσφατιδυλοχολίνη (**Εικόνα 12.5**).

### Μετάδοση κυτταρικού σήματος

Εκτός του δομικού τους ρόλου, τόσο η φωσφατιδυλοχολίνη όσο και η σφιγγομελίνη αποτελούν πρόδρομες ενώσεις στην σύνθεση ενδοκυττάρων μορίων που εμπλέκονται στην μεταφορά του κυτταρικού σήματος, όπως η δι-ακυλογλυκερόλη (προέρχεται από την φωσφατιδυλοχολίνη) και το κεραμίδιο (προέρχεται από την σφιγγομελίνη).



**Εικόνα 12.5: Βιοσύνθεση σφιγγομελίνης.** Η σφιγγομελίνη προκύπτει από την προσθήκη σε ένα κεραμίδιο (σφιγγοσίνη) μιας ρίζας φωσφορικής χολίνης η οποία προέρχεται από την φωσφατιδυλοχολίνη. Για τον λόγο αυτό η σφιγγομελίνη και η φωσφατιδυλοχολίνη έχουν ταυτόσημες πολικές κεφαλές.

## Σύνθεση της ακετυλοχολίνης και χολινεργική νευρομεταβίβαση

Η χολίνη αποτελεί πρόδρομο μόριο για την σύνθεση της ακετυλοχολίνης, ενός σημαντικού νευροδιαβιβαστή για την μνήμη, την διάθεση, την προσοχή, την ρύθμιση της συμπεριφοράς, την επαγωγή του ύπνου REM, τον έλεγχο των μυών και άλλων σημαντικών λειτουργιών του νευρικού συστήματος<sup>(1-3)</sup>.

Η σύνθεση της ακετυλοχολίνης γίνεται μέσω ακετυλίωσης της χολίνης με την δράση της ακετυλοτρανσφεράσης της χολίνης<sup>(26)</sup> και λαμβάνει χώρα στους χολινεργικούς νευρώνες και σε μη νευρικά κύτταρα. Η ακετυλοχολίνη, που συντίθεται εκτός του νευρικού συστήματος, δρα μέσω χολινεργικών υποδοχέων σε κύτταρα-στόχους<sup>(27)</sup>.

Χολινεργικοί νευρώνες βρίσκονται στο κεντρικό, στο περιφερικό και στο αυτόνομο νευρικό σύστημα και συγκεκριμένα:

- στις προγαγγλιακές, συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές νευρικές απολήξεις,
- στις μεταγαγγλιακές παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες,
- σε μερικές μεταγαγγλιακές συμπαθητικές νευρικές ίνες (π.χ. των σιελογόνων και ιδρωτοποιών αδένων),
- στην νευρομυϊκή σύναψη,
- στον προμετωπιαίο φλοιό,
- στα βασικά γάγγλια,
- στους διάμεσους νευρώνες,
- και στον βασικό πυρήνα.

Μετά την απελευθέρωση και δράση της στην νευρική απόληξη, η ακετυλοχολίνη υδrolύεται από την ακετυλοχολινεστεράση και απενεργοποιείται. Η χολίνη που προκύπτει προσλαμβάνεται εκ νέου από την νευρωνική μεμβράνη, για να επαναχρησιμοποιηθεί για σύνθεση ακετυλοχολίνης, η οποία αποθηκεύεται στα συναπτικά κυστίδια.

## Σύνθεση VLDL λιποπρωτεϊνών

Η φωσφατιδυλοχολίνη απαιτείται για την σύνθεση των VLDL λιποπρωτεϊνών και την έκκρισή τους από το ήπαρ. Αποτελεί μάλιστα βασικό συστατικό των VLDL και κανένα άλλο φωσφολιπίδιο δεν μπορεί να την αντικαταστήσει. Καθώς η VLDL αποτελεί το κύριο όχημα μεταφοράς της τριακυλογλυκερόλης (TAG) εκτός του ήπατος,

η διαταραχή στην σύνθεση της φωσφατιδυλοχολίνης, που εμφανίζεται σε ανεπάρκεια χολίνης, προκαλεί συσσώρευση της TAG στο ήπαρ και στεάτωση (λιπώδης διήθηση)<sup>(28,29)</sup>.

## Συμμετοχή σε αντιδράσεις μεθυλίωσης

Η χολίνη οξειδώνεται στα εντερικά, ηπατικά και νεφρικά μιτοχόνδρια σε βεταΐνη, μέσω μιας μη αναστρέψιμης ενζυμικής διεργασίας δύο σταδίων. Η βεταΐνη που προκύπτει αποτελεί σημαντικό μόριο του κύκλου επαναμεθυλίωσης της ομοκυστεΐνης (**Εικόνα 12.6**).

Συγκεκριμένα, αποτελεί δότη μεθυλίων στο ένα από τα δύο μονοπάτια επαναμεθυλίωσης και τρέπεται σε N,N-διμεθυλογλυκίνη (DMG) με την δράση του ενζύμου βεταΐνη-ομοκυστεΐνη μεθυλοτρανσφεράση (Betaine Homocysteine Methyltransferase-BHMT).

Το δεύτερο μονοπάτι περιλαμβάνει την επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης μέσω του B12-εξαρτώμενου ενζύμου συνθάση της μεθειονίνης. Η ομάδα μεθυλίου που απαιτείται για την μεθυλίωση λαμβάνεται από το 5-μεθυλο-τετραϋδροφολικό οξύ, το οποίο τρέπεται σε τετραϋδροφολικό οξύ.

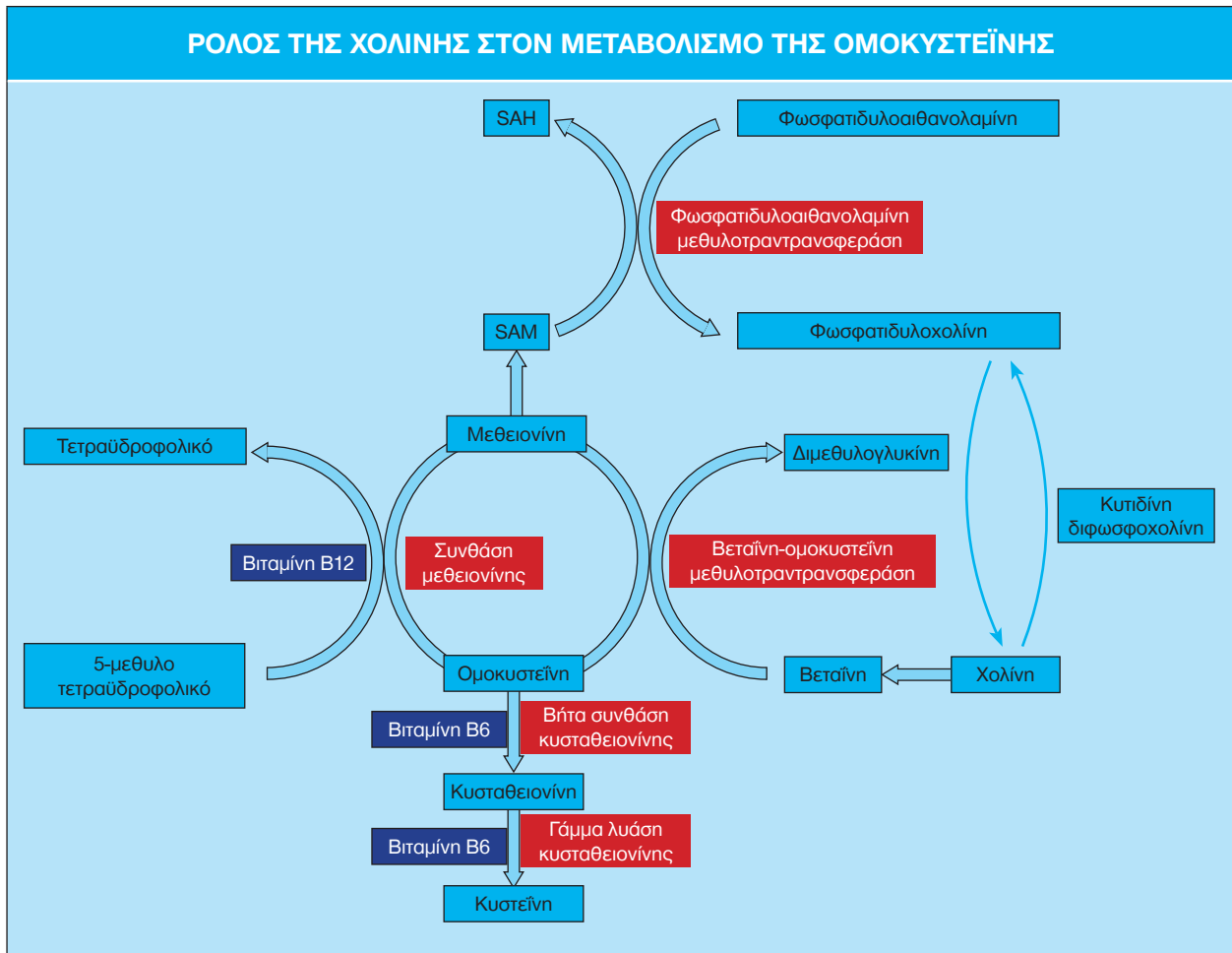
Ο ρόλος της βεταΐνης στην επαναμεθυλίωση είναι εξαιρετικά σημαντικός, καθώς καλύπτει το 60% των ομάδων μεθυλίου που απαιτούνται για την επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης<sup>(30)</sup>. Ως εκ τούτου, σε μια ανεπαρκή διαίτα σε φολικό οξύ, οι απαιτήσεις του οργανισμού σε χολίνη αυξάνουν.

## Ρύθμιση ωσμωτικής πίεσης

Εκτός από δότης μεθυλίου η βεταΐνη αποτελεί σημαντικό ωσμολύτη, υπεύθυνο για την διατήρηση της κυτταρικής ακεραιότητας έναντι του οσμωτικού στρες (ειδικά στους νεφρούς). Επί οσμωτικού στρες μειώνεται η έκφραση της BHMT, έτσι ώστε να μπορεί να δοθεί προσωρινά προτεραιότητα στην ρύθμιση της ωσμωτικής πίεσης έναντι της επαναμεθυλίωσης<sup>(33)</sup>.

## Σύνθεση του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor, PAF)

Ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων αποτελεί φωσφολιπίδιο χαμηλού μοριακού βάρους<sup>(54)</sup>. Η χημική του ονομασία (1-0-άλκυλο-2-ακετυλο-sn-γλυκερο-3-φωσφο-χολίνη) προδίδει ότι πρόκειται για ανάλογο της φωσφατιδυλοχολίνης. Παράγεται είτε de novo είτε ως αποτέλεσμα αναδιαμόρφωσης των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών και εμπλέκεται σε μια πληθώρα φυσιολογικών λειτουργιών, όπως η ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης (μέσω ενεργοποίησης του TNF-α,



Εικόνα 12.6: Ρόλος της Χολίνης στον μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης

των λευκοτριενίων της φωσφολιπάσης C και της A<sub>2</sub>), ο σχηματισμός θρόμβου, η διέγερση της ηπατικής γλυκογονόλυσης και ο μεταβολισμός του ασβεστίου <sup>(54)</sup>.

### Σύνθεση του επιφανειοδραστικού παράγοντα (Surfactant)

Ο επιφανειοδραστικός παράγοντας αποτελεί ένα μίγμα από φωσφολιπίδια και γλυκοπρωτεΐνες, το οποίο παράγεται από τα πνευμονοκύτταρα τύπου II, τα κύτταρα Clara και τα υποβλεννογόνια κύτταρα του πνεύμονα. Έχοντας ιδιαίτερες φυσικοχημικές ιδιότητες, δημιουργεί μοναδική επαφή μεταξύ κυψελιδικού αέρα και υγρού στην επιφάνεια των κυψελιδικών κυττάρων, συμβάλλοντας στην διατήρηση χαμηλής επιφανειακής τάσης στον φραγμό αέρος υγρού και στην πρόληψη της κυψελιδικής κατάρρευσης κατά την εκπνοή. Επιπροσθέτως, διαθέτει και ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες, συμβάλλοντας στην φυσική ανοσία του πνεύμονα.

Ένα εκ των λιπιδίων του επιφανειοδραστικού παράγοντα είναι η διπαλμιτοϋλοφωσφατιδυλοχολίνη, η οποία

συντίθεται από την χολίνη.

## Χολίνη και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Χολίνης

Οι ανάγκες του ανθρώπινου οργανισμού σε χολίνη επηρεάζονται από έναν μεγάλο αριθμό παραγόντων, όπως:

- την ποσότητα μεθειονίνης, βεταΐνης και φολικού οξέος της διατροφής,
- το φύλο,
- την ενδογενή ικανότητα παραγωγής χολίνης,
- γενετικές μεταλλάξεις που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της χολίνης ή του φολικού οξέος,
- την άσκηση,
- και το στάδιο της ζωής (βρεφική ηλικία, κύηση, γαλουχία, κ.λ.π.) <sup>(1-3)</sup>.

Δεν έχει καθοριστεί συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη για την χολίνη, λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων για τον καταρχήν καθορισμό της EAR (Μέσης εκτιμώμενης απαίτησης). Ως εκ τούτου, τόσο στις Η.Π.Α. (Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB)) (Πίνακας 12.1) όσο και στην Ευρωπαϊκή Ένωση (EFSA) (Πίνακας 12.2) έχουν καθοριστεί επίπεδα επαρκούς πρόσληψης (Adequate Intake-AI).

Η επαρκής πρόσληψη θρεπτικού συστατικού είναι η έμμεσα εκτιμώμενη πρόσληψη που θεωρείται επαρκής για μια συγκεκριμένη ομάδα υγιών ατόμων. Τα επίπεδα επαρκούς πρόσληψης της χολίνης καθορίστηκαν με βάση στοιχεία από σύγχρονες μικτές δίαιτες, τα οποία υποδηλώνουν πρόληψη ηπατικής βλάβης, όπως αυτή καθορίζεται από τα επίπεδα της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) του ορού <sup>(2,31)</sup>.

## Διατροφικές πηγές Χολίνης

Η χολίνη απαντάται σε μεγάλη ποικιλία τροφών κυρίως ζωικής προελεύσεως, όπως το κρέας τα πουλερικά, τα ψάρια, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και τα αυγά <sup>(4,5)</sup>. Τα αυγά αποτελούν μια εξαιρετική πηγή χολίνης, καθώς παρέχουν περισσότερη χολίνη ανά kcal σε σύγκριση με τις περισσότερες τροφές. Εντούτοις, σε δίαιτες Δυτικού τύπου, το γάλα παρέχει το μεγαλύτερο ποσοστό διατροφικής χολίνης, καθώς καταναλώνεται συχνότερα. Λοιπές διατροφικές πηγές χολίνης περιλαμβάνουν ξηρούς καρπούς, σπόρους, δημητριακά ολικής αλέσεως και τα σταυρανθή λαχανικά.

Σε συμπληρώματα διατροφής η χολίνη ανευρίσκεται ως CDP-χολίνη (κιτικοχολίνη) και ως άλας χολίνης (χλωρι-

### ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΧΟΛΙΝΗΣ (ADEQUATE INTAKE - AI)

Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	19-30 έτη	31-50 έτη	51-70 έτη	>70 έτη
Άνδρες	125 mg	150 mg	200 mg	250 mg	125 mg	375 mg	550 mg	550 mg	550 mg	550 mg
Γυναίκες	125 mg	125 mg	125 mg	125 mg	125 mg	400 mg	425 mg	425 mg	425 mg	425 mg
Κύηση						450 mg	450 mg	450 mg		
Γαλουχία						550 mg	550 mg	550 mg		

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη

Πηγή: Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: NationalAcademyPress; 1998.

Πίνακας 12.1: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Χολίνης σύμφωνα με το FNB.

### ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΧΟΛΙΝΗΣ (ADEQUATE INTAKE - AI)

Ηλικία	Επαρκής Ημερήσια Πρόσληψη Χολίνης (Adequate Intake - AI)	
7-11 μήνες	160 mg	
1-3 έτη	140 mg	
4-6 έτη	170 mg	
7-10 έτη	250 mg	
11-14 έτη	340 mg	
15-17 έτη	400 mg	
>18έτη	Άνδρες	400 mg
	Γυναίκες	400 mg
Κύηση	480 mg	
Γαλουχία	520 mg*	

\* η αυξημένη τιμή AI στις θηλάζουσες εν συγκρίσει με την AI στους υπόλοιπους ενήλικες οφείλεται στις αυξημένες απώλειες Χολίνης στο μητρικό γάλα. Πιο συγκεκριμένα η EFSA καθόρισε ως AI χολίνης τα 520 mg λαμβάνοντας υπόψη ως μέση συγκέντρωση χολίνης στο μητρικό γάλα τα 145 mg / L και ως μέση ημερήσια παραγωγή γάλακτος κατά τους πρώτους 6 μήνες της γαλουχίας τα 0,8 L.

Πηγή: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Choline. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA Journal 21 April 2016

Πίνακας 12.2: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Χολίνης σύμφωνα με την EFSA.

ούχος χολίνη και διτρυγική χολίνη). Τα συμπληρώματα φωσφατιδυλοχολίνης αποτελούν μια εναλλακτική πηγή χολίνης. Η παρεχόμενη χολίνη στα συμπληρώματα αυτά αντιστοιχεί στο 13% περίπου του συνολικού βάρους της φωσφατιδυλοχολίνης <sup>(32)</sup>. Επομένως, ένα συμπλήρωμα που περιέχει 4.230 mg (4,23 gr) φωσφατιδυλοχολίνης θα παρέχει 550 mg χολίνης. Τα συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν φωσφατιδυλοχολίνη είναι ευρέως γνωστά ως συμπληρώματα λεκιθίνης. Ενώ ο όρος «λεκιθίνη» είναι συνώνυμος με την φωσφατιδυλοχολίνη όταν χρησιμοποιείται στην χημεία, τα σκευάσματα λεκιθίνης του εμπορίου συνήθως παρασκευάζονται από σόγια, ηλιάνθο, κραμβέλαιο και σπανιότερα κρόκο αβγού και παρέχουν φωσφατιδυλοχολίνη σε ποσοστό που κυμαίνεται από 20%-90%. Επιπροσθέτως, αναλόγως της πηγής της λεκιθίνης, διαφέρει και το ποσοστό των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (η λεκιθίνη σόγιας είναι πλουσιότερη σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα από ότι η λεκιθίνη κρόκου αυγού).

## Ανεπάρκεια Χολίνης

### Αιτιοπαθογένεια

Η ανεπάρκεια της χολίνης είναι εξαιρετικά σπάνια, παρά το γεγονός ότι μεγάλο μέρος του πληθυσμού λαμβάνει μικρότερες ποσότητες από αυτές της επαρκούς πρόσληψης. Αυτό οφείλεται στην ικανότητα του οργανισμού να συνθέτει ενδογενώς χολίνη. Οι πληθυσμιακές ομάδες που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας χολίνης είναι:

- 1. Κυοφορούσες και θηλάζουσες γυναίκες:** ένα ποσοστό 90%-95% των γυναικών στις ΗΠΑ προσλαμβάνει μικρότερες ποσότητες διατροφικής χολίνης από την ΑΙ κατά την διάρκεια της κύησης <sup>(8)</sup>. Εκτός αυτού, η πλειονότητα των συμπληρωμάτων διατροφής που απευθύνονται σε κυοφορούσες περιέχουν ελάχιστες ποσότητες χολίνης <sup>(9)</sup>. Ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπάρκειας χολίνης είναι μεγαλύτερος σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες:
  - που δεν λαμβάνουν συμπληρώματα φυλλικού οξέος,
  - που εμφανίζουν ανεπάρκεια Β12,
  - και που εμφανίζουν πολυμορφισμό του γονιδίου MTHFR (ανεπάρκεια της αναγωγής του 5,10-μέθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος (MTHFR) <sup>(10-12)</sup>.
- 2. Άτομα με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της χολίνης, του φολικού και της μεθειονίνης (π.χ. RERT, CHDH, MTHFR) <sup>(13,14)</sup>.**

- 3. Άτομα που σιτίζονται αποκλειστικά παρεντερικώς:** επί του παρόντος, η χολίνη δεν προστίθεται στην πλειονότητα των εμπορικά διαθέσιμων διαλυμάτων παρεντερικής διατροφής <sup>(15,16)</sup>. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι ενήλικες και τα βρέφη, που σιτίζονται αποκλειστικά παρεντερικώς (TPN), να εμφανίζουν μακροπρόθεσμα χαμηλές συγκεντρώσεις χολίνης στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε πρόκληση ηπατικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένης της NAFLD <sup>(17,18)</sup>. Η Αμερικανική Εταιρεία Παρεντερικής και Εντερικής Διατροφής (American Society for Parental and Enteral Nutrition) συνιστά την προσθήκη χολίνης σε διαλύματα παρεντερικής διατροφής παιδών και ενηλίκων <sup>(15)</sup>.

### Κλινική εικόνα

Οι κλινικές εκδηλώσεις της διατροφικής ανεπάρκειας χολίνης περιλαμβάνουν συμπτωματολογία λόγω μυϊκής και ηπατικής βλάβης (Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος ήπατος (NAFLD)) <sup>(1,2,4,7)</sup>. Ο μηχανισμός εμφάνισης της NAFLD σε διατροφική έλλειψη χολίνης περιλαμβάνει την διαταραχή της σύνθεσης της φωσφατιδυλοχολίνης και ως εκ τούτου την διαταραχή της σύνθεσης της VLDL λιποπρωτεΐνης και της έκκρισής της από το ήπαρ. Καθώς η VLDL αποτελεί το κύριο όχημα μεταφοράς της τριακυλογλυκερόλης (TAG) εκτός του ήπατος, η διαταραχή στην σύνθεσή της προκαλεί συσσώρευση της TAG στο ήπαρ και στεάτωση.

Αξίζει να επισημανθεί ότι σε πειραματικά μοντέλα η έλλειψη χολίνης έχει συνοδευτεί από ένα μεγάλο εύρος παθολογικών ευρημάτων, απόρροια της διαταραχής της σύνθεσης της φωσφατιδυλοχολίνης και των λοιπών μεταβολιτών της χολίνης. Τα ευρήματα αυτά και ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός τους περιγράφονται στον **πίνακα 12.3**.

### Αξιολόγηση του status της Χολίνης

Σε υγιείς ενήλικες, η συγκέντρωση της χολίνης του πλάσματος κυμαίνεται από 7 έως 20 μmol/L <sup>(2)</sup>. Τα επίπεδα χολίνης του πλάσματος δεν αποτελούν πάντως αξιόπιστο δείκτη του διατροφικού status, καθώς ακόμη και σε άτομα που στερούνται φαγητό για περισσότερο από μία εβδομάδα δεν μειώνονται κάτω από το 50% του φυσιολογικού <sup>(3)</sup>. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην υδρόλυση των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών ή στην αύξηση της ενδογενούς σύνθεσης χολίνης, για την διατήρηση συγκεντρώσεων χολίνης στο πλάσμα πάνω από ένα ελάχιστο επίπεδο <sup>(2)</sup>.

### Χολίνη στην κλινική πράξη

Στην ενότητα αυτή περιγράφονται όλες οι βιβλιογραφικές αναφορές που αφορούν στα οφέλη χορήγησης

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΛΕΙΨΗΣ ΧΟΛΙΝΗΣ

Παθολογικό εύρημα	Μηχανισμός
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διαταραχές μνήμης</li> <li>• Νόσος Alzheimer</li> </ul>	Μείωση ακετυλοχολίνης
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διαταραχή φλεγμονώδους απόκρισης</li> <li>• Υπογονιμότητα</li> <li>• Μειωμένη συστατικότητα μυομητρίου</li> </ul>	Ελάττωση PAF
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ηπατοκυτταρική συσσώρευση TG</li> <li>• Μείωση των VLDL</li> <li>• Λιπώδης εκφύλιση ήπατος</li> <li>• Αυξημένη απόπτωση ηπατοκυττάρων</li> <li>• Κίρρωση</li> <li>• Καρκινογένεση</li> </ul>	Μείωση φωσφατιδυλοχολίνης και αύξηση διάκυλο- και τριακυλογλυκερόλης στο ήπαρ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διαταραχή της φυσιολογικής μεθυλίωσης του DNA (υπομεθυλίωση)</li> <li>• Βλάβες νωτιαίου σωλήνα (δισχιδής ράχη)</li> </ul>	Μείωση μεθειονίνης, φολικού οξέος και βεταΐνης
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Καρδιαγγειακά νοσήματα</li> <li>• Νεοπλασίες</li> </ul>	Αύξηση ομοκυστεΐνης
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αιμόλυση</li> </ul>	Μείωση φωσφατιδυλοχολίνης στα RBC

Πίνακας 12.3: Παθολογικά ευρήματα σε πειραματικά μοντέλα έλλειψης Χολίνης.

τόσο χολίνης όσο και των λοιπών μορφών συμπληρωμάτων χολίνης (CDP-Χολίνη και φωσφατιδυλοχολίνη). Ένας σημαντικός παράγοντας που δυσκολεύει τον σχεδιασμό αξιόπιστων μελετών που να εξετάζουν τον ρόλο της χολίνης στην πρόληψη και την θεραπεία νοσημάτων είναι η απουσία αξιόπιστου βιοχημικού δείκτη του διατροφικού status της χολίνης. Όπως προαναφέρθηκε, τα επίπεδα χολίνης του πλάσματος δεν αποτελούν αξιόπιστο δείκτη του διατροφικού status, καθώς επηρεάζονται από την ενδογενή σύνθεση χολίνης και την υδρόλυση των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών.

### Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος (Non alcoholic Fatty Liver Disease - NAFLD)

Η NAFLD ορίζεται ως συσσώρευση λίπους στο ήπαρ (=στεάτωση) ατόμων με μικρότερη των 20 gr ημερησίως κατανάλωση αιθανόλης και στα οποία δεν ανευρίσκονται άλλα γνωστά αίτια στεάτωσης<sup>(19,20)</sup>. Αποτελεί την πιο συνηθισμένη χρόνια ηπατική διαταραχή και ανευρίσκεται στο 65% των υπέρβαρων ατόμων και στο 90 % των ατόμων με παχυσαρκία<sup>(1)</sup>. Αν και χαρακτηρίζεται συνήθως από καλοήγη πρόγνωση, μπορεί να οδηγήσει σε στεατοπατίτιδα, ίνωση, κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια και καρκίνο του ήπατος<sup>(21)</sup>.

Η χολίνη, ιδιαίτερα η φωσφατιδυλοχολίνη, είναι απαραίτητη για την μεταφορά των λιπιδίων από το ήπαρ<sup>(1)</sup>

και ως εκ τούτου η διατροφική της ανεπάρκεια οδηγεί σε συσσώρευση λίπους σε αυτό<sup>(22)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, σε μια μεγάλη μελέτη εγκάρσια μελέτη επιπολασμού σε 56.195 Κινέζους ηλικίας 40-75 ετών διαπιστώθηκε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης της χολίνης και του κινδύνου εμφάνισης NAFLD<sup>(23)</sup>. Ο κίνδυνος εμφάνισης NAFLD ήταν κατά 32% χαμηλότερος στις γυναίκες και 25% χαμηλότερος στους άνδρες με υψηλότερα επίπεδα πρόσληψης χολίνης. Ωστόσο, η πρόσληψη χολίνης συνδέθηκε με το NAFLD μόνο σε γυναίκες με φυσιολογικό βάρος και όχι σε άτομα που ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Αυτή η διαφορά κατά βάρος δεν παρατηρήθηκε στους άνδρες. Η διαφορά του κινδύνου εμφάνισης στα δυο φύλα αποδίδεται στην επιπρόσθετη προστατευτική δράση των οιστρογόνων απέναντι στην NAFLD (η οιστραδιόλη αυξάνει την δραστικότητα της φωσφατιδυλοαιθανολαμίνης-N μεθυλοτρανσφεράσης, που μετατρέπει την φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη σε φωσφατιδυλοχολίνη).

Ενώ έχει αποδειχτεί ότι η επαρκής πρόσληψη χολίνης είναι απαραίτητη για την σωστή λειτουργία του ήπατος και για την πρόληψη της NAFLD, δεν έχει αποσαφηνιστεί αν διαδραματίζει θεραπευτικό ρόλο σε ήδη εγκατεστημένη NAFLD<sup>(24)</sup>. Σε μια μικρή πιλοτική μελέτη σε 15 ενήλικες σε αποκλειστική παρεντερική σίτιση με διάλυμα στο οποίο δεν υπήρχε χολίνη και οι οποίοι εμφάνισαν NAFLD, διαπιστώθηκε πλήρης υποστροφή της νόσου σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν το συνηθισμένο διάλυμα παρεντερικής σίτισής τους με επιπλέον

προσθήκη 2 gr χολίνης <sup>(24)</sup>.

## Υπερομοκουστεΐναιμία

Παρά το γεγονός ότι η χολίνη συμμετέχει μέσω της βεταΐνης στον κύκλο επαναμεθυλίωσης της ομοκουστεΐνης, η συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης χολίνης και βεταΐνης με τα επίπεδα της ομοκουστεΐνης στον άνθρωπο δεν έχει ερευνηθεί επαρκώς.

Ένας σημαντικός λόγος ήταν ο μέχρι πρόσφατα μη καθορισμός των επιπέδων χολίνης στα τρόφιμα. Από έναν περιορισμένο αριθμό μελετών <sup>(37-40)</sup> η πρόσληψη φαρμακολογικών δόσεων βεταΐνης (1.000 - 3.000 mg ημερησίως) έχει συσχετισθεί με μείωση των επιπέδων ομοκουστεΐνης του πλάσματος σε άτομα με ηπίως αυξημένα επίπεδα ομοκουστεΐνης.

Αντιθέτως, σε μια μεγάλη συγχρονική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 16.165 γυναίκες, η διατροφική πρόσληψη βεταΐνης δεν σχετίστηκε με οιαδήποτε αλλαγή των επιπέδων ομοκουστεΐνης <sup>(41)</sup>. Στην ίδια μελέτη, όμως, η διατροφική πρόσληψη χολίνης ήταν αντιστρόφως ανάλογη με τα επίπεδα ομοκουστεΐνης. Στην μελέτη αυτή, πάντως, η διατροφική πρόσληψη χολίνης δεν σχετίστηκε με μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.

## Δυσπλασίες του νωτιαίου σωλήνα (NTDs)

Ενώ είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι η επαρκής πρόσληψη φολικού οξέος πριν την σύλληψη και κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης δυσπλασιών του νωτιαίου σωλήνα (NTDs), ο ρόλος των άλλων μικροθρεπτικών συστατικών που δρουν ως δότες μεθυλίου, όπως είναι η χολίνη και η βεταΐνη στην πρόληψη των NTDs, δεν έχει ερευνηθεί επαρκώς.

Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων (case-control) (424 περιπτώσεις με NTD και 440 μάρτυρες), οι γυναίκες στο υψηλότερο τεταρτημόριο διατροφικής πρόσληψης χολίνης είχαν 51% μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης NTD <sup>(42)</sup>, ενώ σε μια άλλη μελέτη ασθενών-μαρτύρων (80 περιπτώσεις με NTD και 409 μάρτυρες) οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις της χολίνης ορού (<2,49 mmol/L) στο μέσο της κύησης σχετίστηκαν με 2,4 φορές υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση NTDs <sup>(43)</sup>.

Πιο πρόσφατες μελέτες, πάντως, δεν επιβεβαίωσαν την σχέση της διατροφικής πρόσληψης χολίνης και της μείωσης της πιθανότητας εμφάνισης NTDs <sup>(44,45)</sup>. Σε κάθε περίπτωση απαιτούνται περισσότερες μελέτες για τον καθορισμό πιθανής προστατευτικής δράσης από την διατροφική πρόσληψη χολίνης επιπλέον της πρόσληψης

φολικού οξέος.

## Εγκεφαλοαγγειακή νόσος

Η εγκεφαλοαγγειακή νόσος περιλαμβάνει όλες τις παθήσεις στις οποίες η κυκλοφορία του αίματος σε ένα συγκεκριμένο τμήμα του εγκεφάλου διακόπτεται προσωρινά ή μόνιμα και αποτελεί την κύρια αιτία διαταραχής της γνωστικής λειτουργίας στους ηλικιωμένους. Αποτελέσματα μελετών σε πειραματικά μοντέλα ισχαιμίας και νευροεκφυλιστικών νόσων έχουν δείξει ότι οι φαρμακολογικές δόσεις CDP-χολίνης (κιπικολίνης) ενισχύουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης και την βιοσύνθεση των φωσφολιπιδίων και των νευροδιαβιβαστών, περιορίζοντας ταυτόχρονα την αποδόμηση των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών των νευρώνων <sup>(46)</sup>. Σε πολλές βραχυπρόθεσμες παρεμβατικές μελέτες σε ηλικιωμένους με εγκεφαλοαγγειακή νόσο <sup>(47)</sup>, η χορήγηση φαρμακολογικών δόσεων κιπικολίνης είτε από το στόμα, είτε ενδοφλεβίως συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση των γνωστικών, συναισθηματικών και συμπεριφορικών λειτουργιών.

Η επίπτωση χορήγησης CDP-χολίνης στους δείκτες γνωστικής λειτουργίας σε ασθενείς με εγκεφαλοαγγειακή νόσο αξιολογήθηκε προσφάτως σε μια πρόσφατη πολυκεντρική ελεγχόμενη μελέτη (IDEALE trial). Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν Ιταλοί ηλικιωμένοι (65-94 ετών), με ακτινολογικά επιβεβαιωμένη εγκεφαλοαγγειακή νόσο και ήπια έως μέτρια έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας, όπως αυτή καθορίστηκε από την εξέταση Mini-Mental State (MMSE, score  $\geq 21$ ) <sup>(48)</sup>. Το score της MMSE στους συμμετέχοντες που έλαβαν από του στόματος θεραπεία με CDP-χολίνη (1.000 mg, ημερησίως) για εννέα μήνες παρέμεινε αμετάβλητο, εν αντιθέσει με τους συμμετέχοντες που δεν έλαβαν CDP-χολίνη και στους οποίους εμφανίστηκε επιδείνωση της γνωστικής λειτουργίας. Σε μια άλλη πρόσφατη ανοικτή, τυχαioποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη αξιολογήθηκε η επίδραση της CDP-χολίνης (1.000 mg, ημερησίως για δώδεκα μήνες) σε 347 άτομα (με μέση ηλικία 67,2 έτη), που υπέστησαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χορήγηση CDP-χολίνης περιορίζει σημαντικά τις γνωστικές διαταραχές στους τομείς της προσοχής, των εκτελεστικών λειτουργιών και του χρονικού προσανατολισμού στους έξι και δώδεκα μήνες μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εν συγκρίσει με τους ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία <sup>(49)</sup>.

## Νόσος Alzheimer (AD)

Οι διαταραχές των νευροδιαβιβαστών στις χολινεργικές και ντοπαμινεργικές οδούς και ο μη φυσιολογικός μεταβολισμός φωσφολιπιδίων έχουν εμπλακεί στην εμφάνιση γνωστικών διαταραχών στην νόσο του Alzheimer <sup>(50)</sup>. Για τον λόγο αυτό οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστε-



ράσης (που καταλύει την αποικοδόμηση της ακετυλοχολίνης) και οι υψηλές δόσεις λεκιθίνης έχουν χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά σε ασθενείς με άνοια λόγω νόσου Alzheimer.

Εν αντιθέσει όμως με τους αναστολείς της χολινεστεράσης που έχουν δείξει θετικές επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες<sup>(51)</sup>, η χορήγηση λεκιθίνης δεν υπερέρχει έναντι του εικονικού φαρμάκου στην βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών και της άνοιας σε πάσχοντες από νόσο Alzheimer<sup>(52)</sup>. Περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα, επίσης, σχετικά με την επίδραση της CDP-χολίνης στην βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών σε άτομα με AD<sup>(53)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Χολίνης

(συμπεριλαμβανομένων της φωσφατιδυλοχολίνης και της CDP-χολίνης)

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

**Ανεπιθύμητες ενέργειες Χολίνης και Φωσφατιδυλοχολίνης:** δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες από την διατροφική λήψη χολίνης. Επίσης, οι συνήθεις δόσεις χολίνης και φωσφατιδυλοχολίνης (υπό μορφή λεκιθίνης) σε συμπληρώματα διατροφής δεν έχουν συσχετιστεί με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Περιστασιακά έχουν αναφερθεί γαστρεντερικές διαταραχές, όπως μετεωρισμός και διάρροια.

Λήψη χολίνης σε υψηλή δόση (7.500 mg, ημερησίως) έχει αναφερθεί ότι προκαλεί μείωση της αρτηριακής πίεσης, ζάλη και λιποθυμικό επεισόδιο.

Υψηλότερες δόσεις (10.000 έως 16.000 mg/ημέρα) χολίνης έχουν συσχετιστεί με οσμή ψαριού, εμετό, σιελόρροια και αυξημένη εφίδρωση. Η οσμή ψαριού προκαλείται λόγω αυξημένης παραγωγής τριμεθυλαμίνης, ενός ηπατικού μεταβολίτη της χολίνης με πτητικές ιδιότητες και χαρακτηριστική οσμή. Η λήψη υψηλών ποσοτήτων φωσφατιδυλοχολίνης δεν προκαλεί οσμή ψαριού, λόγω μικρής παραγωγής τριμεθυλαμίνης.

Έχουν αναφερθεί, επίσης, γενικευμένος κνησμός, εμβοές ώτων και αναστρέψιμη διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας σε άτομα που έλαβαν τρισαλικυλικό μαγνήσιο χολίνης σε ημερήσια δόση 3.000 mg για έξι εβδομάδες. Είναι πάντως πιθανό οι εκδηλώσεις αυτές να οφείλονται στις φαρμακολογικές ιδιότητες των σαλικυλικών<sup>(2)</sup>.

### Χολίνη, Φωσφατιδυλοχολίνη και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Την τελευταία δεκαετία διατυπώθηκε η θεωρία ότι η πρόσληψη υψηλών ποσοτήτων χολίνης ή και φωσφατιδυλοχολίνης δύναται να αυξήσει τον κίνδυνο μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η θεωρία αυτή στηρίχθη-

κε στο γεγονός ότι η μικροβιακή χλωρίδα εμπλέκεται στον σχηματισμό τριμεθυλαμίνης από χολίνη, φωσφατιδυλοχολίνη και καρνιτίνη<sup>(32)</sup>, η οποία με την σειρά της οξειδώνεται στο ήπαρ σε N-οξειδίο της τριμεθυλαμίνης (TMAO). Αυξημένες συγκεντρώσεις TMAO έχουν περιγραφεί σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, όπως άτομα πάσχοντα από σακχαρώδη διαβήτη<sup>(34)</sup>, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια<sup>(35)</sup> και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια<sup>(36)</sup>, ενώ και σε μια πρόσφατη μεγάλη προοπτική μελέτη 4.007 συμμετεχόντων με ή χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου τα επίπεδα N-οξειδίου της τριμεθυλαμίνης σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>(32)</sup>.

Στην ίδια μελέτη ο κίνδυνος μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν κατά 30% αυξημένος σε άτομα που ήταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο συγκεντρώσεων χολίνης και βεταίνης του πλάσματος, εν συγκρίσει με τα άτομα του χαμηλότερου τεταρτημορίου<sup>(33)</sup>. Ενσωματώνοντας όμως την σύσταση της εντερικής χλωρίδας στον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου, αυτός είναι χαμηλότερος σε άτομα με χαμηλά έναντι υψηλών επιπέδων N-οξειδίου της τριμεθυλαμίνης, ακόμη και όταν τα επίπεδα πλάσματος χολίνης και βεταίνης είναι υψηλά. Το γεγονός αυτό δείχνει τον καθοριστικό ρόλο της εντερικής χλωρίδας στην διαταραχή του μεταβολισμού της χολίνης και στην παραγωγή του TMAO, ένας ρόλος που μέλλει να καθοριστεί μέσω μελλοντικών ερευνών. Επί του παρόντος, η διατροφική πρόσληψη χολίνης δεν συνδέεται με την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες CDP-χολίνης:** καμία γνωστή.

### Αντενδείξεις

**Αντενδείξεις λήψης Χολίνης:** η λήψη χολίνης αντενδείκνυται σε άτομα που πάσχουν από τριμεθυλαμινουρία (σύνδρομο οσμής ψαριού). Άτομα που πάσχουν από τριμεθυλαμινουρία αδυνατούν να καταβολίσουν την τριμεθυλαμίνη (TMA) στο ήπαρ, λόγω έλλειψης της φλαβοπρωτεΐνης FMO3 (Flavin-containing monooxygenase 3). Η TMA αποτελεί ηπατικό μεταβολίτη της χολίνης και η αδυναμία καταβολισμού της προκαλεί άθροισή της στα ούρα, τον ιδρώτα και την αναπνοή<sup>(31)</sup>. Η πτητική φύση της TMA σε συνδυασμό με την χαρακτηριστική οσμή της (σαν ψάρι) προκαλούν σοβαρούς κοινωνικούς περιορισμούς στους πάσχοντες, καθώς η κατανάλωση τροφών με χολίνη παράγει δυσάρεστη οσμή παρά την τήρηση λοιπών κανόνων υγιεινής.

**Αντενδείξεις λήψης Φωσφατιδυλοχολίνης:** καμία γνωστή.

**Αντενδείξεις λήψης CDP-Χολίνης:** η χορήγηση CDP-Χολίνης πρέπει να αποφεύγεται σε παιδιά, λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων που να αφορούν στην ασφάλεια.

## Προφυλάξεις

**Προφυλάξεις λήψης Χολίνης:** σύμφωνα με την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) των Ηνωμένων Πολιτειών, η χολίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε δόσεις που προσεγγίζουν το ανώτερο επίπεδο ημερήσιας ανεκτής πρόσληψης σε άτομα με ηπατική νόσο, νεφρική νόσο, νόσο του Parkinson και κατάθλιψη, καθώς σε αυτές τις δόσεις αυξάνεται σημαντικά η πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών <sup>(2)</sup>.

**Προφυλάξεις λήψης Φωσφατιδυλοχολίνης:** πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε άτομα με αντιφωσφολιπιδαιμικό σύνδρομο και σε άτομα με προβλήματα δυσσπορρόφησης.

**Προφυλάξεις λήψης CDP-Χολίνης:** καμία γνωστή.

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

**Ασφάλεια χορήγησης χολίνης:** η χολίνη χορηγείται άφοβα τόσο στην κύηση όσο και στην γαλουχία. Το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης (UL), σύμφωνα με το FNB, τόσο στην κύηση όσο και στην γαλουχία είναι 3,5 gr ημερησίως.

**Ασφάλεια χορήγησης φωσφατιδυλοχολίνης και CDP-χολίνης:** η χορήγηση φωσφατιδυλοχολίνης και CDP-χολίνης συνιστάται να αποφεύγεται στην κύηση και στην γαλουχία λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την μακροχρόνια ασφάλεια.

## Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)

Το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης όπως και οι λοιπές διατροφικές συστάσεις αφορούν στην χολίνη και όχι στην φωσφατιδυλοχολίνη και CDP-Χολίνη.

Στην Ευρώπη, η EFSA δεν έχει καθορίσει ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης (UL) για την χολίνη. Αντιθέτως, στις ΗΠΑ, η Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) των Ηνωμένων Πολιτειών έχει καθορίσει UL (**Πίνακας 12.4**), λαμβάνοντας ως LOAEL το επίπεδο των 7,5 gr ημερησίως, τα οποία έχουν περιγραφεί ότι προκαλούν μείωση της αρτηριακής πίεσης, ζάλη και λιποθυμικό επεισόδιο.

Το LOAEL των 7,5 gr ημερησίως διαιρέθηκε με το 2 (παράγοντας αβεβαιότητας) και με στρογγυλοποίηση προέκυψε ως ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης για τον ενήλικο τα 3,5 gr ημερησίως. Το επίπεδο αυτό ισχύει και για την κύηση και την γαλουχία, λόγω έλλειψης βιβλιογραφικών αναφορών που να αναφέρουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Με τροποποίηση του επιπέδου αυτού βάσει του σωματικού βάρους, προκύπτουν οι αντίστοιχες τιμές στις λοιπές ηλικιακές ομάδες.

## Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις της χολίνης και της φωσφατιδυλοχολίνης με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στους **πίνακες 12.5** και **12.6**, αντίστοιχα. Δεν έχουν περιγραφεί φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις για την CDP-Χολίνη.

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΧΟΛΙΝΗΣ		
Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως
FNB (Food and Nutrition Board)	0-1 έτους	Δεν κατέστη δυνατός ο προσδιορισμός*
	1-8 ετών	1.000
	9-13 ετών	2.000
	14-18 ετών	3.000
	>18 ετών	3.500
	Κύηση	3.500
	Γαλουχία	3.500

\*η πρόσληψη χολίνης σε ηλικία έως ενός έτους συνιστάται να γίνεται μόνο μέσω της διατροφής

Πίνακας 12.4: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Χολίνης σύμφωνα με το FNB.

### ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΧΟΛΙΝΗΣ

#### Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις

<b>Μεθοτρεξάτη</b>	Η μεθοτρεξάτη αναστέλλει την διϋδροφολική αναγωγή, προκαλώντας λειτουργική ανεπάρκεια φολικού και ως εκ τούτου αυξάνει τις απαιτήσεις του οργανισμού σε χολίνη, προκειμένου να καλυφθούν οι ανάγκες μεθυλίωσης.
--------------------	---

#### Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα

<b>Βιταμίνη Β12</b>	Επί χαμηλής διατροφικής πρόσληψης φολικού αυξάνονται οι ανάγκες σε χολίνη και αντιστρόφως επί χαμηλής διατροφικής πρόσληψης χολίνης, αυξάνονται οι ανάγκες διατροφικής πρόσληψης φολικού.
<b>Βιταμίνη Β6</b>	
<b>Φολικό οξύ</b>	
<b>Ριβοφλαβίνη</b>	

Πίνακας 12.5: Αλληλεπιδράσεις Χολίνης.

### ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΩΣΦΑΤΙΔΥΛΟΧΟΛΙΝΗΣ

#### Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις

<b>Αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης (π.χ. ριβαστιγμίνη)</b>	Πιθανή αύξηση του φαρμακολογικού αποτελέσματος και ως εκ τούτου πιθανή αύξηση του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών.
<b>Χολινεργικά φάρμακα (π.χ. ατροπίνη)</b>	
<b>Αντιχολινεργικά φάρμακα</b>	Πιθανή μείωση του φαρμακολογικού αποτελέσματος.

Πίνακας 12.6: Αλληλεπιδράσεις Φωσφατιδυλοχολίνης.

#### Βιβλιογραφία

- Zeisel SH, Corbin KD. Choline. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. Present Knowledge in Nutrition. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012:405-18.
- Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.
- Zeisel SH. Choline. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. Encyclopedia of Dietary Supplements. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010:136-43.
- Zeisel SH. Choline. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:416-26.
- Hollenbeck CB. An introduction to the nutrition and metabolism of choline. Cent Nerv Syst Agents Med Chem 2012;12:100-13.
- Caudill MA, Miller JW, Gregory JF, 3rd, Shane B. Folate, choline, vitamin B12, and vitamin B6. In: H. SM, Caudill MA, eds. Biochemical, Physiological, and Molecular Aspects of Human Nutrition. 3rd ed; 2012:565-608.
- Corbin KD, Zeisel SH. Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression. Curr Opin Gastroenterol 2012;28:159-65
- Brunst KJ, Wright RO, DiGioia K, Enlow MB, Fernandez H, Wright RJ, et al. Racial/ethnic and sociodemographic factors associated with micronutrient intakes and inadequacies among pregnant women in an urban US population. Public Health Nutr 2014;17:1960-70.
- Caudill MA. Pre- and postnatal health: evidence of increased choline needs. J Am Diet Assoc 2010;110:1198-206.
- Wu BT, Innis SM, Mulder KA, Dyer RA, King DJ. Low plasma vitamin B-12 is associated with a lower pregnancy-associated rise in plasma free choline in Canadian pregnant women and lower postnatal growth rates in their male infants. Am J Clin Nutr 2013;98:1209-17.
- Abratte CM, Wang W, Li R, Moriarty DJ, Caudill MA. Folate intake and the MTHFR C677T genotype influence choline status in young Mexican American women. J Nutr Biochem 2008;19:158-65.
- Brody LC, Conley M, Cox C, Kirke PN, McKeever MP, Mills JL, et al. A polymorphism, R653Q, in the trifunctional

- enzyme methylenetetrahydrofolate dehydrogenase/methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase/formyltetrahydrofolate synthetase is a maternal genetic risk factor for neural tube defects: report of the Birth Defects Research Group. *Am J Hum Genet* 2002;71:1207-15.
13. Wu BT, Dyer RA, King DJ, Richardson KJ, Innis SM. Early second trimester maternal plasma choline and betaine are related to measures of early cognitive development in term infants. *PLoS One* 2012;7:e43448.
  14. Shaw GM, Finnell RH, Blom HJ, Carmichael SL, Vollset SE, Yang W, et al. Choline and risk of neural tube defects in a folate-fortified population. *Epidemiology* 2009;20:714-9.
  15. Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 2012;27:440-91.
  16. Buchman AL. The addition of choline to parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009;137:S119-28.
  17. Buchman AL, Sohel M, Brown M, Jenden DJ, Ahn C, Roch M, et al. Verbal and visual memory improve after choline supplementation in long-term total parenteral nutrition: a pilot study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:30-5.
  18. Buchman AL, Moukarzel A, Jenden DJ, Roch M, Rice K, Ament ME. Low plasma free choline is prevalent in patients receiving long term parenteral nutrition and is associated with hepatic aminotransferase abnormalities. *Clin Nutr* 1993;12:33-7.
  19. Finelli C, Tarantino G. Non-alcoholic fatty liver disease, diet and gut microbiota. *Excli j* 2014;13:461-90.
  20. Veena J, Muragundla A, Sidgiddi S, Subramaniam S. Non-alcoholic fatty liver disease: need for a balanced nutritional source. *Br J Nutr* 2014;112:1858-72.
  21. Corbin KD, Zeisel SH. Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:159-65.
  22. Buchman AL, Dubin MD, Moukarzel AA, Jenden DJ, Roch M, Rice KM, et al. Choline deficiency: a cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. *Hepatology* 1995;22:1399-403.
  23. Yu D, Shu XO, Xiang YB, Li H, Yang G, Gao YT, et al. Higher dietary choline intake is associated with lower risk of nonalcoholic fatty liver in normal-weight Chinese women. *J Nutr* 2014;144:2034-40
  24. Sherriff JL, O'Sullivan TA, Properzi C, Oddo J-L, Adams LA. Choline, Its Potential Role in Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and the Case for Human and Bacterial Genes. *Advances in Nutrition: An International Review Journal* 2016;7:5-13.
  25. Buchman AL, Ament ME, Sohel M, Dubin M, Jenden DJ, Roch M, et al. Choline deficiency causes reversible hepatic abnormalities in patients receiving parenteral nutrition: proof of a human choline requirement: a placebo-controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:260-8.
  26. Li Z, Vance DE. Phosphatidylcholine and choline homeostasis. *J Lipid Res* 2008;49(6):1187-1194.
  27. Beckmann J, Lips KS. The non-neuronal cholinergic system in health and disease. *Pharmacology* 2013;92(5-6):286-302.
  28. Noga AA, Vance DE. A gender-specific role for phosphatidylethanolamine N-methyltransferase-derived phosphatidylcholine in the regulation of plasma high density and very low-density lipoproteins in mice. *J Biol Chem* 2003;278(24):21851-21859.
  29. Noga AA, Zhao Y, Vance DE. An unexpected requirement for phosphatidylethanolamine N-methyltransferase in the secretion of very low-density lipoproteins. *J Biol Chem* 2002;277(44):42358-42365.
  30. Pellanda H. Betaine homocysteine methyltransferase (BHMT)-dependent remethylation pathway in human healthy and tumoral liver. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(3):617-621.
  31. Mackay RJ, McEntyre CJ, Henderson C, Lever M, George PM. Trimethylaminuria: causes and diagnosis of a socially distressing condition. *Clin Biochem Rev* 2011;32(1):33-43.
  32. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013;368(17):1575-1584.
  33. Wang Z, Tang WH, Buffa JA, et al. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *Eur Heart J* 2014;35(14):904-910.
  34. Lever M, George PM, Slow S, et al. Betaine and trimethylamine-N-oxide as predictors of cardiovascular outcomes show different patterns in diabetes mellitus: an observational study. *PLoS One* 2014;9(12):e114969.
  35. Bain MA, Faull R, Fornasini G, Milne RW, Evans AM. Accumulation of trimethylamine and trimethylamine-N-oxide in end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(5):1300-1304.
  36. Troseid M, Ueland T, Hov JR, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *J Intern Med* 2014; doi: 10.1111/joim.12328.
  37. Olthof MR, Brink EJ, Katan MB, Verhoef P. Choline supplemented as phosphatidylcholine decreases fasting and postmethionine-loading plasma homocysteine concentrations in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2005;82(1):111-117.
  38. Olthof MR, van Vliet T, Boelsma E, Verhoef P. Low dose betaine supplementation leads to immediate and long-term lowering of plasma homocysteine in healthy men and women. *J Nutr* 2003;133(12):4135-4138.
  39. Schwab U, Torronen A, Toppinen L, et al. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine concentrations but does not affect body weight, body composition, or resting energy expenditure in human subjects. *Am J Clin Nutr* 2002;76(5):961-967.
  40. Steenge GR, Verhoef P, Katan MB. Betaine supplementation lowers plasma homocysteine in healthy men and women. *J Nutr* 2003;133(5):1291-1295.
  41. Dalmeijer GW, Olthof MR, Verhoef P, Bots ML, van der Schouw YT. Prospective study on dietary intakes of folate, betaine, and choline and cardiovascular disease risk in women. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(3):386-394.
  42. Shaw GM, Carmichael SL, Yang W, Selvin S, Schaffer DM. Periconceptual dietary intake of choline and betaine and neural tube defects in offspring. *Am J Epidemiol* 2004;160(2):102-109.
  43. Shaw GM, Finnell RH, Blom HJ, et al. Choline and risk of neural tube defects in a folate-fortified population. *Epidemiology* 2009;20(5):714-719.
  44. Carmichael SL, Yang W, Shaw GM. Periconceptual nutrient intakes and risks of neural tube defects in California. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(8):670-678.
  45. Chandler AL, Hobbs CA, Mosley BS, et al. Neural tube defects and maternal intake of micronutrients related to one-carbon metabolism or antioxidant activity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94(11):864-874.
  46. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs* 2014;28(3):185-193.
  47. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev Neurol* 2011;52 Suppl 2:S1-S62.
  48. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging* 2013;8:131-137.
  49. Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C,

- et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(2):146-154.
50. Zeisel SH. Choline. In: Ross A, Caballero B, Cousins R, Tucker K, Ziegler T, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:416-426.
51. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD005593.
52. Higgins JP, Flicker L. Lecithin for dementia and cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(3):CD001015.
53. Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, et al. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfusion. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1999;21(9):633-644.
54. Nitoda E, Moschos MM, Mavragani CP, Koutsilieris M. Ocular actions of plateletactivating factor: clinical implications. *Expert Opin Ther Targets.* 2012 Oct;16(10):1027-39. Review.

## 13. Βιταμίνη C (Ασκορβικό Οξύ)

### Εισαγωγή

Η βιταμίνη C, γνωστή και ως ασκορβικό οξύ (αναγωγική μορφή της βιταμίνης C), αποτελεί την πιο γνωστή από τις υδατοδιαλυτές βιταμίνες. Ταυτοχρόνως, αποτελεί την πιο ευρέως εμπορικά διαθέσιμη βιταμίνη σε μορφή συμπληρώματος διατροφής, κάτι που εν πολλοίς οφείλεται στην κοινή πεποίθηση ότι αποτελεί ισχυρό ανοσοενισχυτικό μικροθρεπτικό συστατικό, ασκώντας προστατευτική δράση έναντι των ιογενών λοιμώξεων.

Ιστορικά, διακρίνουμε τρεις περιόδους σχετικά με τον ρόλο της βιταμίνης C στον άνθρωπο:

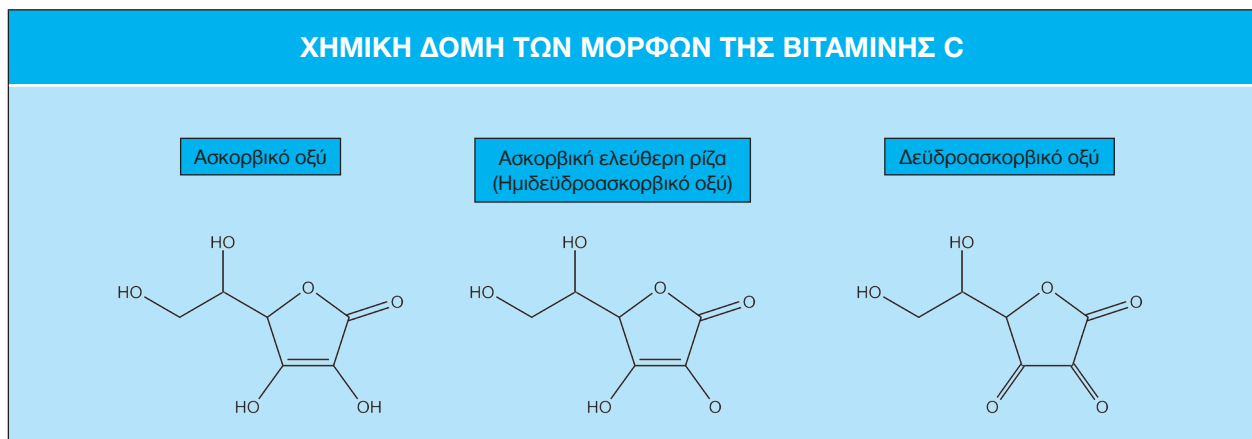
- 15<sup>ος</sup> - 19<sup>ος</sup> αιώνας:** την περίοδο μεταξύ 15<sup>ου</sup> και 19<sup>ου</sup> αιώνα, η διατροφική έλλειψη της βιταμίνης C εκδηλωνόταν κλινικά με την εμφάνιση του σκορβούτου. Το σκορβούτο αποτελούσε το σημαντικότερο πρόβλημα στους ναυτικούς του Μεσαίωνα και εμφανιζόταν ως απόρροια της φτωχής κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών σε πολύμηνη παραμονή τους στην θάλασσα και της αδυναμίας του ανθρώπινου οργανισμού να συνθέσει βιταμίνη C. Χαρακτηριστικά, ο Βάσκο ντε Γκάμα έχασε 100 από τους 160 άνδρες του από σκορβούτο κατά την διάρκεια του ταξιδιού του στις Ινδίες, το διάστημα 1457-1500. Το 1753, ο James Lind σχεδίασε και διενήργησε μια μελέτη, στην οποία παρατήρησε ότι η διατροφή με εσπεριδοειδή αποτελούσε την θεραπεία της νόσου. Η μελέτη αυτή θεωρείται ως η πρώτη ελεγχόμενη μελέτη στην ιστορία της Ιατρικής.
- 1900-1960:** μεταξύ του 1900 και του 1960, η βιταμίνη C απομονώθηκε από φυσικές πηγές, χαρακτηρίστηκε δομικά και άρχισε να χρησιμοποιείται στην

κλινική πράξη. Αρχικά ονομάστηκε εξουρονικό οξύ λόγω των χημικών του ιδιοτήτων και το 1933 προτάθηκε ο όρος βιταμίνη C, ο οποίος και καθιερώθηκε. Το 1937, ο Άγγλος βιοχημικός Haworth και ο Ούγγρος βιοχημικός Szent-Györgyi τιμήθηκαν με βραβείο Νόμπελ για τις εργασίες τους πάνω στην απομόνωση και τον χαρακτηρισμό των δομικών χαρακτηριστικών της βιταμίνης C.

- 1960-σήμερα:** η περίοδος αυτή περιλαμβάνει την αναγνώριση της αντιοξειδωτικής δράσης και την αποδοχή της βιταμίνης C ως μιας από τις πλέον σημαντικές βιταμίνες για την ομοιοστασία του οργανισμού. Η ευρεία αποδοχή της βιταμίνης C από το καταναλωτικό κοινό έχει τις ρίζες της στις δεκαετίες του '60 και του '70, όταν ο διάσημος χημικός και νομπελίστας Linus Pauling (Βραβείο Νόμπελ Χημείας 1954, βραβείο Νόμπελ Ειρήνης 1962) συνιστούσε ανεπιφύλακτα την καθημερινή λήψη πολύ υψηλών δόσεων βιταμίνης C (ο ίδιος λάμβανε 18 γραμμάρια ημερησίως) στα πλαίσια πρόληψης του κοινού κρυολογήματος και του καρκίνου. Το 1972, ο Pauling παρουσίασε αποτελέσματα έρευνας, όπου περιέγραφε ευεργετικά αποτελέσματα όσον αφορά στο προσδόκιμο επιβίωσης καρκινοπαθών που λάμβαναν «μεγαδόσεις» βιταμίνης C. Παρά το γεγονός ότι η έρευνα του Pauling παρουσίαζε σημαντικά μεθοδολογικά και επιδημιολογικά σφάλματα, ανακυκλώθηκε ευρύτατα σε εκλαϊκευμένα περιοδικά και εκπομπές τηλεόρασης λόγω του διάσημου ονόματος του ερευνητή, διαδραματίζοντας καθοριστικό ρόλο στον καθορισμό της αντίληψης της κοινής γνώμης και στην ευρεία αποδοχή της βιταμίνης C, η οποία έφτασε σε σημείο να θεωρείται σχεδόν «πανάκεια».

Οι μορφές με τις οποίες απαντάται η βιταμίνη C στον οργανισμό είναι τρεις (**Εικόνα 13.1**):

- 1. Ασκορβικό οξύ:** αποτελεί την αναγωγική μορφή



**Εικόνα 13.1:** Χημική δομή των μορφών της Βιταμίνης C. Ασκορβικό, Ημιδεδροασκορβικό και Δεδροασκορβικό οξύ.

της βιταμίνης C. Ουσιαστικά, οι όροι ασκορβικό οξύ και βιταμίνη C θεωρούνται ως ταυτόσημοι στην βιβλιογραφία και ως τέτοιοι χρησιμοποιούνται στο παρόν κεφάλαιο. Το L-ασκορβικό οξύ αποτελεί την φυσικά απαντώμενη μορφή ασκορβικού οξέος και την μορφή με την ισχυρότερη βιολογική δραστηριότητα. Παρόλο που το D-ασκορβικό οξύ και το L- και D-ισοασκορβικό οξύ έχουν περιορισμένη βιολογική δραστηριότητα, χρησιμοποιούνται ευρέως στην βιομηχανία των τροφίμων ως αντιοξειδωτικά συντηρητικά τροφίμων.

2. **Δεϋδροασκορβικό οξύ:** αποτελεί την οξειδωμένη μορφή ασκορβικού οξέος και σχηματίζεται από το ασκορβικό οξύ με την οξειδωτική μετατόπιση δύο ισοδυνάμων υδρογόνου.
3. **Ασκορβική ελεύθερη ρίζα (Ημιδεϋδροασκορβικό οξύ):** προέρχεται είτε από την οξειδωση του ασκορβικού οξέος είτε από την αναγωγή του δεϋδροασκορβικού οξέος.

Η κύρια βιολογική δράση της βιταμίνης C (ως ασκορβικό οξύ) είναι η ικανότητά της να δρα ως αναγωγικός παράγων, δωρίζοντας ηλεκτρόνια σε μόρια-δέκτες (οξειδοαναγωγικό σύστημα ασκορβικού/δεϋδροασκορβικού οξέος).

Εκτός της άμεσης αντιοξειδωτικής της δράσης, η βιταμίνη C δρα και ως έμμεσο αντιοξειδωτικό, συμβάλλοντας στην αναγέννηση άλλων αντιοξειδωτικών του οργανισμού, όπως της βιταμίνης E <sup>(6)</sup>. Οι ιδιότητες αυτές καθιστούν την βιταμίνη C ως ένα από τα σπουδαιότερα αντιοξειδωτικά nutraceuticals.

Η βιταμίνη C (ως ασκορβικό οξύ) παράγεται βιομηχανικώς σε κλίμακα δεκάδων χιλιάδων τόνων ετησίως με μια εν μέρει βιοχημική μέθοδο. Αναφέρεται ότι το 2001 η παγκόσμια παραγωγή ασκορβικού οξέος έφτασε τους 110.000 τόνους. Πέρα από την χρήση του ίδιου και των αλάτων του σε συμπληρώματα διατροφής και στον εμπλουτισμό των τροφίμων, το ασκορβικό οξύ και τα άλατά του χρησιμοποιούνται ευρέως ως αντιοξειδωτικά συντηρητικά τροφίμων (E300: ασκορβικό οξύ, E301: ασκορβικό νάτριο, E302: ασκορβικό ασβέστιο), καθώς αποτρέπουν το μαύρισμα των φρούτων και των φρουτοπολτών, το οποίο προκύπτει κατόπιν έκθεσής τους στον ατμοσφαιρικό αέρα.

## Μεταβολισμός Βιταμίνης C

Τα χαρακτηριστικά του μεταβολισμού που περιγράφονται παρακάτω αφορούν κυρίως στο ασκορβικό οξύ. Η οξειδωμένη μορφή της βιταμίνης C, το δεϋδροασκορβικό οξύ, διατηρεί τις βιοχημικές ιδιότητες της βιταμίνης C, παραμένει σταθερό όμως μόνο για μερικά λεπτά

(χρόνος ημίσειας ζωής: 6 λεπτά) και είτε ανάγεται εκ νέου σε ασκορβικό είτε μεταβολίζεται με μη αναστρέψιμο τρόπο σε αδρανείς μεταβολίτες.

## Απορρόφηση Βιταμίνης C

Η βιταμίνη C απορροφάται από το λεπτό έντερο μέσω ενεργού μεταφοράς από τον νάτριο-εξαρτώμενο μεταφορέα SVCT1 (Sodium-dependent Vitamin C Transporter 1) της κυτταρικής μεμβράνης των εντεροκυττάρων της νήσιδας. Η δραστηριότητα του μεταφορέα είναι υψηλότερη σε ουδέτερο pH και η διαδικασία της ενεργού μεταφοράς είναι δοσοεξαρτώμενη, καθώς επέρχεται κορεσμός του μεταφορέα σε υψηλές δόσεις. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η σχέση μεταξύ της ημερήσιας πρόσληψης βιταμίνης C και των επιπέδων της στο πλάσμα να καθίσταται μη γραμμική. Συγκεκριμένα, το ποσοστό της βιταμίνης C που απορροφάται από το λεπτό έντερο σε δόσεις 30-180 mg ημερησίως κυμαίνεται στο 80%-90%, αλλά σε υψηλότερες δόσεις η απορρόφηση μειώνεται σταδιακά <sup>(2,3,4)</sup>. Έτσι, η πενταπλάσια αύξηση της πρόσληψης από 0,5 gr ημερησίως σε 2,5 gr ημερησίως προκαλεί αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα μόνο κατά 20% <sup>(5)</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι μια μικρή ποσότητα βιταμίνης C απορροφάται πιθανώς και με παθητική διάχυση κατά μήκος του ειλεού. Αυτό πιθανολογείται, καθώς σε χαμηλό pH η βιταμίνη C δεν ιονίζεται και ως εκ τούτου καθίσταται διαπερατή μέσω των κυτταρικών μεμβρανών.

Η οξειδωμένη μορφή της βιταμίνης C, το δεϋδροασκορβικό οξύ, απορροφάται πιθανότατα από τον εντερικό βλεννογόνο μέσω των μεταφορέων γλυκόζης (GLUT). Η γλυκόζη μειώνει την απορρόφηση του δεϋδροασκορβικού οξέος. Σε κάθε περίπτωση, η συμβολή του δεϋδροασκορβικού οξέος στην συνολική ποσότητα της βιταμίνης C που απορροφάται από το έντερο είναι χαμηλή <sup>(118)</sup>.

## Συστηματική κυκλοφορία Βιταμίνης C

Τα επίπεδα της βιταμίνης C στο πλάσμα παρουσιάζουν διακύμανση αναλόγως της ηλικίας. Είναι υψηλότερα στην ηλικία 6-11 ετών, στην συνέχεια δε παρουσιάζουν σταδιακή μείωση. Μετά την ηλικία των 60 ετών, ωστόσο, παρουσιάζουν μια μικρή αύξηση, η οποία αφορά και στα δυο φύλα. Οι γυναίκες έχουν υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης C πλάσματος σε σχέση με τους άνδρες <sup>(119)</sup>.

Η χορήγηση βιταμίνης C από του στόματος, ακόμη και σε πολύ μεγάλες δόσεις, αυξάνει τα επίπεδα στο πλάσμα έως το μέγιστο των 220 μmol/L (70-85 μM). Τα επίπεδα αυτά επιτυγχάνονται συνήθως με ημερήσια δόση που κυμαίνεται μεταξύ 200 και 400 mg. Υψηλότερες δόσεις αυξάνουν περαιτέρω τα επίπεδα βιταμίνης C του

πλάσματος μόνο κατ' ελάχιστον. Εξαιρέση αποτελεί η χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων (3 gr ανά τετράωρο), η οποία μπορεί να επιτύχει επίπεδα βιταμίνης C πλάσματος έως 220 μM. Τα επίπεδα αυτά, ωστόσο, διατηρούνται βραχυχρόνια και ως εκ τούτου δεν μπορεί να καθοριστεί κάποια κλινική χρησιμότητα <sup>(119)</sup>.

Τα επίπεδα βιταμίνης C στο πλάσμα είναι μειωμένα κατά 25% - 50% στους καπνιστές, ενώ μια μικρή μείωση παρουσιάζεται επίσης και σε πρώην καπνιστές. Η μείωση αυτή οφείλεται πιθανώς στην οξειδωτική επίδραση των προϊόντων καύσης του τσιγάρου.

## Ιστική κατανομή Βιταμίνης C

Μετά την απορρόφησή της, η βιταμίνη C διανέμεται ευρέως σε όλους τους ιστούς του σώματος, με τα υψηλότερα επίπεδα να εντοπίζονται στα λευκά αιμοσφαίρια, στα επινεφρίδια, στην υπόφυση και στον αμφιβληστροειδή και τα χαμηλότερα επίπεδα στους νεφρούς και στους μυς. Η υψηλή συγκέντρωση της βιταμίνης C στο νευρικό σύστημα και στους ενδοκρινείς αδένες αντανακλά την συμμετοχή της στην σύνθεση των νευροδιαβιβαστών και των ορμονών, αντίστοιχα.

Η ιστική πρόσληψη γίνεται μέσω ενεργού μεταφοράς κυρίως από τον νάτριο-εξαρτώμενο μεταφορέα SVCT2 (Sodium-dependent Vitamin C Transporter 2). Ο SVCT2 παρουσιάζει σημαντική ομοιότητα με τον SVCT1 (παρουσιάζουν κοινή αλληλουχία αμινοξέων κατά 65%).

Εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στην πλειονότητα των οργάνων, εν αντιθέσει με τον SVCT1, που εκτός του εντερικού βλεννογόνου εκφράζεται στο ήπαρ, στους πνεύμονες, στο δέρμα, στις ωοθήκες, στον προστάτη και στους νεφρούς.

Ο SVCT2 παρουσιάζει δύο-δέκα φορές υψηλότερη συγγένεια πρόσδεσης με την βιταμίνη C σε σύγκριση με τον SVCT1. Ωστόσο, το V<sub>max</sub> είναι σημαντικά χαμηλότερο. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει χαμηλότερη ικανότητα μεταφοράς βιταμίνης C, αλλά με υψηλότερη ευαισθησία, δηλαδή υψηλότερη ικανότητα διαμεμβρανικής μεταφοράς σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης C.

Τα χαρακτηριστικά των μεταφορέων καθορίζουν και την περιοχή δράσης τους: ο SVCT1 ως μεταφορέας της βιταμίνης C της διατροφής στα εντεροκύτταρα και ο SVCT2 ως μεταφορέας της βιταμίνης στους ιστούς (καθότι λειτουργεί και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις) <sup>(119)</sup>.

Ο μεταφορέας SVCT2 δεν εκφράζεται στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Ως εκ τούτου, η βιταμίνη C διέρχεται του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ως δεϋδροασκορβικό οξύ μέσω των μεταφορέων γλυκόζης (GLUT). Εντούτοις, αυτός ο μηχανισμός δεν φαίνεται να αποτε-

λεί τον μοναδικό μηχανισμό παροχής βιταμίνης C στο ΚΝΣ, καθώς στο χοριοειδές πλέγμα εκφράζεται κανονικά ο μεταφορέας SVCT2, καθιστώντας δυνατή την διόδο της βιταμίνης C στον εγκέφαλο.

Τα ενδοκυττάρια επίπεδα βιταμίνης C είναι πολύ υψηλότερα αυτών του πλάσματος. Εξαιρέση αποτελούν τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα οποία δεν εκφράζουν τον μεταφορέα SVCT2 και ως εκ τούτου τα ενδοκυττάρια επίπεδά τους είναι παρόμοια αυτών του πλάσματος.

Η οξειδωμένη μορφή της βιταμίνης C, το δεϋδροασκορβικό οξύ, προσλαμβάνεται από τους περιφερικούς ιστούς μέσω των μεταφορέων γλυκόζης (GLUT).

Η βιταμίνη C παρουσιάζει μικρή τάση να εξέρχεται από τα κύτταρα, πιθανότατα λόγω της υδρόφιλης φύσης της και του αρνητικού φορτίου της σε φυσιολογικό pH <sup>(119)</sup>. Ενδοκυττάρως, ανευρίσκεται είτε ως ασκορβικό είτε ως δεϋδροασκορβικό οξύ. Η αναλογία των δύο μορφών εξαρτάται από την οξειδοαναγωγική κατάσταση των κυττάρων.

Η συνολική ποσότητα βιταμίνης C που αποθηκεύεται στον οργανισμό κυμαίνεται από 300 mg (ποσότητα εγγύς της έλλειψης βιταμίνης C και της εμφάνισης σκορβούτου) έως 2 gr περίπου <sup>(6)</sup>.

## Απέκκριση Βιταμίνης C

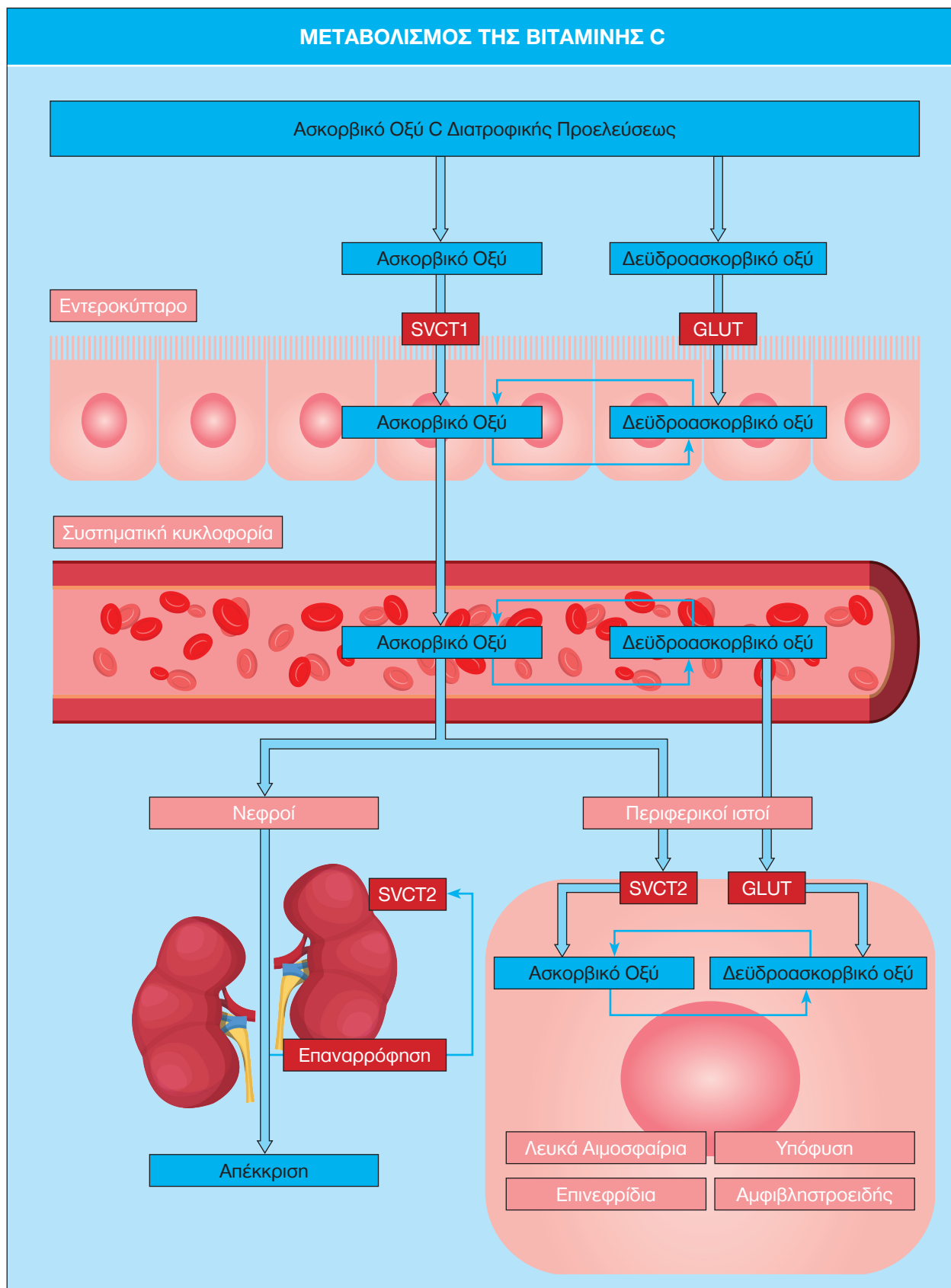
Η βιταμίνη C και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται μέσω των νεφρών. Ένα μέρος της βιταμίνης C, που διηθείται σπειραματικά, επαναροφάται από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Το ποσοστό της βιταμίνης C που επαναροφάται στο νεφρικό σωληνάριο εξαρτάται από την συγκέντρωσή της πλάσμα. Με τον τρόπο αυτό, η νεφρική επαναρόφηση αποτελεί μετά την εντερική απορρόφηση τον δεύτερο ρυθμιστικό μηχανισμό της ομοιοστασίας της βιταμίνης C στον οργανισμό.

Σε ημερήσια διατροφική πρόσληψη που υπερβαίνει τα 80-100 mg, το μεγαλύτερο μέρος της πρόσθετης απορροφούμενης ποσότητας ασκορβικού οξέος απεκκρίνεται αμετάβλητο μέσω των νεφρών, υποδεικνύοντας ότι τα αποθέματα ιστών είναι κορεσμένα σε αυτό το επίπεδο πρόσληψης <sup>(11)</sup>.

Η αύξηση της νεφρικής απέκκρισης του ασκορβικού οξέος σε αύξηση της δόσης οδηγεί σε αντίστροφη σχέση μεταξύ του χρόνου ημίσειας ζωής και της δοσολογίας <sup>(2)</sup> και πιθανότατα προκύπτει λόγω αναστολής της επαναρόφησης του ασκορβικού οξέος από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο <sup>(4)</sup>.

Ο μεταβολισμός της βιταμίνης C απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 13.2**.





Εικόνα 13.2: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της Βιταμίνης C.

## Βιολογικός ρόλος Βιταμίνης C

### Δράση ως αναγωγικός παράγοντας

Η πλέον γνωστή βιολογική δράση της βιταμίνης C (ως ασκορβικό οξύ) είναι η ικανότητά της να δρα ως αναγωγικός παράγων, δωρίζοντας ηλεκτρόνια σε μόρια-δέκτες. Η δράση της ως αναγωγικού παράγοντα γίνεται μέσω του οξειδοαναγωγικού συστήματος ασκορβικού/δεϋδροασκορβικού οξέος.

Στο σύστημα αυτό το ασκορβικό οξύ αποτελεί δότη ηλεκτρονίων, δωρίζοντας διαδοχικά δύο ηλεκτρόνια. Αρχικά, δωρίζοντας ένα ηλεκτρόνιο, οξειδώνεται στην ρίζα του ασκορβικού οξέος (ημιδεϋδροασκορβικό οξύ). Η ρίζα του ασκορβικού οξέος αποτελεί πολύ μικρής δραστηριότητας ελεύθερη ρίζα, η οποία δεν αντιδρά με το οξυγόνο. Εν συνεχεία, η σχηματιζόμενη ρίζα είτε ανάγεται εκ νέου σε ασκορβικό οξύ είτε οξειδώνεται περαιτέρω σε δεϋδροασκορβικό οξύ.

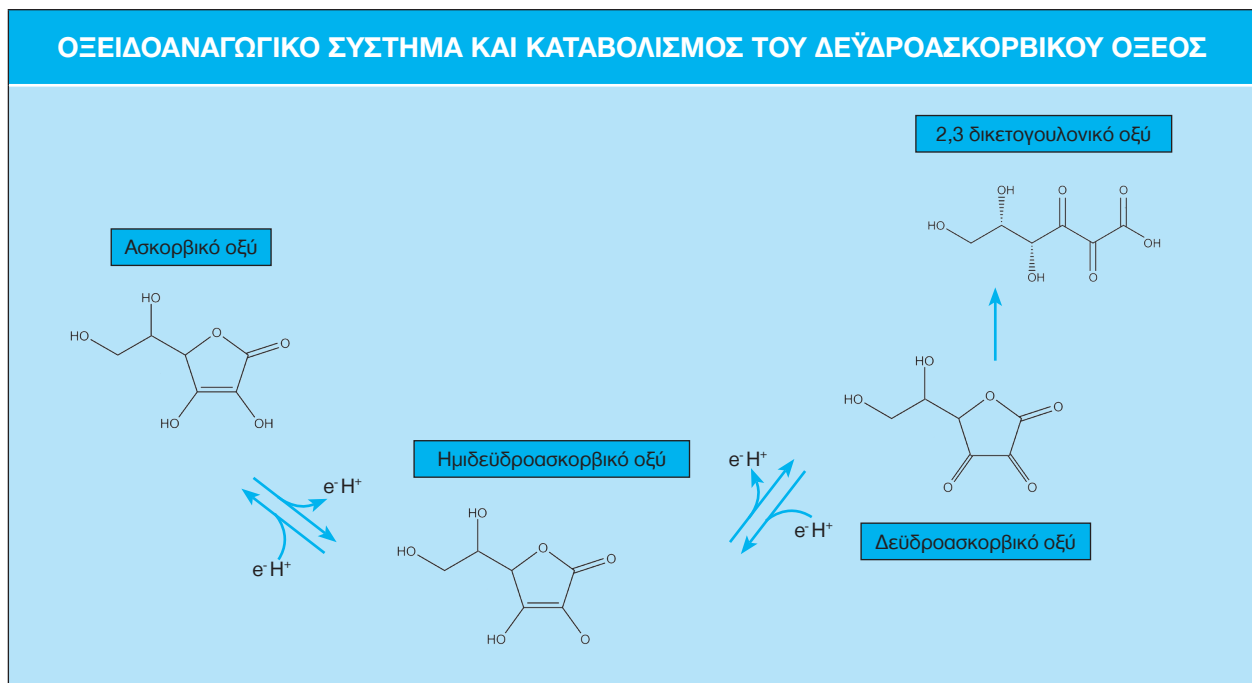
Το δεϋδροασκορβικό οξύ διατηρεί τις βιοχημικές ιδιότητες της βιταμίνης C εκτός βέβαια από την αντιοξειδωτική της ικανότητα. Εντούτοις, παραμένει σταθερό μόνο για μερικά λεπτά και καταβιβάζεται σε 2,3 δικετογουλονικό οξύ ή σε μικρότερο ποσοστό ανάγεται εκ νέου και διαδοχικά σε ημιδεϋδροασκορβικό οξύ και ασκορβικό οξύ.

Ο καταβολισμός του δεϋδροασκορβικού οξέος σε 2,3 δικετογουλονικό οξύ αποτελεί μη αναστρέψιμη διαδικασία και με την υδρολυτική του διάσπαση καταστρέφεται η βιταμινική του δράση (Εικόνα 13.3).

Με βάση αυτή την ιδιότητά του, το ασκορβικό οξύ προστατεύει άμεσα έναν μεγάλο αριθμό σημαντικών βιολογικών μορίων του οργανισμού (πρωτεΐνες, λιπίδια, υδατάνθρακες, DNA, RNA κ.λ.π.) από το οξειδωτικό στρες. Εκτός της άμεσης αντιοξειδωτικής της δράσης, μέσω του οξειδοαναγωγικού συστήματος ασκορβικού/δεϋδροασκορβικού οξέος η βιταμίνη C δρα και ως έμμεσο αντιοξειδωτικό, συμβάλλοντας στην αναγέννηση άλλων αντιοξειδωτικών του οργανισμού, όπως της βιταμίνης E <sup>(6)</sup>.

Αξίζει να επισημανθεί ότι το αντιστρεπτό σύστημα ασκορβικού/δεϋδροασκορβικού οξέος, πέραν της συμμετοχής του σε πλήθος βιοχημικών οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων μετέχει στην παροχή βιταμίνης C στον εγκέφαλο. Στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό δεν εκφράζεται ο μεταφορέας SVCT2 και ως εκ τούτου η βιταμίνη C διέρχεται του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ως δεϋδροασκορβικό οξύ μέσω των μεταφορέων γλυκόζης (GLUT).

Εν συνεχεία, τρέπεται σε ασκορβικό στο εσωτερικό των νευρώνων, συμβάλλοντας έτσι στην κάλυψη των αυξημένων αναγκών του ΚΝΣ.



**Εικόνα 13.3: Οξειδοαναγωγικό σύστημα ασκορβικού/δεϋδροασκορβικού οξέος και καταβολισμός του δεϋδροασκορβικού οξέος σε 2,3 δικετογουλονικό οξύ.** Η αναγωγή του δεϋδροασκορβικού οξέος σε ημιδεϋδροασκορβικό οξύ και ασκορβικό οξύ είναι σχετικά περιορισμένη. Η πλειονότητα του δεϋδροασκορβικού που παράγεται από την οξείδωση του ασκορβικού καταβιβάζεται σε αδρανείς μεταβολίτες. Το γεγονός αυτό φαίνεται από την ταχεία εμφάνιση ανεπάρκειας βιταμίνης C (εντός 30 ημερών) σε περιπτώσεις πλήρους αφαιρέσεως της C από την διατροφή, κάτι που υποδηλώνει ότι το δεϋδροασκορβικό δεν χρησιμεύει ως αποθήκη αναπλήρωσης του ασκορβικού, αλλά μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό.

## Δράση ως αναγωγικός συμπαράγοντας

Μια ιδιαίτερη πτυχή της αντιοξειδωτικής δράσης του ασκορβικού οξέος είναι η ικανότητά του να δρα ως αναγωγικός συμπαράγοντας, δηλαδή να διατηρεί τα συνδεδεμένα με ένζυμα μέταλλα σε ανηγμένη μορφή.

Τα ένζυμα αυτά μετέχουν σε σημαντικές βιοχημικές αντιδράσεις και κυρίως σε οξειδωτικές αντιδράσεις, που καταλήγουν στην εισαγωγή υδροξυλίου σε οργανικά βιομόρια (μονοοξυγενάσες και διοξυγενάσες) <sup>(1,7,58,59)</sup>. Η δράση του ασκορβικού ως αναγωγικού συμπαράγοντα διασφαλίζει την φυσιολογική λειτουργικότητα των ενζύμων αυτών, επηρεάζοντας έναν μεγάλο αριθμό φυσιολογικών λειτουργιών, όπως:

- την φυσιολογική σύνθεση εξαιρετικά σημαντικών βιολογικών μορίων (κολλαγόνο, καρνιτίνη, στεροειδείς ορμόνες κ.ά.),
- την ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης,

- και τη διατήρηση της ακεραιότητας του γονιδιώματος (Πίνακας 13.1)

Η προσφάτως αναγνωρισθείσα συμβολή της βιταμίνης C στην διατήρηση της ακεραιότητας του γονιδιώματος και στην επιγενετική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης αλλάζει τελείως την κλασική αντίληψη περί του φυσιολογικού ρόλου που διαδραματίζει η C στον ανθρώπινο οργανισμό και στην δυνητική πρόληψη χρόνιων νοσημάτων <sup>(60, 61)</sup>.

## Ανοσοτροποποιητική δράση

Η πλέον «διάσημη» βιολογική δράση της βιταμίνης C είναι η επίδρασή της επί της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Εντούτοις, η πλειονότητα των δράσεων που σχετίζονται με την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος προέρχεται από in vitro πειραματικά δεδομένα.

Πιο συγκεκριμένα, σε in vitro μελέτες η βιταμίνη C αυ-

### ΕΝΖΥΜΑ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝ ΤΗΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗ C ΩΣ ΣΥΜΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

Ένζυμο	Βιολογική λειτουργία
<b>Μονοοξυγενάσες*</b>	
Ντοπαμινική βήτα-μονοοξυγενάση	Σύνθεση νοραδρεναλίνης
PAM (Peptidyl - glycine Alpha-amidating Monooxygenase)	Αμιδίωση πεπτιδικών ορμονών
<b>Διοξυγενάσες*</b>	
Ισοένζυμο πρότυπο 4-υδροξυλάσης	Υδροξυλίωση κολλαγόνου
Ισοένζυμο πρότυπο 3-υδροξυλάσης	
Ισοένζυμο λύσυλο υδροξυλάσης	
Ισοένζυμο επαγόμενου από την υποξία μεταγραφικού παράγοντα (HIF)	Υδροξυλίωση του επαγόμενου από την υποξία μεταγραφικού παράγοντα
Υδροξυλάση της τριμέθυλο λυσίνης	Βιοσύνθεση καρνιτίνης
Υδροξυλάση της γ-βουτυρικής βεταΐνης	
4-υδρόξυ-φαίνυλοβουτυρική διοξυγενάση	Μεταβολισμός τυροσίνης
Οικογένεια TET των διοξυγενασών	Απομεθυλίωση DNA
Απομεθυλάσες ιστονών που περιέχουν το πεδίο Jm109j C (Jm109jC)	Απομεθυλίωση ιστονών

\* Οι μονοοξυγενάσες καταλύουν την υδροξυλίωση ενός υποστρώματος, ενώ οι διοξυγενάσες καταλύουν μια αντίδραση που συνδυάζει την υδροξυλίωση ενός συγκεκριμένου υποστρώματος με τη μετατροπή (αποκαρβοξυλίωση) α-κετογλουταρικού οξέος σε ηλεκτρικό οξύ.

Πίνακας 13.1: Ένζυμα που απαιτούν την Βιταμίνη C ως αναγωγικό συμπαράγοντα.

ξάνει την παραγωγή <sup>(62-66)</sup> και βελτιώνει την λειτουργία των λευκών αιμοσφαιρίων <sup>(67,68)</sup>, ιδιαίτερα των πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων, των λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων, καθώς αυξάνει την κυτταρική κινητικότητα <sup>(67)</sup>, την χημειοταξία <sup>(67,68)</sup>, την φαγοκυττάρωση <sup>(68)</sup>, την παραγωγή κυτταροκινών <sup>(70)</sup> και συμβάλλει στην διαφοροποίηση των Β και Τ-λεμφοκυττάρων <sup>(70)</sup>. Επιπροσθέτως, προστατεύει τα μακροφάγα από ουσίες που εκκρίνουν ως απόκριση στον εισβολέα και οι οποίες δύναται να βλάψουν μέσω οξειδωτικής βλάβης τα ίδια τα κύτταρα που τις εκκρίνουν (self-inflicted oxidative damage) <sup>(69)</sup>.

Εν αντιθέσει με τις in vitro μελέτες, σε μελέτες in vivo τα αποτελέσματα της χορήγησης C στην λειτουργία του ανοσοποιητικού είναι αντικρουόμενα, κάτι που πιθανόν οφείλεται στα χαρακτηριστικά της φαρμακοκινητικής της <sup>(72,73)</sup> (δείτε: Βιταμίνη C και καρκίνος).

## Αύξηση της απορρόφησης μη-αιμικού σιδήρου

Η βιταμίνη C αυξάνει την απορρόφηση του σιδήρου που ανευρίσκεται σε φυτικής προελεύσεως τροφές με δύο μηχανισμούς <sup>(9,75)</sup>:

1. προλαμβάνοντας τον σχηματισμό αδιάλυτων και δυσαπορροφήσιμων συμπλόκων σιδήρου,
2. και μετατρέποντας τον τρισθενή σίδηρο σε δισθενή. Ο δισθενής σίδηρος αποτελεί την μορφή εκείνη που απορροφάται από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου.

## Βιταμίνη C και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Βιταμίνης C

Ο καθορισμός των διατροφικών συστάσεων για την βιταμίνη C έγινε βάσει της ποσότητας διατροφικής πρόσληψης που είναι απαραίτητη για την διασφάλιση επαρκούς αντιοξειδωτικής προστασίας και καθορίστηκε από τα επίπεδα βιταμίνης C των πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων. Οι συστάσεις που καθορίστηκαν είναι κατά πολύ υψηλότερες των δόσεων που απαιτούνται για την πρόληψη της ανεπάρκειας της βιταμίνης C <sup>(6,11,15)</sup>.

Στις Η.Π.Α και τον Καναδά έχει καθοριστεί από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) βιταμίνης C (**Πίνακας 13.2**). Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη για τους καπνιστές είναι κατά 35 mg υψηλότερη από την αντίστοιχη των μη καπνιστών, καθώς οι καπνιστές υπόκεινται σε αυξημένο οξειδωτικό στρες και έχουν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης C στο πλάσμα εν συγκρίσει με τους μη καπνιστές <sup>(11,76)</sup>.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η EFSA έχει καθορίσει πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς (τιμή αναφοράς πληθυσμιακής πρόσληψης / Population Reference Intake/P.R.I.) για την βιταμίνη C (**Πίνακας 13.3**).

### Διατροφικές πηγές Βιταμίνης C

Η βιταμίνη C συντίθεται σε όλα τα φυτά που περιέχουν χλωροφύλλη. Τα φρούτα και τα λαχανικά, όπως τα εσπεριδοειδή, οι ντομάτες, οι κόκκινες και πράσινες πιπεριές, τα ακτινίδια, το μπρόκολο, οι φράουλες, τα λάχανα Βρυξελλών και το πεπόνι αποτελούν τις πλουσιότερες διατροφικές πηγές βιταμίνης C <sup>(11,17)</sup>. Η περιεκτικότητα των τροφίμων σε βιταμίνη C μπορεί να μειωθεί σε παρατεταμένη αποθήκευση και με το μαγείρεμα, καθώς το ασκορβικό οξύ είναι υδατοδιαλυτό και καταστρέφεται από την θερμότητα <sup>(11)</sup>. Το γεγονός αυτό, πάντως, είναι ήσσονος σημασίας, καθώς οι πλουσιότερες διατροφικές πηγές βιταμίνης C, όπως τα φρούτα και τα λαχανικά, καταναλώνονται συνήθως ωμά. Η κατανάλωση πέντε μεριδίων φρούτων και λαχανικών ημερησίως παρέχει περισσότερα από 200 mg βιταμίνης C.

### Συμπληρώματα διατροφής Βιταμίνης C

Η βιταμίνη C είναι διαθέσιμη ως συμπλήρωμα διατροφής σε πολλές μορφές, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν επαρκή δεδομένα, τα οποία να καταδεικνύουν κάποια συγκεκριμένη μορφή ως πιο βιοδιαθέσιμη ή πιο βιολογικά δραστική.

Η πλειονότητα των κλινικών μελετών έχει διεξαχθεί με ασκορβικό οξύ και με το άλας νατρίου του ασκορβικού οξέος (ασκορβικό νάτριο).

#### L-ασκορβικό οξύ

Το ασκορβικό οξύ αποτελεί την μορφή της συντριπτικής πλειοψηφίας των συμπληρωμάτων βιταμίνης C. Η φυσική μορφή (που ανευρίσκεται στα φρούτα και τα λαχανικά) και η συνθετική μορφή L-ασκορβικού οξέος είναι χημικώς πανομοιότυπες και δεν διαφέρουν ούτε ως προς την βιολογική τους δράση ούτε ως προς την βιοδιαθεσιμότητά τους <sup>(62,83)</sup>. Αξίζει μάλιστα να αναφερθεί ότι σε μια μικρή μελέτη, στην οποία συγκρίθηκε η βιοδιαθεσιμότητα του συνθετικού ασκορβικού οξέος (σκόνη χορηγούμενη σε νερό) και του φυσικού ασκορβικού οξέος (χυμός πορτοκάλι) με βάση τα επίπεδα ασκορβικού του πλάσματος, η βιοδιαθεσιμότητα του συνθετικού ασκορβικού οξέος ήταν υψηλότερη <sup>(98)</sup>.

#### Άλατα ασκορβικού οξέος

Τα ορυκτά άλατα του ασκορβικού οξέος είναι λιγότερο όξινα από την βιταμίνη C και ως εκ τούτου συνιστώνται σε άτομα με ιστορικό γαστρεντερικών διαταραχών. Το ασκορβικό νάτριο και το ασκορβικό ασβέστιο αποτε-

## ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ C

Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	19-30 έτη	31-50 έτη	51-70 έτη	>70 έτη
Άνδρες	40 mg*	50 mg*	15 mg	25 mg	45 mg	75 mg	90 mg	90 mg	90 mg	90 mg
Γυναίκες	40 mg*	50 mg*	15 mg	25 mg	45 mg	65 mg	75 mg	75 mg	75 mg	75 mg
Κύηση						80 mg	85 mg	85 mg		
Γαλουχία						115 mg	120 mg	120 mg		

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη

Πηγή: Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.

Πίνακας 13.2: Συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη Βιταμίνης C σύμφωνα με το FNB.

## ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ C

Ηλικία	Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς (Population Reference Intake/ P.R.I.)*	
7-11 μήνες	20 mg**	
1-3 έτη	20 mg	
4-6 έτη	30 mg	
7-10 έτη	45 mg	
11-14 έτη	70 mg	
15-17 έτη	Άνδρες	100 mg
	Γυναίκες	90 mg
>18έτη	Άνδρες	110 mg
	Γυναίκες	95 mg
Κύηση	105 mg***	
Γαλουχία	155 mg****	

\* Ως Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς ορίζεται το επίπεδο πρόσληψης ενός θρεπτικού συστατικού, το οποίο είναι επαρκές για το σύνολο σχεδόν (97,5%) του υγιούς πληθυσμού

\*\* Η EFSA θεωρεί ότι δεν υπάρχουν νέα δεδομένα για τον καθορισμό EAR και ως εκ τούτου ενός PRI για τα βρέφη ηλικίας 7-11 μηνών. Η επαρκής πρόσληψη (AI) που προκύπτει από τις παρατηρούμενες προσλήψεις θηλαζόντων βρεφών είναι πιθανότατα πολύ μεγαλύτερη από τις καθημερινές απαιτήσεις, καθώς τα τρόφιμα που καταναλώνονται από τα βρέφη κατά το δεύτερο εξάμηνο της ζωής τους συχνά εμπλουτίζονται με βιταμίνη C. Ως εκ τούτου διατηρήθηκε ως PRI για βρέφη ηλικίας 7-11 μηνών στα 20 mg / ημέρα, μια τιμή που καθορίστηκε από το 1993.

\*\*\* Η Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς της βιταμίνης C, κατά την διάρκεια της κύησης προέκυψε από την προσθήκη 10 mg στην Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς των ενήλικων γυναικών. Η προσθήκη αυτή στηρίζεται στην διαπίστωση ότι η Βιταμίνη C διανέμεται αναλογικά σε όλους τους ιστούς

\*\*\*\* Η Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς της βιταμίνης C, κατά την διάρκεια της γαλουχίας προέκυψε από την προσθήκη 60 mg στην Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς των ενήλικων γυναικών. Η προσθήκη αυτή στηρίζεται στην διαπίστωση ότι η μέση ημερήσια συγκέντρωση βιταμίνης C στο μητρικό γάλα είναι 40 mg. Ως εκ τούτου και με βάση μια μέση απορρόφηση 80% της προσλαμβανόμενης βιταμίνης C, απαιτείται μια μέση επιπλέον λήψη βιταμίνης C 50 mg ημερησίως. Λαμβάνοντας υπόψη ως συντελεστή διακύμανσης (CV/ Coefficientofvariation) το 10% προκύπτουν με στρογγυλοποίηση τα 60 mg.

Πηγή: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA)EFSA Journal 2013;11(11):3418

Πίνακας 13.3: Πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς Βιταμίνης C σύμφωνα με την EFSA.

λούν τις πιο κοινές μορφές αλάτων ασκορβικού οξέος. Το ασκορβικό νάτριο παρέχει 111 mg νατρίου (889 mg ασκορβικού οξέος) ανά 1.000 mg ασκορβικού νατρίου και το ασκορβικό ασβέστιο παρέχει γενικά 90 - 110 mg ασβεστίου (890 - 910 mg ασκορβικού οξέος) ανά 1.000 mg ασκορβικού ασβεστίου. Άλλα άλατα ασκορβικού οξέος περιλαμβάνουν το ασκορβικό κάλιο, το ασκορβικό μαγνήσιο, τον ασκορβικό ψευδάργυρο, το ασκορβικό μολυβδαίνιο, το ασκορβικό χρώμιο και το ασκορβικό μαγγάνιο.

### Σκευάσματα Βιταμίνης C με Φλαβονοειδή

Τα φλαβονοειδή αποτελούν μια μεγάλη κατηγορία υδατοδιαλυτών φυτικών χρωστικών που απαντώνται συχνά σε φρούτα και λαχανικά πλούσια σε βιταμίνη C, (κυρίως στα εσπεριδοειδή και στα μούρα). Υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι τα φλαβονοειδή αυξάνουν την βιοδιαθεσιμότητα και την αποτελεσματικότητα της βιταμίνης C <sup>(77)</sup>.

### Ester-C®

Η Ester-C® αποτελεί μια πατενταρισμένη μορφή βιταμίνης C, που περιέχει ασκορβικό ασβέστιο και μεταβολίτες βιταμίνης C, συμπεριλαμβανομένων του δευδροασκορβικού οξέος, του θρεονικού ασβεστίου και της 4-υδροξυ-5-μεθυλο 3(2H)-φουρανόνης.

Εν αντιθέσει με το ασκορβικό οξύ (AA), διαθέτει αλκαλικό pH και ως εκ τούτου συνιστάται σε άτομα με ιστορικό γαστρεντερικών διαταραχών <sup>(78,79)</sup>. Επιπροσθέτως, υπάρχουν ορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές, στις οποίες η Ester-C® φαίνεται ότι παρουσιάζει αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα εν συγκρίσει με τα κλασικά σκευάσματα ασκορβικού οξέος, κάτι που πιθανώς οφείλεται στους μεταβολίτες του ασκορβικού οξέος <sup>(80,84)</sup>.

### Παλμιτικό ασκορβύλιο

Το παλμιτικό ασκορβύλιο αποτελεί εστέρα της βιταμίνης C (δηλαδή ασκορβικό οξύ συνδεδεμένο με ένα λιπαρό οξύ). Στην περίπτωση του παλμιτικού ασκορβυλίου, η βιταμίνη C είναι εστεροποιημένη στο κορεσμένο λιπαρό οξύ, παλμιτικό οξύ, καθιστώντας την λιποδιαλυτή. Το παλμιτικό ασκορβύλιο ανευρίσκεται ως επί το πλείστον σε κρέμες εξωτερικής χρήσης. Σε από του στόματος σκευάσματα το παλμιτικό ασκορβύλιο πιθανόν υδρολύεται σε ασκορβικό οξύ και παλμιτικό οξύ πριν την απορρόφησή του <sup>(81)</sup>.

### Λοιπές μορφές Βιταμίνης C

- **PureWay-C®**: αποτελεί μια πατενταρισμένη μορφή βιταμίνης C, στην οποία το ασκορβικό οξύ ενσωματώνεται σε μικροσφαιρίδια λιπιδίων για αύξηση της βιοδιαθεσιμότητάς του.

- **Λιποσωμιακές μορφές Βιταμίνης C**: αποτελούν ειδικά σχεδιασμένες φαρμακοτεχνικές μορφές, στις οποίες το ασκορβικό οξύ ενσωματώνεται σε λιποσώματα για αύξηση της βιοδιαθεσιμότητάς του. Τα λιποσώματα (μικροτεμαχιδιακά λιπιδικά σωματίδια) είναι υπό εκτεταμένη έρευνα για περισσότερα από 20 χρόνια χρήση, ως φορείς βελτιωμένης μεταφοράς ενός ευρέως φάσματος παραγόντων.

## Ανεπάρκεια και έλλειψη Βιταμίνης C

### Ανεπάρκεια Βιταμίνης C

Ανεπάρκεια βιταμίνης C εμφανίζεται όταν η ημερήσια πρόσληψη είναι χαμηλότερη από την συνιστώμενη ημερήσια, αλλά υψηλότερη από τα 10 mg. Οι πληθυσμιακές ομάδες με κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας βιταμίνης C είναι:

1. **Άτομα που πάσχουν από σύνδρομο δυσαπορρόφησης** (λόγω μείωσης της απορρόφησης της βιταμίνης C).
2. **Άτομα που υποσιτίζονται** <sup>(6,12)</sup> (αλκοολικοί, χρήστες ναρκωτικών ουσιών, ηλικιωμένοι, τρόφιμοι ιδρυμάτων).
3. **Νεφροπαθείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση** <sup>(16)</sup>.
4. **Νεογνά που σιτίζονται με βρασμένο αγελαδινό γάλα**: τα βρέφη στις ανεπτυγμένες χώρες σιτίζονται με μητρικό γάλα ή/και με βρεφικές φόρμουλες γάλακτος, που παρέχουν επαρκείς ποσότητες βιταμίνης C <sup>(11,18)</sup>. Σε χώρες, στις οποίες τα βρέφη σιτίζονται με βραστό αγελαδινό γάλα, μπορεί να εμφανίσουν ανεπάρκεια βιταμίνης C, λόγω μικρής περιεκτικότητας και αυξημένης καταστροφής από τον βρασμό <sup>(12,17)</sup>.
5. **Καπνιστές**: οι καπνιστές έχουν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης C πλάσματος και λευκοκυττάρων, εν συγκρίσει με τους μη καπνιστές, λόγω αυξημένου οξειδωτικού στρες <sup>(11)</sup>. Για τον λόγο αυτό, το Institute of Medicine (IOM) συνιστά στους καπνιστές να λαμβάνουν 35 mg περισσότερης βιταμίνης C ημερησίως, εν συγκρίσει με τους μη καπνιστές <sup>(11)</sup>. Η έκθεση σε παθητικό κάπνισμα μειώνει επίσης τα επίπεδα βιταμίνης C. Αν και το Institute of Medicine (IOM) δεν έχει καθορίσει μια συγκεκριμένη σύσταση βιταμίνης C για τους παθητικούς καπνιστές, τα άτομα αυτά θα πρέπει να εξασφαλίσουν ότι πληρούν τουλάχιστον τα επίπεδα της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης <sup>(6,11)</sup>.

## Έλλειψη Βιταμίνης C

### Απιοπαθογένεια

Η οξεία έλλειψη βιταμίνης C εμφανίζεται επί παρατεταμένης πρόσληψης βιταμίνης C σε επίπεδα μικρότερα των 10 mg ημερησίως.

### Κλινική εικόνα

Η οξεία έλλειψη βιταμίνης C εκδηλώνεται κλινικά με την εμφάνιση σκορβούτου <sup>(10,11)</sup>. Η χρονική εκδήλωση της νόσου ποικίλλει αναλόγως με τις αποθήκες της βιταμίνης του οργανισμού, αλλά συνήθως εκδηλώνεται εντός ενός μήνα από την μείωση της διατροφικής πρόσληψης σε επίπεδα μικρότερα των 10 mg ημερησίως <sup>(10,12-14)</sup>. Τα αρχικά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν κόπωση (λόγω της διαταραχής της βιοσύνθεσης καρνιτίνης), καταβολή και φλεγμονή των ούλων <sup>(6,15)</sup>.

Καθώς η νόσος εξελίσσεται, διαταράσσεται η σύνθεση του κολλαγόνου, με αποτέλεσμα την εμφάνιση πετεχειών, εκχυμώσεων, πορφύρας, αρθραλγιών, μειωμένης επούλωσης τραυμάτων, θυλακικής υπερκεράτωσης και τριχών δίκην τριμπουσόν <sup>(1,6,10,12,16)</sup>.

Λοιπά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν αιμορραγικά ούλα και χαλάρωση ή απώλεια των δοντιών <sup>(10,12)</sup> και σιδηροπενική αναιμία λόγω της μειωμένης απορρόφησης του σιδήρου και της απώλειας αίματος <sup>(10,15)</sup>. Χωρίς θεραπεία το σκορβούτο είναι θανατηφόρο. Στις αναπτυγμένες χώρες η έλλειψη βιταμίνης C και το σκορβούτο είναι εξαιρετικά σπάνια, καθώς απαιτείται διατροφική πρόσληψη μικρότερη των 10 mg ημερησίως για αρκετές εβδομάδες.

### Θεραπεία

Η θεραπεία του σκορβούτου περιλαμβάνει την χορήγηση 250 mg ασκορβικού οξέος, τέσσερις φορές ημερησίως για μια εβδομάδα.

## Αξιολόγηση του status της Βιταμίνης C

Η αξιολόγηση του διατροφικού status της βιταμίνης C γίνεται με την μέτρηση των επιπέδων βιταμίνης C του πλάσματος, των ούρων και των λευκών αιμοσφαιρίων. Μεταξύ των δυο δεικτών η μέτρηση των επιπέδων βιταμίνης C των λευκών αιμοσφαιρίων θεωρείται ως πιο αξιόπιστος δείκτης, καθότι τα επίπεδα βιταμίνης C του πλάσματος και των ούρων επηρεάζονται από πρόσφατη διατροφική λήψη <sup>(6)</sup>. Επίπεδα βιταμίνης C στα λευκά αιμοσφαίρια μικρότερα από 0,01 mg ανά 108 κύτταρα θεωρούνται ενδεικτικά ανεπάρκειας. Πρέπει να επισημανθεί ότι οι ισχύουσες μέθοδοι μέτρησης της βιταμίνης C στον οργανισμό αδυνατούν να διαχωρίσουν το ασκορβικό (αναχθείσα μορφή) από το δευδροασκορβικό (οξειδωμένη μορφή).

## Βιταμίνη C στην κλινική πράξη

### Μελαγχρωματικές πορφυρικές δερματοπάθειες

Με τον όρο μελαγχρωματικές πορφυρικές δερματοπάθειες περιγράφονται παραδοσιακά πέντε ξεχωριστές οντότητες: η νόσος του Shambert, η πορφύρα Majocchi, η εκζεματοειδής πορφύρα των Δούκα και Καπετανάκη, ο χρυσίζων λειχήνας (lichen aureus) και η πορφυρική λειχνοειδής δερματίτιδα των Gougerot-Blum. Όλες οι μελαγχρωματικές πορφυρικές δερματοπάθειες χαρακτηρίζονται από φλεγμονή του τοιχώματος των τριχοειδών του χορίου (τριχοειδίτιδα) και εξαγγείωση ερυθρών.

Ο ρόλος της βιταμίνης C στην σύνθεση του κολλαγόνου και στην ενίσχυση του τοιχώματος των τριχοειδών, την καθιστούν ως θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση των μελαγχρωματικών πορφυρικών δερματοπαθειών.

Το δοσολογικό σχήμα περιλαμβάνει χορήγηση 1 gr βιταμίνης C, δύο φορές ημερησίως για ένα μήνα και εν συνεχεία 1 gr ημερησίως, για έξι μήνες.

### Κοινό κρυολόγημα

Στην δεκαετία του 1970, ο Linus Pauling πρότεινε ότι η βιταμίνη C θα μπορούσε να θεραπεύσει επιτυχώς ή/και να συμβάλει στην πρόληψη του κοινού κρυολογήματος <sup>(19)</sup>. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να καθιερωθεί ως κοινή πεποίθηση ότι η βιταμίνη C αποτελεί ένα «φυσικά αποτελεσματικό» όπλο έναντι του κοινού κρυολογήματος, παρά τα αντικρουόμενα ευρήματα ελεγχόμενων κλινικών μελετών που διεξήχθησαν αργότερα <sup>(20,21)</sup>.

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει ότι η πρόσληψη βιταμίνης C σε ημερήσιες δόσεις 200 mg δεν μειώνει την συχνότητα εμφάνισης του κοινού κρυολογήματος στον γενικό πληθυσμό, αλλά σε υποκατηγορίες αυτού (αθλητές που ακολουθούν εξαιρετικά απαιτητικά προγράμματα σωματικής άσκησης, άτομα που εκτίθενται σε ψυχρά περιβάλλοντα, άτομα με οριακό status βιταμίνης C, όπως οι ηλικιωμένοι και οι χρόνιοι καπνιστές) <sup>(21-23)</sup>.

Η συμπληρωματική λήψη βιταμίνης C σε υψηλές δόσεις μπορεί να μειώσει την διάρκεια του κοινού κρυολογήματος (8% στους ενήλικες και 14% στα παιδιά) και να βελτιώσει την βαρύτητα των συμπτωμάτων στον γενικό πληθυσμό <sup>(20,23)</sup> μέσω αντιισταμινικής δράσης <sup>(24)</sup>.

Ωστόσο, η έναρξη συμπληρωματικής λήψης βιταμίνης μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων του κρυολογήματος δεν φαίνεται να είναι ιδιαίτερος επωφελής <sup>(21)</sup>.

## Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (Age-related macular degeneration-AMD)

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας αποτελεί την κύρια αιτία απώλεια όρασης στον ανεπτυγμένο κόσμο. Η παθοφυσιολογία της νόσου ενέχει το οξειδωτικό στρες και ως εκ τούτου τα αντιοξειδωτικά (συμπεριλαμβανομένης της βιταμίνης C) αποτέλεσαν αντικείμενο μελέτης τόσο για την πρόληψη όσο και για την θεραπεία της.

Παρά το γεγονός, όμως, ότι πληθυσμιακές μελέτες κοόρτης συσχέτισαν την διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης C και άλλων αντιοξειδωτικών (βιταμίνη E, ψευδάργυρος, β-καροτένιο) με μειωμένη επίπτωση της νόσου <sup>(25)</sup>, τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε προοπτικές μελέτες και σε μετα-αναλύσεις διπλών, τυφλών, τυχαίοποιημένων μελετών <sup>(26,27)</sup>. Αντιθέτως, η πρόσληψη από του στόματος αντιοξειδωτικών φαίνεται ότι σχετίζεται με επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου. Η μελέτη Age-Related Eye Disease Study (AREDS), μια μεγάλη, διπλή, τυφλή, τυχαίοποιημένη placebo controlled κλινική μελέτη, αξιολόγησε την επίδραση των υψηλών δόσεων συγκεκριμένων αντιοξειδωτικών (500 mg βιταμίνης C, 400 IU βιταμίνης E, 15 mg β-καροτενίου, 80 mg ψευδάργυρου και 2 mg χαλκού) στην εξέλιξη της AMD σε 3.597 πάσχοντες με AMD ποικίλης βαρύτητας <sup>(28)</sup>. Μετά από μια μέση περίοδο παρακολούθησης 6,3 ετών, πάσχοντες με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης προχωρημένης AMD που έλαβαν τα αντιοξειδωτικά συμπληρώματα εμφάνισαν μείωση του κινδύνου κατά 28%, εν συγκρίσει με τους συμμετέχοντες που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από την follow up μελέτη AREDS 2 <sup>(29)</sup>.

## Καρκίνος

### Πρόληψη καρκίνου

Η πλειοψηφία των επιδημιολογικών μελετών ανέδειξε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης της βιταμίνης C και των καρκίνων του πνεύμονα, του μαστού, του παχέος εντέρου, του ορθού, του στομάχου, της στοματικής κοιλότητας, του λάρυγγα, του φάρυγγα και του οισοφάγου <sup>(6,7)</sup>. Σε αυτούς τους ασθενείς, επίσης, τα επίπεδα βιταμίνης C του πλάσματος είναι χαμηλότερα εν συγκρίσει με τον γενικό πληθυσμό <sup>(7)</sup>.

Η βιταμίνη C παρουσιάζει πολλαπλές αντικαρκινικές δράσεις όπως:

- αναστολή του in vivo σχηματισμού καρκινογόνων ουσιών, όπως των νιτροζαμινών <sup>(7,30)</sup>,

- ρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης <sup>(6,7)</sup>,
- και μείωση του οξειδωτικού στρες και των επαγόμενων από τις ελεύθερες ρίζες κυτταρικών βλαβών <sup>(1)</sup>.

Παρά τα ανωτέρω δεδομένα, η διεξαγωγή κλινικών μελετών, στις οποίες εξετάστηκε ο ρόλος της συμπληρωματική λήψης βιταμίνης C στην πρόληψη του καρκίνου, δεν ανέδειξε όφελος <sup>(31-38)</sup>. Αξίζει, ωστόσο, να επισημανθεί ότι ένας σημαντικός περιορισμός στις μελέτες αυτές είναι το γεγονός ότι στους συμμετέχοντες δεν μετρήθηκαν επίπεδα βιταμίνης C στο πλάσμα προ και μετά την λήψη των συμπληρωμάτων, καθώς, όπως προαναφέρθηκε στην εισαγωγή, τα επίπεδα της βιταμίνης C στον οργανισμό (πλάσμα και κύτταρα) βρίσκονται υπό αυστηρό έλεγχο: σε από του στόματος ημερήσιες δόσεις 100 mg και άνω, τα κύτταρα φαίνεται να είναι κορεσμένα ως προς την πρόσληψη της βιταμίνης, ενώ σε δόσεις 200 mg και άνω, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυξάνονται μόνο οριακά <sup>(7,50)</sup>. Ως εκ τούτου, εάν τα επίπεδα της βιταμίνης C των συμμετεχόντων κατά την έναρξη της μελέτης ήταν ήδη κοντά σε κορεσμό, η συμπληρωματική χορήγηση αναμενόταν να είχε ελάχιστο επιπρόσθετο όφελος.

### Θεραπεία καρκίνου

Κατά την διάρκεια της δεκαετίας του 1970, οι Cameron, Campbell και Pauling πρότειναν ότι οι υψηλές δόσεις βιταμίνης C βελτιώνουν σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης και την ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο τελικού σταδίου <sup>(39,40)</sup>. Ωστόσο, μετέπειτα διεξαχθείσες διπλές, τυφλές, placebo controlled κλινικές μελέτες δεν επιβεβαίωσαν αυτή την θεωρία <sup>(41,42)</sup>. Η αναντιστοιχία των ανωτέρω ευρημάτων πιθανώς οφείλεται στην διαφορετική οδό χορήγησης της βιταμίνης <sup>(42,43)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, οι Cameron et al. χρησιμοποίησαν συνδυασμό από του στόματος και ενδοφλέβιας χορήγησης, εν αντιθέσει με τις μετέπειτα διεξαχθείσες κλινικές μελέτες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε από του στόματος χορήγηση. Ο διαφορετικός τρόπος χορήγησης συνεπάγεται διαφορετική φαρμακοκινητική και διαφορετικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Πιο συγκεκριμένα, η από του στόματος χορήγηση βιταμίνης C, ακόμη και σε πολύ μεγάλες δόσεις, αυξάνει τα επίπεδα στο πλάσμα έως το μέγιστο των 220 μmol/L, ενώ η ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να προκαλέσει συγκεντρώσεις βιταμίνης C πλάσματος έως και 26.000 μmol/L <sup>(44,45)</sup>. Συγκεντρώσεις αυτού του μεγέθους είναι επιλεκτικά κυτταροτοξικές σε καρκινικά κύτταρα in vitro <sup>(1,46)</sup>, καθώς σε αυτές τις συγκεντρώσεις η βιταμίνη C δρα αφενός μεν προ-οξειδωτικά, αφετέρου δε παράγει υπεροξειδίου του υδρογόνου, το οποίο εμφανίζει εκλεκτική τοξικότητα έναντι των καρκινικών κυττάρων <sup>(48,49)</sup>. Βασίζομενοι στα ευρήματα αυτά καθώς και σε ορισμένα case reports ασθενών με καρκίνο τελικού σταδίου, οι οποίοι είχαν αξιοσημείωτα μεγάλους χρόνους επιβίωσης μετά την χορήγηση υψη-



λής δόσης IV βιταμίνης C, ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν την επανεκτίμηση της χρήσης υψηλής δόσης IV βιταμίνης C στην θεραπεία του καρκίνου <sup>(8,44,47,49)</sup>.

Η ασφάλεια λήψης της βιταμίνης C και λοιπών αντιοξειδωτικών κατά την διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου παραμένει αμφιλεγόμενη. Ορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές συνδέουν την λήψη αντιοξειδωτικών με μειωμένη αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας (κυκλοφωσφαμίδη, κλωραμβουκίλη, καρμουςτίνη, βουσουλφάνη και δοξορουβικίνη) και της ακτινοθεραπείας. Ο προτεινόμενος μηχανισμός είναι ότι τα αντιοξειδωτικά προστατεύουν τα καρκινικά κύτταρα από την επαγόμενη από την χημειοθεραπεία οξειδωτική βλάβη, μειώνοντας ως εκ τούτου το φαρμακολογικό αποτέλεσμα <sup>(51-54)</sup>. Αντιθέτως, άλλες αναφορές συνδέουν την λήψη αντιοξειδωτικών με προστασία των υγιών ιστών από τις επιδράσεις της χημειο- και ακτινοθεραπείας <sup>(51,53)</sup> ή/και με ενίσχυση του θεραπευτικού αποτελέσματος <sup>(55)</sup>. Σε κάθε περίπτωση, οι καρκινοπαθείς πρέπει να συμβουλευούνται πάντοτε τον θεράποντα ογκολόγο τους προ της λήψης οιαδήποτε συμπληρώματος.

## Καρδιαγγειακή νόσος

### Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Η διαταραχή της λειτουργίας του ενδοθηλίου αποτελεί το πρώτο στάδιο της αθηρωμάτωσης. Επιπροσθέτως, σχετίζεται με μείωση της επαγόμενης από το NO αγγειοδιαστολής, αγγειοσύσπασης και διαταραχές του μηχανισμού της πήξης. Η εκτίμηση της λειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου γίνεται μέσω της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής της βραχιονίου αρτηρίας μετά από αντιδραστική υπεραιμία (flow-mediated dilation, FMD). Η FMD σχετίζεται αντιστρόφως με τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων <sup>(86)</sup>. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση του 2014, η οποία περιελάμβανε 44 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε άτομα πάσχοντα ή όχι από χρόνια νόσο, αξιολογήθηκε η επίδραση χορήγησης βιταμίνης C στην ενδοθηλιακή λειτουργία με μέτρηση του FMD (19 μελέτες), αξιολογώντας την ροή αίματος στο αντιβράχιο (20 μελέτες) ή με ανάλυση παλμικού κύματος (5 μελέτες) <sup>(87)</sup>. Στην μετα-ανάλυση αυτή η βραχυπρόθεσμη χορήγηση βιταμίνης C σε δόσεις άνω των 500 mg βελτίωσε την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια, αθηρωμάτωση ή σακχαρώδη διαβήτη, αλλά δεν είχε καμία επίδραση σε άτομα με υπέρταση. Η βιταμίνη C, επίσης, βελτίωσε την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που επάχθηκε πειραματικά σε υγιείς εθελοντές <sup>(87)</sup>.

### Υπέρταση

Αν και τα δεδομένα από τρεις μεγάλες μελέτες κοόρτης (NHS1, NHS2, HPFS) δεν συσχέτισαν την διατροφική πρόσληψη βιταμίνης C με μείωση της αρτηριακής πίε-

σης, δεδομένα από διατομεακές μελέτες καταδεικνύουν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης C του πλάσματος και της αρτηριακής πίεσης τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες <sup>(88-91)</sup>. Επιπροσθέτως, σε μια σχετικά πρόσφατη μετα-ανάλυση μικρών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών μικρής διάρκειας (μέση διάρκεια 8 εβδομάδες) σε 1.407 συμμετέχοντες (10-120 άτομα ανά μελέτη, συμπεριλαμβανομένων νορμοτασικών και υπερτασικών) η ημερήσια συμπληρωματική πρόσληψη 60 έως 4.000 mg βιταμίνης C (μέση δόση 500 mg) μείωσε την συστολική αρτηριακή πίεση κατά 3,84 mm Hg και την διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 1,48 mm Hg <sup>(92)</sup>. Απαιτούνται, πάντως, καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες για την επιβεβαίωση των ευρημάτων αυτών καθώς και για την εξέταση τόσο της διατήρησης αυτών των αποτελεσμάτων σε μακροχρόνιο ορίζοντα όσο και του ρόλου που διαδραματίζουν στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

### Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)

Σε δυο μεγάλου μεγέθους μελέτες κοόρτης, εκ των οποίων μια εικοσαετής μελέτη σε 2.000 Ιάπωνες για 20 χρόνια (Shibata study) και μια δεκαετής μελέτη σε 20.649 ενήλικες (EPIC Norfolk study), η υψηλότερη συγκέντρωση βιταμίνης C στο πλάσμα σχετίστηκε με μείωση κινδύνου ΑΕΕ κατά 29% και 42% αντίστοιχα <sup>(93,94)</sup>. Και στις δύο μελέτες, όμως, οι αυξημένες συγκεντρώσεις βιταμίνης C του πλάσματος συσχετιζόνταν σε μεγάλο βαθμό με την αυξημένη διατροφική πρόσληψη φρούτων και λαχανικών.

Ως εκ τούτου, όπως σε άλλες μελέτες που αφορούσαν στην συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης βιταμίνης C και του κινδύνου χρόνιας νόσου, είναι δύσκολο να διαχωριστούν οι επιδράσεις της βιταμίνης C από τις επιδράσεις των άλλων μικροθρεπτικών συστατικών των φρούτων και των λαχανικών. Επί παραδείγματι, το κάλιο που ανευρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στα φρούτα και στα λαχανικά είναι γνωστό ότι συμβάλλει στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, τροποποιώντας έτσι έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.

### Υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα

Η βιταμίνη C αναστέλλει την σωληναριακή επαναρόφηση του ουρικού οξέος και ως εκ τούτου αυξάνει την απέκκρισή του στα ούρα. Αρκετές μελέτες παρατήρησης καταδεικνύουν ότι η αυξημένη διατροφική πρόσληψη βιταμίνης C σχετίζεται με χαμηλότερες συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στον ορό <sup>(95,96)</sup> και με μείωση του κινδύνου εμφάνισης και της συχνότητας κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας <sup>(97)</sup>. Κάθε αύξηση των επιπέδων βιταμίνης C του πλάσματος κατά 10 μmol/L σχετίζεται με μείωση κατά 2,3 μmol/L των επιπέδων ουρικού <sup>(117)</sup>.

Επιπροσθέτως, η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης C

φαίνεται ότι μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας <sup>(97)</sup>. Τα παραπάνω ευρήματα από μελέτες παρατήρησης πάντως δεν έχουν επιβεβαιωθεί από παρεμβατικές μελέτες, καθιστώντας την λήψη βιταμίνης C στην πρόληψη της ουρικής αρθρίτιδας αμφιλεγόμενη.

## Σήψη και σπηπικό σοκ

Η ανεπάρκεια βιταμίνης C είναι πολύ συχνή σε πάσχοντες από σήψη ή/και σπηπικό σοκ. Οφείλεται σε υπερκαταβολική αντίδραση, απόρροια της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης και συχνά είναι ανθεκτική ακόμη και υπό παρεντερική διατροφή <sup>(99,100)</sup>.

Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τις επιβεβαιωμένες επιδράσεις τις βιταμίνης C επί της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (βελτίωση της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας και αποκατάσταση της ενδοθηλιακής λειτουργίας <sup>(101,106)</sup>, μείωση της έκφρασης των επαγόμενων από τον TNF- $\alpha$  μορίων προσκόλλησης ICAM-1 <sup>(102)</sup>, αποκατάσταση της λειτουργίας των ενδοκυττάρων υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών <sup>(103,104)</sup>, αύξηση της ενδογενούς σύνθεσης νοραδρεναλίνης <sup>(105)</sup>, βακτηριοστατική δράση <sup>(107)</sup>), οδήγησαν στην εξέταση της επίδρασης της παρεντερικής χορήγησης βιταμίνης C σε πάσχοντες από σήψη ή/και σπηπικό σοκ.

Από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης C σε πάσχοντες από σήψη ή/και σπηπικό σοκ:

1. Σταθεροποίησε τα scores SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) και APACHE II (Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation) // Δοσολογικό σχήμα: 50 mg ή 200 mg/kg σωματικού βάρους/ημερησίως για 96 ώρες <sup>(108)</sup>.
2. Μείωσε την απαιτούμενη δοσολογία νοραδρεναλίνης και βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση σε βάθος 28 ημερών. Δοσολογικό σχήμα: 25 mg/kg σωματικού βάρους/ανά εξάωρο για 72 ώρες <sup>(109)</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν περιγραφεί σε σπηπικούς ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια βιταμίνη C (1,5 gr ανά εξάωρο), σε συνδυασμό με υδροκορτιζόνη (50 mg, ανά εξάωρο) και θειαμίνη (200 mg, ανά δωδεκάωρο) μέχρι την έξοδο από την ΜΕΘ. Εν συγκρίσει με την κλασική αγωγή, η προσθήκη του συγκεκριμένου σχήματος μείωσε περισσότερο από το μισό την μέση διάρκεια χρήσης αγγειοσυσπαστικών (18,3 ώρες έναντι 54,9 ωρών) και μείωσε τον κίνδυνο θνησιμότητας κατά σχεδόν 90% <sup>(112)</sup>.

Η ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης C φαίνεται ότι είναι ασφαλής και καλά ανεκτή. Η συνθέστερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η πρόκληση οξαλικής νεφροπάθειας <sup>(113)</sup>.

## Δηλητηρίαση από μόλυβδο

Η έκθεση σε μόλυβδο και η δηλητηρίαση από αυτόν αποτελούν ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας. Ο μόλυβδος αποτελεί ένα από τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα μέταλλα στην βιομηχανία (για την κατασκευή σωλήνων, φύλλων μολύβδου, χρωμάτων και σμάλτων), αν και τα τελευταία χρόνια η χρήση του έχει περιοριστεί αρκετά (δείτε: Ασβέστιο και δηλητηρίαση από μόλυβδο).

Ένας σημαντικός αριθμός συγχρονικών μελετών έχει περιγράψει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του status της βιταμίνης C (διατροφική πρόσληψη, επίπεδα βιταμίνης C ορού) και της συγκέντρωσης μολύβδου του αίματος <sup>(120-122)</sup>. Στην μεγαλύτερη εξ αυτών, που περιελάμβανε 19.578 άτομα, συμπεριλαμβανομένων 4.214 παιδιών ηλικίας 6-16 ετών, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης C στον ορό σχετίζονται με σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις μολύβδου στο αίμα. Επιπροσθέτως, η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης C από καπνιστές είχε ως αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων μολύβδου της συστηματικής κυκλοφορίας <sup>(123)</sup>.

Ο μηχανισμός, με τον οποίο η βιταμίνη C μειώνει τα επίπεδα του μολύβδου στο αίμα, δεν έχει καθοριστεί. Έχει προταθεί ότι πιθανόν αναστέλλει την εντερική απορρόφηση <sup>(123)</sup> ή/και αυξάνει την νεφρική απέκκριση μολύβδου στα ούρα <sup>(124)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Βιταμίνης C

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

**Γαστρεντερικές διαταραχές:** Δόσεις βιταμίνης C μέχρι 3 gr ημερησίως γίνονται καλά ανεκτές από την πλειοψηφία του γενικού πληθυσμού. Δόσεις άνω των 3 gr ημερησίως έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση γαστρεντερικών διαταραχών, κυρίως ναυτίας, κοιλιακού άλγους και διάρροιας, λόγω της ωσμωτικής δράσης της μη απορροφηθείσας βιταμίνης C <sup>(11)</sup>.

**Νεφρολιθίαση:** δεν έχει καθοριστεί εάν η από του στόματος λήψη υψηλών δόσεων βιταμίνης C αυξάνει την νεφρική απέκκριση οξαλικών και ως εκ τούτου εάν αυξάνει τον κίνδυνο νεφρολιθίασης. Σε μόλις μια μελέτη αναφέρθηκε ότι η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης C (1-2 gr ημερησίως) αύξησε την νεφρική απέκκριση οξαλικών σε ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη νεφρολιθίαση στα πλαίσια προϋπάρχουσας οξαλουρίας <sup>(14)</sup>. Το συγκεκριμένο εύρημα δεν επιβεβαιώθηκε σε μελέτες σε υγιή άτομα. Οι μελέτες κοόρτης των Curhan et al., 1996 και 1999 <sup>(56,57)</sup>, δείχνουν ότι η πρόσληψη 1,5 gr βιταμίνης C ημερησίως δεν αυξάνει τον κίνδυνο νεφρολιθίασης. Ο κίνδυνος νεφρολιθίασης και οξαλικής νεφροπάθειας αυξάνεται σε χορήγηση υψηλών ενδοφλεβίων δόσεων <sup>(113)</sup>.

**Προοξειδωτική δράση Βιταμίνης C:** αν και ο σημαντικότερος βιολογικός ρόλος της βιταμίνης C είναι η δράση της ως αναγωγικός παράγοντας, *in vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι μπορεί να αλληλεπιδράσει με ορισμένα ελεύθερα μεταλλικά ιόντα, οδηγώντας στον σχηματισμό δυνητικά βλαπτικών ελεύθερων ριζών. Αν και τα ελεύθερα μεταλλικά ιόντα δεν ανευρίσκονται γενικά υπό φυσιολογικές συνθήκες στον οργανισμό, έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι οι υψηλές δόσεις βιταμίνης C μπορεί να προκαλέσουν οξειδωτική βλάβη <sup>(114,115)</sup>. Παρά το γεγονός ότι η θεωρία αυτή έτυχε ευρέος ενδιαφέροντος, η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν παρέχει αξιόπιστες αποδείξεις ότι η συμπληρωματική πρόσληψη βιταμίνης C προάγει την οξειδωτική βλάβη υπό φυσιολογικές συνθήκες στους ανθρώπους <sup>(116)</sup>.

## Αντενδείξεις

Δεν έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία.

## Προφυλάξεις

Συνιστάται προσοχή στην χορήγηση υψηλών δόσεων σε πάσχοντες από νεφρική ανεπάρκεια, νεφρολιθίαση, αιμοχρωμάτωση, θαλασσαιμία, σιδηροβλαστική αναιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία, ανεπάρκεια G-6-PD (ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης) και ανεπάρκεια της πυρουβικής κινάσης (PK).

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η βιταμίνη C χορηγείται άφοβα τόσο στην κύηση όσο και στην γαλουχία. Το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρό-

σληψης (UL), σύμφωνα με το FNB, στην κύηση και στην γαλουχία είναι 2 gr ημερησίως.

## Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)

Δεν έχει καθοριστεί ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης για το ασκορβικό οξύ από την EFSA <sup>(85)</sup>, καθώς, παρά την εκτεταμένη λήψη υψηλών δόσεων βιταμίνης C από συμπληρώματα διατροφής, έχουν διεξαχθεί πολύ λίγες ελεγχόμενες μελέτες που εξέτασαν συγκεκριμένα την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Στην πλειονότητα αυτών η εμφάνιση γαστρεντερικών διαταραχών σε υψηλές δόσεις αποτελεί την συχνότερα εμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια. Εντούτοις, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα συσχέτισης δόσης-αποτελέσματος σε συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες, όπως οι ηλικιωμένοι και τα παιδιά, καθιστώντας έτσι αδύνατο τον καθορισμό ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης.

Αντιθέτως, για πρώτη φορά το 2000 στις ΗΠΑ, καθορίστηκε από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης (Πίνακας 13.4). Ο καθορισμός του έγινε λαμβάνοντας ως LOAEL το επίπεδο των 3-4 gr ημερησίως, στο οποίο έχει περιγραφεί συνήθως η εμφάνιση γαστρεντερικών διαταραχών. Το LOAEL των 3 gr ημερησίως διαιρέθηκε με το 1,5 (παράγοντας αβεβαιότητας) και προέκυψε ως NOAEL το επίπεδο των 2 gr ημερησίως, το οποίο και υιοθετήθηκε ως ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης για τον ενήλικο.

### ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως
FNB (Food and Nutrition Board)	0-1 έτους	Δεν κατέστη δυνατός ο προσδιορισμός*
	1-3 ετών	400
	4-8 ετών	650
	9-13 ετών	1.200
	14-18 ετών	1.800
	>18 ετών	2.000
	Κύηση	2.000
	Γαλουχία	2.000

\*η πρόσληψη ασκορβικού οξέος σε ηλικία έως ενός έτους συνιστάται να γίνεται μόνο μέσω της διατροφής

Πίνακας 13.4: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Ασκορβικού οξέος σύμφωνα με το FNB.

Το επίπεδο αυτό ισχύει και για την κύηση και την γαλουχία, λόγω έλλειψης βιβλιογραφικών αναφορών που να αναφέρουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Με τροποποίηση του επιπέδου αυτού βάσει του σωματικού βάρους, προκύπτουν οι αντίστοιχες τιμές στις λοιπές ηλικιακές ομάδες.

## Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις της βιταμίνης C με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον **πίνακα 13.5**.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ C	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
<b>Αντισυλληπικά που περιέχουν αιθυνυλοιστραδιόλη</b>	Μείωση του ηπατικού καταβολισμού της αιθυνυλοιστραδιόλης και αύξηση των επιπέδων της στο πλάσμα.
<b>Δεσφεριοξαμίνη</b>	Η βιταμίνη C αυξάνει στην απορρόφηση του σιδήρου και ως εκ τούτου απαιτείται τροποποίηση της δόσης της δεσφεριοξαμίνης.
<b>Ομαδακυκλίνη</b>	Μείωση των επιπέδων της ομαδακυκλίνης στο πλάσμα λόγω μείωσης της απορρόφησης της.
<b>Τετρακυκλίνες</b>	Οι τετρακυκλίνες μειώνουν τα επίπεδα της βιταμίνης C, λόγω αύξησης της νεφρικής απέκκρισης.
<b>Βαρβιτουρικά</b>	Μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης C και αύξηση της νεφρικής απέκκρισης.
<b>Βαρφαρίνη</b>	Μείωση της δράσης της βαρφαρίνης λόγω φαρμακοδυναμικού ανταγωνισμού σε ημερήσιες δόσεις βιταμίνης C >10gr.
<b>Αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο</b>	Η βιταμίνη C αυξάνει την απορρόφηση του αργιλίου προκαλώντας επίταση των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιόξινων που περιέχουν αργίλιο.
<b>Ασπιρίνη</b>	Η ασπιρίνη αυξάνει την αποβολή της βιταμίνης C μέσω των ούρων. Υψηλές δόσεις βιταμίνης C προκαλούν αύξηση των επιπέδων της Ασπιρίνης στο αίμα μέσω μείωσης της νεφρικής κάθαρσης.
<b>Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα</b>	
<b>Εκχύλισμα βρώμης</b>	Αλληλεπίδραση με άγνωστο μηχανισμό/Να λαμβάνονται με 2 ώρες διαφορά.
<b>Χαλκός</b>	Μείωση της απορρόφησης του χαλκού.

Πίνακας 13.5: Αλληλεπιδράσεις Βιταμίνης C.

## Βιβλιογραφία

- Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr* 2007;137:2171-84.
- Kallner A et al. Steady-state turnover and body pool of ascorbic acid in man. *Am J Clin Nutr*. 1979 Mar;32(3):530-9.
- Hornig et al. In *Vitamin C: Ascorbic Acid*. J. N. Counsell & D.H. Hornig, Eds.: 225-248. Applied Science Publishers. London.
- Blanchard J, Tozer TN & Rowland M: Pharmacokinetic perspectives on megadoses of ascorbic acid. *Am. J. Clin. Nutr.* 66, 1165-1171.
- Levine et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Apr 16;93(8):3704-9.
- Jacob RA, Sotoudeh G. Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutr Clin Care* 2002;5:66-74.
- Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1086-107.
- Frei B, England L, Ames BN. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:6377-81.
- Gershoff SN. Vitamin C (ascorbic acid): new roles, new requirements? *Nutr Rev* 1993;51:313-26.
- Wang AH, Still C. Old world meets modern: a case report of scurvy. *Nutr Clin Pract* 2007;22:445-8.
- Institute of Medicine. *Food and Nutri-*

- tion Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
12. Weinstein M, Babyn P, Zlotkin S. An orange a day keeps the doctor away: scurvy in the year 2000. *Pediatrics* 2001;108:E55.
  13. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:3704-9.
  14. Levine M, Rumsey SC, Daruwala R, Park JB, Wang Y. Criteria and recommendations for vitamin C intake. *JAMA* 1999;281:1415-23.
  15. Francescone MA, Levitt J. Scurvy masquerading as leukocytoclastic vasculitis: a case report and review of the literature. *Cutis* 2005;76:261-6.
  16. Deicher R, Hörl WH. Vitamin C in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2003;26:100-6.
  17. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2011. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 24. Nutrient Data Laboratory Home Page, <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>
  18. Bates CJ. Bioavailability of vitamin C. *Eur J Clin Nutr* 1997;51 (Suppl 1):S28-33.
  19. Pauling L. The significance of the evidence about ascorbic acid and the common cold. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971;68:2678-81.
  20. Douglas RM, Hemilä H. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *PLoS Med* 2005;2:e168.
  21. Douglas RM, Hemilä H, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD000980.
  22. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab* 2006;50:85-94.
  23. Hemilä H. The role of vitamin C in the treatment of the common cold. *Am Fam Physician* 2007;76:1111, 1115.
  24. Johnston CS. The antihistamine action of ascorbic acid. *Subcell Biochem* 1996;25:189-213.
  25. Van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, Witteman JC, Klaver CC, Hofman A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005;294:3101-7.
  26. Evans J. Primary prevention of age-related macular degeneration. *BMJ* 2007;335:729.
  27. Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, Simpson JA, Guymer RH. Dietary antioxidants and primary prevention of age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:755.
  28. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
  29. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Lutein/zeaxanthin for the treatment of age-related cataract: AREDS2 randomized trial report no. 4. *JAMA Ophthalmol* 2013. Online May 5.
  30. Hecht SS. Approaches to cancer prevention based on an understanding of N-nitrosamine carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;216:181-91.
  31. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;164:2335-42.
  32. Galan P, Briançon S, Favier A, Bertrais S, Preziosi P, Faure H, et al. Antioxidant status and risk of cancer in the SU.VI.MAX study: is the effect of supplementation dependent on baseline levels? *Br J Nutr* 2005;94:125-32.
  33. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:52-62.
  34. Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Van Denburgh M, et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:14-23.
  35. Taylor PR, Li B, Dawsey SM, Li JY, Yang CS, Guo W, et al. Prevention of esophageal cancer: the nutrition intervention trials in Linxian, China. Linxian Nutrition Intervention Trials Study Group. *Cancer Res* 1994;54(7 Suppl):2029s-31s.
  36. Qiao YL, Dawsey SM, Kamangar F, Fan JH, Abnet CC, Sun XD, et al. Total and cancer mortality after supplementation with vitamins and minerals: follow-up of the Linxian General Population Nutrition Intervention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:507-18.
  37. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD004183.
  38. Coulter I, Hardy M, Shekelle P, Udani J, Spar M, Oda K, et al. Effect of the supplemental use of antioxidants vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 for the prevention and treatment of cancer. Evidence Report/Technology Assessment Number 75. AHRQ Publication No. 04-E003. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2003.
  39. Cameron E, Campbell A. The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem Biol Interact* 1974;9:285-315.
  40. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1976;73:3685-9.
  41. Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, Rubin J, O'Connell MJ, Ames MM. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N Engl J Med* 1985;312:137-41.
  42. Coulter I, Hardy M, Shekelle P, Udani J, Spar M, Oda K, et al. Effect of the supplemental use of antioxidants vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 for the prevention and treatment of cancer. Evidence Report/Technology Assessment Number 75. AHRQ Publication No. 04-E003. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2003.
  43. Bruno EJ Jr, Ziegenfuss TN, Landis J. Vitamin C: research update. *Curr Sports Med Rep* 2006;5:177-81.
  44. Padayatty SJ, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, Hoffer LJ, Levine M. Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. *CMAJ* 2006;174:937-42.
  45. Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, Melnychuk D, Padayatty SJ, Rosadiuk K, et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol* 2008;19:1969-74.
  46. Shekelle P, Morton S, Hardy M. Effect of supplemental antioxidants vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 for the prevention and treatment of cardiovascular disease. Evidence Report/Technology Assessment No. 83 AHRQ Publication No. 03-E043. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2003.
  47. Chen Q, Espey MG, Sun AY, Pooput C, Kirk KL, Krishna MC, et al. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:11105-9.
  48. Chen Q, Espey MG, Krishna MC, Mitchell JB, Corpe CP, Buettner GR, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver

- hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:13604-9.
49. Levine M, Espey MG, Chen Q. Losing and finding a way at C: new promise for pharmacologic ascorbate in cancer treatment. *Free Radic Biol Med* 2009;47:27-9.
  50. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, Wesley RA, Levine M. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med* 2004;140:533-7.
  51. Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, Sagar SM, Vickers A, Blumberg JB. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J Natl Cancer Inst* 2008;100:773-83.
  52. Ladas EJ, Jacobson JS, Kennedy DD, Teel K, Fleischauer A, Kelly KM. Antioxidants and cancer therapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004;22:517-28.
  53. Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaal C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007;33:407-18.
  54. Heaney ML, Gardner JR, Karasavvas N, Golde DW, Scheinberg DA, Smith EA, et al. Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer Res* 2008;68:8031-8.
  55. Prasad KN. Rationale for using high-dose multiple dietary antioxidants as an adjunct to radiation therapy and chemotherapy. *J Nutr* 2004;134:3182S-3S.
  56. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of the intake of vitamins C and B6, and the risk of kidney stones in men. *J Urol* 1996;155:1847-51.
  57. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:840-5.
  58. Levine M, Padayatty SJ. Vitamin C. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:416-426.
  59. Englard S, Seifter S. The biochemical functions of ascorbic acid. *Annu Rev Nutr.* 1986;6:365-406.
  60. Camarena V, Wang G. The epigenetic role of vitamin C in health and disease. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(8):1645-1658.
  61. Young JI, Zuchner S, Wang G. Regulation of the epigenome by vitamin C. *Annu Rev Nutr.* 2015;35:545-564.
  62. Jariwalla RJ, Harakeh S. Antiviral and immunomodulatory activities of ascorbic acid. In: Harris JR, ed. *Subcellular Biochemistry*. Vol. 25. *Ascorbic Acid: Biochemistry and Biomedical Cell Biology*. New York: Plenum Press; 1996:215-231.
  63. Kennes B, Dumont I, Brohee D, Hubert C, Neve P. Effect of vitamin C supplements on cell-mediated immunity in old people. *Gerontology.* 1983;29(5):305-310.
  64. Panush RS, Delafuente JC, Katz P, Johnson J. Modulation of certain immunologic responses by vitamin C. III. Potentiation of in vitro and in vivo lymphocyte responses. *Int J Vitam Nutr Res Suppl.* 1982;23:35-47.
  65. Prinz W, Bortz R, Bregin B, Hersch M. The effect of ascorbic acid supplementation on some parameters of the human immunological defence system. *Int J Vitam Nutr Res.* 1977;47(3):248-257.
  66. Vallance S. Relationships between ascorbic acid and serum proteins of the immune system. *Br Med J.* 1977;2(6084):437-438.
  67. Anderson R, Oosthuizen R, Maritz R, Theron A, Van Rensburg AJ. The effects of increasing weekly doses of ascorbate on certain cellular and humoral immune functions in normal volunteers. *Am J Clin Nutr.* 1980;33(1):71-76.
  68. Levy R, Shriker O, Porath A, Riesenberk K, Schlaeffer F. Vitamin C for the treatment of recurrent furunculosis in patients with impaired neutrophil functions. *J Infect Dis.* 1996;173(6):1502-1505.
  69. Jariwalla RJ, Harakeh S. Mechanisms underlying the action of vitamin C in viral and immunodeficiency disease. In: Packer L, Fuchs J, eds. *Vitamin C in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1997:309-322.
  70. Dahl H, Degre M. The effect of ascorbic acid on production of human interferon and the antiviral activity in vitro. *Acta Pathol Microbiol Scand B.* 1976;84B(5):280-284.
  71. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients.* 2017;9(11).
  72. Lykkesfeldt J, Poulsen HE. Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2010;103(9):1251-1259.
  73. Michels AJ, Frei B. Myths, artifacts, and fatal flaws: identifying limitations and opportunities in vitamin C research. *Nutrients.* 2013;5(12):5161-5192.
  74. Kyle RA, Shampo MA: "Walter Haworth - Synthesis of Vitamin C", *Mayo Clinic Proceedings* 77(2):108, 2002.
  75. Hallberg L, Brune M, Rossander L. The role of vitamin C in iron absorption. *Int J Vitam Nutr Res Suppl.* 1989;30:103-8.
  76. Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, Lacher DA. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1252-1263.
  77. Carr AC, Vissers MC. Synthetic or food-derived vitamin C—are they equally bioavailable? *Nutrients.* 2013;5(11):4284-4304.
  78. Gruenewald J, Graubaum HJ, Busch R, Bentley C. Safety and tolerance of ester-C compared with regular ascorbic acid. *Adv Ther.* 2006 Jan-Feb; 23(1):171-8.
  79. Ye Q, Combs M, Mitmesser S. Effects of Ester-C® and ascorbic acid on gastrointestinal outcomes: a randomized, double-blind trial. *FASEB J.* 2015;29(1 Supplement):920-928.
  80. Susan H. Mitmesser, Qian Ye, Mal Evans, and Maile Combs. Determination of plasma and leukocyte vitamin C concentrations in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with Ester-C®. *Springer plus.* 2016; 5(1): 1161 Published online 2016 Jul 25. doi: 10.1186/s40064-016-2605-7.
  81. DeRitter E, Cohen N, Rubin SH. Physiological availability of dehydro-L-ascorbic acid and palmitoyl-L-ascorbic acid. *Science.* 1951;113:628-631.
  82. Mangels, A.R. et al. The bioavailability to humans of ascorbic acid from oranges, orange juice, and cooked broccoli is similar to that of synthetic ascorbic acid. *Journal of Nutrition.* 1993; volume 123: pages 1054-1061.
  83. Gregory, J.F. Ascorbic acid bioavailability in foods and supplements. *Nutrition Reviews.* 1993; volume 51: pages 301-309.
  84. Fay MJ, Bush MJ, Verlangieri AJ. Effect of aldonic acids on the uptake of ascorbic acid by 3T3 mouse fibroblasts and human T lymphoma cells. *Gen Pharmacol.* 1994 Nov; 25(7):1465-9.
  85. Scientific Committee on Food and Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006. Tolerable Upper Intake Levels for vitamins and minerals. European Food Safety Authority, Parma, Italy. Available at: [www.efsa.eu](http://www.efsa.eu).
  86. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(11).
  87. Ashor AW, Lara J, Mathers JC, Siervo M. Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis.* 2014;235(1):9-20.

88. Block G, Jensen CD, Norkus EP, Hudes M, Crawford PB. Vitamin C in plasma is inversely related to blood pressure and change in blood pressure during the previous year in young Black and White women. *Nutr J*. 2008;7:35.
89. Moran JP, Cohen L, Greene JM, et al. Plasma ascorbic acid concentrations relate inversely to blood pressure in human subjects. *Am J Clin Nutr*. 1993;57(2):213-217.
90. Myint PK, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Association between plasma vitamin C concentrations and blood pressure in the European prospective investigation into cancer-Norfolk population-based study. *Hypertension*. 2011;58(3):372-379.
91. Buijsse B, Jacobs DR, Jr., Steffen LM, Kromhout D, Gross MD. Plasma ascorbic acid, a priori diet quality score, and incident hypertension: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144920.
92. Juraschek SP, Guallar E, Appel LJ, Miller ER, 3rd. Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(5):1079-1088.
93. Yokoyama T, Date C, Kokubo Y, Yoshiike N, Matsumura Y, Tanaka H. Serum vitamin C concentration was inversely associated with subsequent 20-year incidence of stroke in a Japanese rural community. The Shibata study. *Stroke*. 2000;31(10):2287-2294.
94. Myint PK, Luben RN, Welch AA,ingham SA, Wareham NJ, Khaw KT. Plasma vitamin C concentrations predict risk of incident stroke over 10 y in 20 649 participants of the European Prospective Investigation into Cancer Norfolk prospective population study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(1):64-69.
95. Gao X, Curhan G, Forman JP, Ascherio A, Choi HK. Vitamin C intake and serum uric acid concentration in men. *J Rheumatol*. 2008;35(9):1853-1858.
96. Zheng Z, Harman JL, Coresh J, et al. The dietary fructose: vitamin C intake ratio is associated with hyperuricemia in African-American adults. *J Nutr*. 2018;148(3):419-426.
97. Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):502-507.
98. Pelletier, O. & Keith, M.O. Bioavailability of synthetic and natural ascorbic acid. *Journal of the American Dietetic Association*. 1974; 64: 271-275.
99. Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, Chambers S, Mehrtens J, Shaw GM. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care*. 2017;21(1):300.
100. Pravda J. Metabolic theory of septic shock. *World J Crit Care Med*. 2014;3(2):45-54.
101. May JM, Harrison FE. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Dec 10; 19(17):2068-83.
102. Mo SJ, Son EW, Rhee DK, Pyo S. Modulation of TNF-alpha-induced ICAM-1 expression, NO and H2O2 production by alginate, allicin and ascorbic acid in human endothelial cells. *Arch Pharm Res*. 2003 Mar; 26(3):244-51.
103. Okamoto K, Tanaka H, Makino Y, Makino I. Restoration of the glucocorticoid receptor function by the phosphodiester compound of vitamins C and E, EPC-K1 (L-ascorbic acid 2-[3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-2H-1-benzopyran-6-yl hydrogen phosphate] potassium salt), via a redox-dependent mechanism. *Biochem Pharmacol*. 1998 Jul 1; 56(1):79-86.
104. Fujita I, Hirano J, Itoh N, Nakanishi T, Tanaka K. Dexamethasone induces sodium-dependent vitamin C transporter in a mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1. *Br J Nutr*. 2001 Aug; 86(2):145-9.
105. Carr AC, Shaw GM, Fowler AA, Natarajan R. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? *Crit Care*. 2015 Nov 27; 19(11):418.
106. Wilson JX. Mechanism of action of vitamin C in sepsis: ascorbate modulates redox signaling in endothelium. *Biofactors*. 2009 Jan-Feb; 35(1):5-13.
107. Mandl J, Szarka A, Bánhegyi G. Vitamin C: update on physiology and pharmacology. *Br J Pharmacol*. 2009 Aug; 157(7):1097-110.
108. Fowler AA, 3rd, Syed AA, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med*. 2014;12:32.
109. Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M, Khalili H. Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J Res Pharm Pract*. 2016;5(2):94-100.
110. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*. 2017;151(6):1229-1238.
111. Spoelstra-de Man AME, Elbers PWG, Oudemans-Van Straaten HM. Vitamin C: should we supplement? *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(4):248-255.
112. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*. 2017;151(6):1229-1238.
113. Spoelstra-de Man AME, Elbers PWG, Oudemans-Van Straaten HM. Vitamin C: should we supplement? *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(4):248-255.
114. Lee SH, Oe T, Blair IA. Vitamin C-induced decomposition of lipid hydroperoxides to endogenous genotoxins. *Science*. 2001;292(5524):2083-2086.
115. Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec J. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature*. 1998;392(6676):559.
116. Carr A, Frei B. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? *Faseb J*. 1999;13(9):1007-1024.
117. Camilla J Kobylecki, Shoaib Afzal, Børge G Nordestgaard. Genetically high plasma vitamin C and urate: a Mendelian randomization study in 106 147 individuals from the general population. *Rheumatology*, Volume 57, Issue 10, October 2018, Pages 1769–1776.
118. Lykkesfeldt J., Tveden-Nyborg P. The pharmacokinetics of vitamin C. *Nutrients*. 2019;11:2412.
119. MartinDoseděl, EduardJirkovský, KateřinaMacáková, LenkaKujovská Krčmová, LenkaJavorská, Jana-Pourová, LauraMecoloni, FernandoRemião,LucieNováková, PřemyslMladěnka. Vitamin C—Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients*. 2021 Feb; 13(2): 615.
120. Cheng Y, Willett WC, Schwartz J, Sparrow D, Weiss S, Hu H. Relation of nutrition to bone lead and blood lead levels in middle-aged to elderly men. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol*. 1998;147(12):1162-1174.
121. Simon JA, Hudes ES. Relationship of ascorbic acid to blood lead levels. *JAMA*. 1999;281(24):2289-2293.
122. Lee DH, Lim JS, Song K, Boo Y, Jacobs DR, Jr. Graded associations of blood lead and urinary cadmium concentrations with oxidative-stress-related markers in the U.S. population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspect*. 2006;114(3):350-354.
123. Dawson EB, Evans DR, Harris WA, Teter MC, McGanity WJ. The effect of ascorbic acid supplementation on the blood lead levels of smokers. *J Am Coll Nutr*. 1999;18(2):166-170.
124. Abam E, Okediran BS, Odukoya OO, Adamson I, Ademuyiwa O. Reversal of ionoregulatory disruptions in occupational lead exposure by vitamin C. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2008;26(3):297-304.

## 14. Βιταμίνη D

### Εισαγωγή

Η βιταμίνη D αποτελεί ένα μικροθρεπτικό συστατικό, η αναγκαιότητα του οποίου για τον οργανισμό ήταν μέχρι προσφάτως παραγνωρισμένη από το σύνολο της επιστημονικής κοινότητας, καθώς αφενός μεν ο βιολογικός της ρόλος είχε περιοριστεί στον μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου, αφετέρου δε η ικανότητα του οργανισμού να την συνθέτει οδήγησε σε «εφesusχασμό» όσον αφορούσε στην ανάγκη συμπληρωματικής διατροφικής πρόσληψης. Μάλιστα, ακόμη και στον μεταβολισμό του ασβεστίου, όπου ο ρόλος της στην πρόληψη της ραχίτιδας και της οστεομαλακίας ήταν ήδη γνωστός από την δεκαετία του 1930, θεωρούνταν μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του '90 ως επικουρικό μικροθρεπτικό συστατικό στην πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης <sup>(1)</sup>.

Την τελευταία εικοσαετία, η βιταμίνη D έχει επανέλθει δυναμικά στο προσκήνιο του επιστημονικού ενδιαφέροντος, καθώς απεδείχθη ότι επηρεάζει την λειτουργία του οργανισμού από την εμβρυϊκή ζωή έως την τρίτη ηλικία. Πιο συγκεκριμένα, αποτελεί μια στεροειδική προ-ορμόνη, με δράσεις οι οποίες δεν περιορίζονται στον μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου, αλλά είναι πλειοτροπικές και αφορούν στην κυτταρική διαφοροποίηση, στην ανοσιακή απόκριση, στον ενδιάμεσο μεταβολισμό και στο καρδιαγγειακό σύστημα <sup>(1,2)</sup>.

Ο καθορισμός του σύγχρονου βιολογικού ρόλου, η διαπίστωση ότι ένα μεγάλο μέρος του γενικού πληθυσμού εμφανίζει ανεπάρκεια επιπέδων βιταμίνης D και η συσχέτιση των παθολογικών επιπέδων της βιταμίνης D με πληθώρα νοσημάτων οδήγησαν σε βιβλιογραφική «έκρηξη» των δημοσιεύσεων που αφορούσαν στην βιταμίνη αυτή.

### Ιστορικά στοιχεία

Η ανακάλυψη της βιταμίνης D στις αρχές του εικοστού αιώνα αποδίδεται στον Αμερικανό βιοχημικό Elmer Verner McCollum, ωστόσο αποτέλεσε μια συλλογική προσπάθεια, στην οποία συμμετείχαν περισσότεροι επιστήμονες. Μεταξύ αυτών ο Βρετανός βιοχημικός Sir Edward Mellanby κατέχει εξέχουσα θέση, καθώς διεξήγαγε εκτεταμένα πειράματα για την θεραπεία της ραχίτιδας, μιας νόσου με ιδιαίτερα υψηλή επίπτωση στο Ηνωμένο Βασίλειο και ιδιαίτερος στην Σκωτία. Μάλιστα, η υψηλή επίπτωση της νόσου στο Ηνωμένο Βασίλειο ήταν υπεύθυνη για τον γεωγραφικό προσδιορισμό της ραχίτιδας ως η Αγγλική νόσος ("the English Disease"). Ο Mellanby θεώρησε ότι η ραχίτιδα μπορεί να αποτελεί ασθένεια διατροφικής ανεπάρκειας και στηριζόμενος

σε πειράματα του McCollum, ο οποίος θεράπευσε την ξηροφθαλμία και την ανεπάρκεια βιταμίνης A με χορήγηση μωρουνέλαιου, χορήγησε μωρουνέλιαιο σε σκύλους με ραχίτιδα. Η επιτυχής θεραπεία της ραχίτιδας στα σκυλιά επιβεβαίωσε την θεωρία του, ωστόσο τον οδήγησε στο εσφαλμένο συμπέρασμα ότι η ραχίτιδα αποτελεί κλινική εκδήλωση ανεπάρκειας βιταμίνης A. Ακολουθώντας το εύρημα του Mellanby, ο McCollum αποφάσισε να επιβεβαιώσει την υπόθεση αυτή. Με προσθήκη οξυγόνου και θέρμανση του μωρουνέλαιου, κατέστρεψε την βιταμίνη A και διαπίστωσε ότι αυτό το παρασκεύασμα, ενώ δεν ήταν πλέον σε θέση να αποτρέψει την ξηροφθαλμία και την ανεπάρκεια βιταμίνης A, διατήρησε την ικανότητα να θεραπεύει την ραχίτιδα. Απέδωσε τότε την ιδιότητα του μωρουνέλαιου να θεραπεύει την ραχίτιδα στην ύπαρξη μιας καινούργιας, άγνωστης ως τότε βιταμίνης, την οποία ονόμασε βιταμίνη D.

Την ίδια περίοδο, ο Αυστριακός ιατρός Huldshinsky και οι Βρετανοί Chick και συν. διαπίστωσαν, ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλο, ότι η έκθεση παιδιών στο ηλιακό φως ή σε τεχνητό υπεριώδες φως προλάμβανε ή και θεράπευε την ραχίτιδα. Έτσι δημιουργήθηκε ένας τριπλός συσχετισμός μεταξύ του μωρουνέλαιου, του ηλιακού φωτός και του τεχνητού υπεριώδους φωτός, που έπρεπε να διερευνηθεί περαιτέρω. Την διερεύνηση ανέλαβε ο καθηγητής Βιοχημείας του Πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν Harry Steenbock. Ο Steenbock σε πειράματα που είχε διεξάγει ήδη από το 1916 είχε διαπιστώσει ότι κασίκες που φυλάσσονταν το καλοκαίρι σε ανοιχτό χώρο είχαν θετικό ισοζύγιο ασβεστίου, το οποίο κατά την διάρκεια του χειμώνα, όταν και φυλάσσονταν σε εσωτερικούς χώρους, τρεπόταν σε αρνητικό. Η σύνδεση ηλιακού φωτός και μεταβολισμού του ασβεστίου οδήγησε τον Steenbock στην ακτινοβολία με υπεριώδη ακτινοβολία αρουραίων, της τροφής τους και του αέρα των κλουβιών, στα οποία φυλάσσονταν. Διαπίστωσε ότι η ακτινοβολία όχι μόνο των αρουραίων αλλά και της τροφής τους μπορούσε να αποτρέψει ή να θεραπεύσει την ραχίτιδα. Η προληπτική και θεραπευτική αντιραχίτιδική επίδραση της μεθόδου απεδόθη σε ένα σαπωνοποιήσιμο λιπιδικό κλάσμα, το οποίο ανευρίσκεται στην διατροφή και στο δέρμα και μέσω της υπεριώδους ακτινοβολίας ενεργοποιείται και εμφανίζει αντιραχίτιδική δράση.

Παρόλο που η ιδέα ύπαρξης και η ανεύρεση της βιταμίνης D σε μη σαπωνοποιήσιμο κλάσμα χρονολογείται πριν το 1920, η αναγνώριση της δομής της βιταμίνης έγινε αρκετά αργότερα. Το 1932 οι Askew και συν. απομόνωσαν την βιταμίνη D<sub>2</sub>, το 1935 οι Windaus και συν. απομόνωσαν την 7-δεϋδροχοληστερόλη (προβιταμίνη D<sub>3</sub>) και το 1938 οι Windaus και Bock απομόνωσαν την βιταμίνη D<sub>3</sub>. Αν και υποτέθηκε ότι η βιταμίνη D<sub>3</sub> παράγεται στο δέρμα μέσω της ακτινοβολίας της 7-δεϋδρο-



χοληστερόλης, αυτό δεν αποδείχθηκε μέχρι το 1978, όταν οι Esvelt και συν. απομόνωσαν και αναγνώρισαν την βιταμίνη D<sub>3</sub> με φασματομετρία μάζας. Πριν από αυτό, οι Holick και συν. απέδειξαν ότι η προβιταμίνη D<sub>3</sub> σχηματίζεται στο δέρμα κατά την έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία.

## Μεταβολισμός Βιταμίνης D

### Οι μεταβολίτες της Βιταμίνης D

Η κατανόηση του βιολογικού ρόλου της βιταμίνης D προϋποθέτει γνώση των πολυάριθμων μεταβολιτών που προκύπτουν κατά τον μεταβολισμό της. Στην **εικόνα 14.1** φαίνεται πως η βιταμίνη D, που συντίθεται ενδογενώς και η βιταμίνη D, που προέρχεται από την διατροφή, υπόκεινται σε δυο διαδοχικές υδροξυλιώσεις για τον σχηματισμό της 1,25(OH)<sub>2</sub>D (1,25 διϋδροξυβιταμίνη D ή καλσιτριόλη), που αποτελεί την ενεργό μορφή της βιταμίνης D.

Με τον όρο βιταμίνη D, λοιπόν, εννοούμε όλες αυτές τις ενώσεις που διαθέτουν την ικανότητα να συνθέσουν την ενεργό μορφή, συμπεριλαμβανομένων των μορφών που ανευρίσκονται στην διατροφή ή τα συμπληρώματα διατροφής: της χοληκαλσιφερόλης (βιταμίνη D<sub>3</sub>) και της εργοκαλσιφερόλης (βιταμίνη D<sub>2</sub>). Η γενική χρήση του όρου βιταμίνη D συχνά οδηγεί σε σύγχυση. Για τον λόγο αυτό στο κεφάλαιο αυτό γίνεται ακριβής αναφορά του εκάστοτε μεταβολίτη. Στον **πίνακα 14.1** περιγράφονται αναλυτικά οι μεταβολίτες της βιταμίνης D.

### Σύνθεση της Βιταμίνης D<sub>3</sub> στο δέρμα

Η πλειονότητα της βιταμίνης D του οργανισμού συντίθεται ως βιταμίνη D<sub>3</sub> (χοληκαλσιφερόλη) από το ανθρώπινο δέρμα, ενώ μικρότερη ποσότητα βιταμίνης D είναι διατροφικής προελεύσεως (υπό μορφή D<sub>3</sub> ή D<sub>2</sub>). Η διαδικασία σχηματισμού της χοληκαλσιφερόλης από το ανθρώπινο δέρμα περιλαμβάνει δύο στάδια (**Εικόνα 14.2**).

Το πρώτο στάδιο αφορά στην σύνθεση της προ-χοληκαλσιφερόλης (πρεβιταμίνη D<sub>3</sub>) από την 7-δεϋδροχοληστερόλη (προβιταμίνη D<sub>3</sub>) με την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας UVB (μήκος κύματος: 290-315 nm). Η αντίδραση σχηματισμού της πρεβιταμίνης D<sub>3</sub> λαμβάνει χώρα σε όλες τις στιβάδες της επιδερμίδας, διαρκεί ελάχιστο χρονικό διάστημα και εξαρτάται από την ποσότητα μελανίνης του δέρματος, καθώς αυτή ανταγωνίζεται την 7-δεϋδροχοληστερόλη ως προς τα UVB φωτόνια<sup>(2)</sup>. Ο ανταγωνισμός της μελανίνης με την 7-δεϋδροχοληστερόλη ως προς τα UVB φωτόνια εξηγεί γιατί οι έγχρωμοι πληθυσμοί παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση ανεπάρκειας βιταμίνης D.

Το δεύτερο στάδιο αφορά στην σύνθεση της χοληκαλσιφερόλης μέσω θερμικού ισομερισμού της πρεβιταμίνης D<sub>3</sub>. Εν αντιθέσει με το πρώτο στάδιο, η αντίδραση σχηματισμού της χοληκαλσιφερόλης λαμβάνει χώρα στις κατώτερες στιβάδες των επιδερμικών κυττάρων, διαρκεί ώρες και είναι στενά ελεγχόμενη από τον οργανισμό, αποτρέποντας την υπερβολική παραγωγή της. Συγκεκριμένα, η υπερβολική έκθεση στην UV δεν συνεπάγεται υπερβολική παραγωγή D<sub>3</sub> από το δέρμα, καθώς προκαλεί φωτόλυση της πρεβιταμίνης D<sub>3</sub> σε αδρανείς ενώσεις (λουμιστερόλη και ταχυστερόλη)<sup>(2)</sup>. Επιπροσθέτως, ένα μέρος της παραγόμενης βιταμίνης D<sub>3</sub>, απορροφώντας ηλιακή ακτινοβολία, μπορεί να ισομεριστεί σε τουλάχιστον τρία φωτοπαράγωγα, όπως η υπερστερόλη I, η υπερστερόλη II και η 5,6-trans-βιταμίνη D<sub>3</sub>. Με την φωτοαποδόμηση της πρεβιταμίνης και της βιταμίνης D<sub>3</sub>, η ηλιακή ακτινοβολία ασκεί ρυθμιστική επίδραση επί της ενδογενούς σύνθεσης της βιταμίνης D<sub>3</sub>. Ο μηχανισμός αυτός εξηγεί την απουσία δηλητηρίασης από βιταμίνη D σε χρόνια υπερβολική έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (Sun-induced Vitamin D intoxication).

Η ενδογενής σύνθεση της βιταμίνης D αντίκειται στον βασικό ορισμό των βιταμινών ως ουσιών διατροφικής προελεύσεως με σημαντικό βιολογικό ρόλο, τις οποίες αδυνατεί να συνθέσει ο οργανισμός και ως εκ τούτου πρέπει να λαμβάνονται με την τροφή.

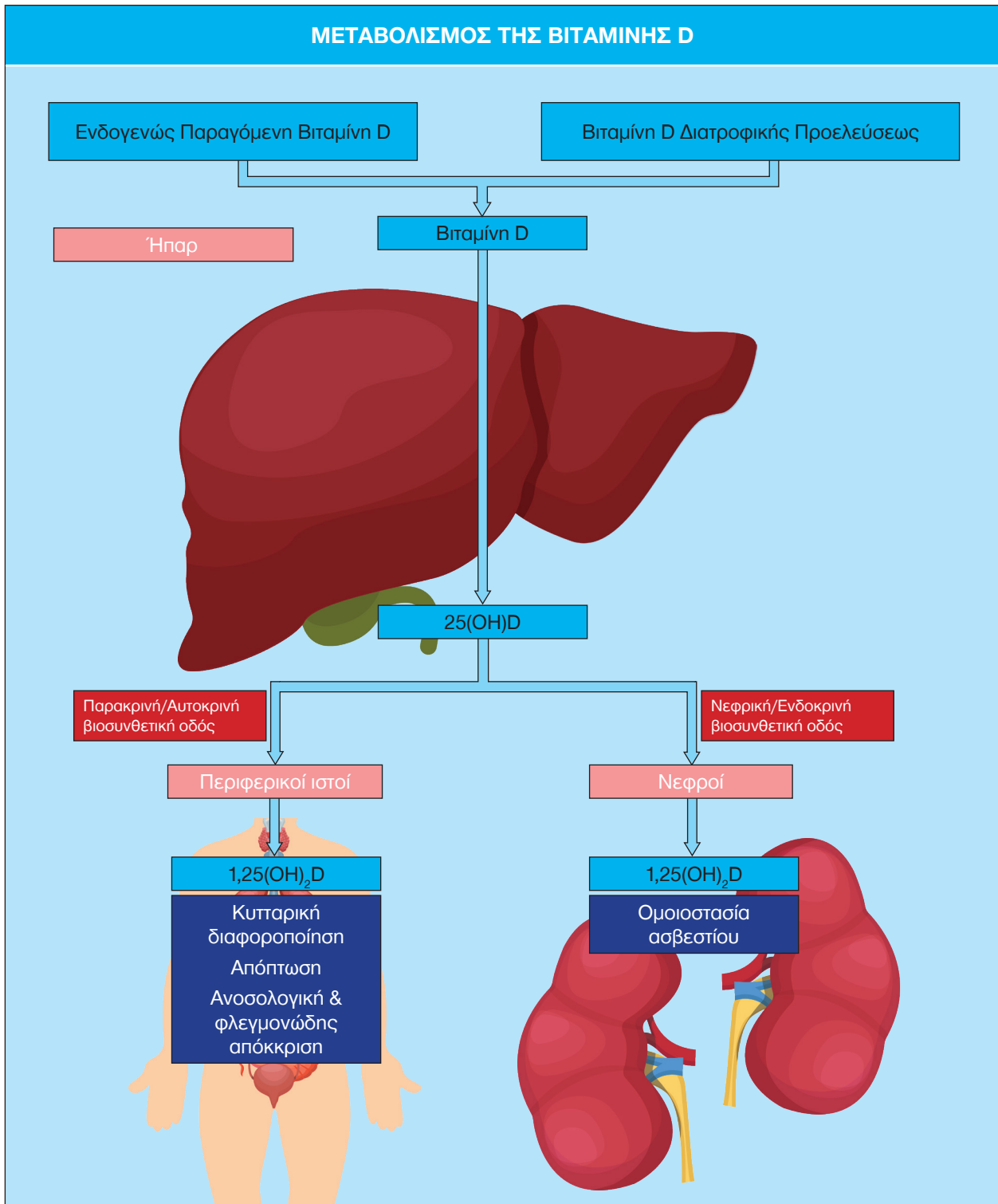
Αντιθέτως, η ενδογενής σύνθεση σε μεγάλες ποσότητες, η χημική συγγένεια της χοληκαλσιφερόλης με τις στεροειδικές ορμόνες και η βιολογική δράση της (Ενδοκρινής/Παρακρινής/Αυτοκρινής δράση) καθιστούν την βιταμίνη D ως ορμόνη και το δέρμα ως τον μεγαλύτερο ενδοκρινή αδένά του οργανισμού<sup>(2)</sup>.

### Μετατροπή της χοληκαλσιφερόλης και της εργοκαλσιφερόλης στην ενεργό μορφή

Η χοληκαλσιφερόλη, που συντίθεται στο δέρμα, εισέρχεται στην κυκλοφορία και οδεύει προς το ήπαρ. Η χοληκαλσιφερόλη και η εργοκαλσιφερόλη της διατροφής απορροφώνται από το λεπτό έντερο και μέσω της εντεροπατικής κυκλοφορίας εισέρχονται στο ήπαρ<sup>(3)</sup>. Η περίσσεια της χοληκαλσιφερόλης και της εργοκαλσιφερόλης αποθηκεύονται στον μυϊκό και τον λιπώδη ιστό, οι οποίοι αποτελούν τις αποθήκες βιταμίνης D του οργανισμού<sup>(2,4)</sup>.

Η χοληκαλσιφερόλη και η εργοκαλσιφερόλη είναι βιολογικώς ανενεργές και υπόκεινται σε δύο διαδοχικές υδροξυλιώσεις.

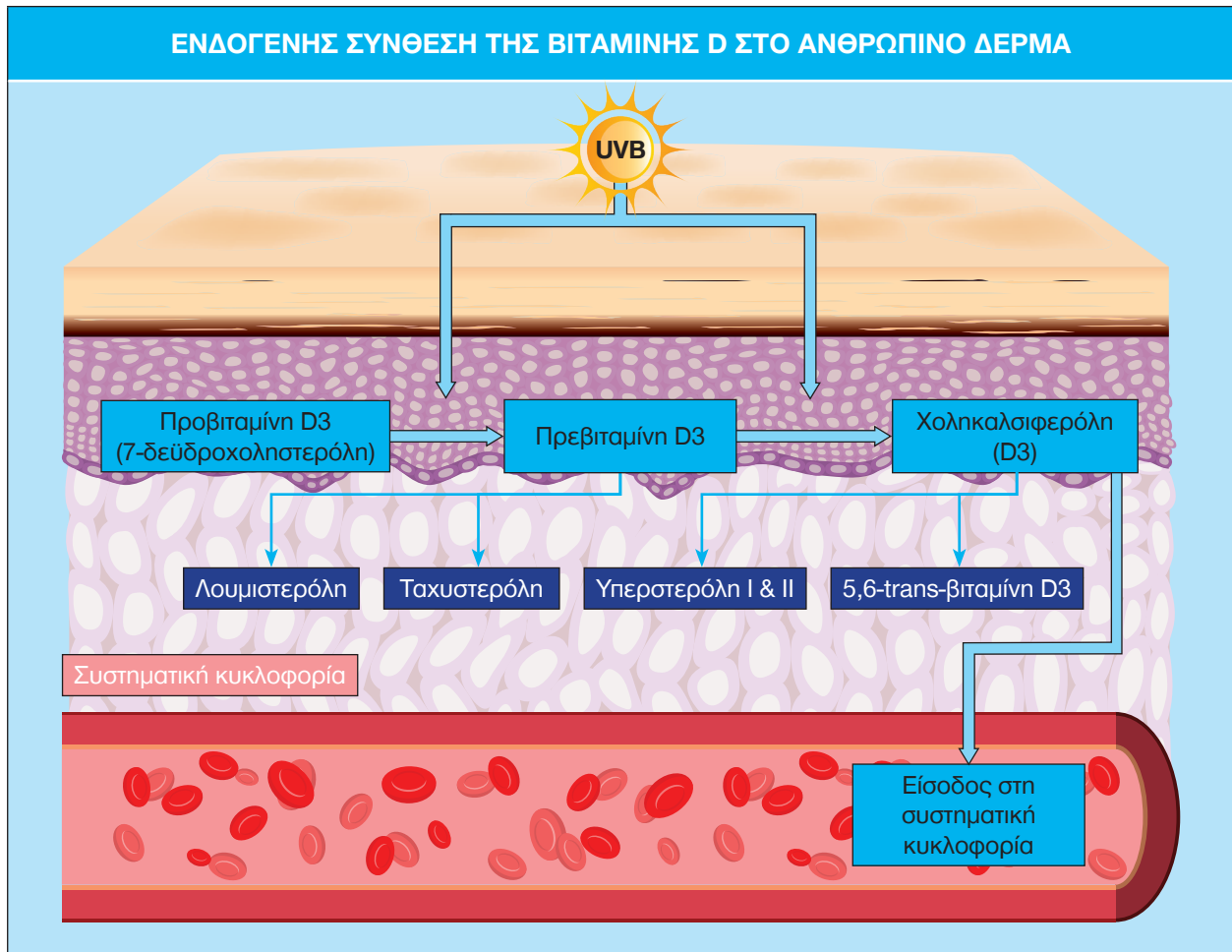
Η πρώτη υδροξυλίωση λαμβάνει χώρα στο ήπαρ και μετατρέπει την χοληκαλσιφερόλη σε 25-υδροξυ-χοληκαλσιφερόλη (25(OH)D<sub>3</sub> ή καλσιδιόλη) και την εργοκαλ-



**Εικόνα 14.1:** Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της Βιταμίνης D από την ενδογενή σύνθεση και την εξωγενή πρόσληψη της, έως τη σύνθεση του ενεργού μεταβολίτη της. Η ενδογενώς παραγόμενη βιταμίνη D (ως  $D_3$ ) και η εξωγενώς λαμβανόμενη βιταμίνη D ( $D_3$  &  $D_2$ ), υφίσταται υδροξυλίωση στο ήπαρ και τρέπεται σε 25-υδροξυ-βιταμίνη D ( $25(OH)D$ ). Η  $25(OH)D$  αποτελεί υπόστρωμα για την παραγωγή της δραστικής μορφής, της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D ( $1,25(OH)_2D$ ). Η παραγωγή της δραστικής μορφής γίνεται με υδροξυλίωση της  $25(OH)D$  μέσω δύο οδών. Στη νεφρική/ενδοκρινή βιοσυνθετική οδό η  $1,25(OH)_2D$  παράγεται στους νεφρούς υπό τον αυστηρό ρυθμιστικό έλεγχο της παραθορμόνης και εμπλέκεται στον μεταβολισμό τους ασβεστίου. Στην εξωνεφρική/παρακρινή ή αυτοκρινή βιοσυνθετική οδό η  $1,25(OH)_2D$  παράγεται σε μια ποικιλία κυτάρων επηρεάζοντας βιολογικές λειτουργίες όπως η κυτταρική διαφοροποίηση, η απόπτωση, η ανοσολογική και φλεγμονώδης απόκριση.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D			
Μεταβολίτης	Εναλλακτική ονομασία	Λειτουργία	Κλινική σημασία μέτρησης επιπέδων του μεταβολίτη
<b>Βιταμίνη D</b>	-	Όρος που χρησιμοποιείται για την περιγραφή των βιολογικών δράσεων της D <sub>2</sub> ή της D <sub>3</sub>	-
<b>7-δεϋδροχοληστερόλη</b>	Προβιταμίνη D <sub>3</sub>	Πρόδρομος της χοληκαλσιφερόλης που βρίσκεται στο δέρμα	Δεν μετράται
<b>Πρεβιταμίνη D<sub>3</sub></b>	-	Ενδιάμεση ουσία μεταξύ 7-δεϋδρο-χοληστερόλης και χοληκαλσιφερόλης	Δεν μετράται
<b>Βιταμίνη D<sub>3</sub></b>	Χοληκαλσιφερόλη	Μορφή βιταμίνης D που συντίθεται από τα ζώα με την επίδραση της UV	Παρέχει πληροφορίες σχετικά με πρόσφατη έκθεση στην UV ή πρόσφατη διατροφική πρόσληψη D <sub>3</sub>
<b>Βιταμίνη D<sub>2</sub></b>	Εργοκαλσιφερόλη	Μορφή βιταμίνης D που συντίθεται από μύκητες και ζύμες με την επίδραση της UV	Παρέχει πληροφορίες σχετικά με πρόσφατη διατροφική πρόσληψη D <sub>2</sub>
<b>25-υδροξυ- βιταμίνη D<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub>)</b>	25-υδροξυ- Χοληκαλσιφερόλη, Καλσιδιόλη	Κυκλοφορούσα μορφή της D <sub>3</sub> / παράγεται από την χοληκαλσιφερόλη	Δείκτης καθορισμού του status της D <sub>3</sub>
<b>25-υδροξυ- βιταμίνη D<sub>2</sub> (25(OH)D<sub>2</sub>)</b>	25-υδροξυ- Εργοκαλσιφερόλη	Κυκλοφορούσα μορφή της D <sub>2</sub> / παράγεται από την εργοκαλσιφερόλη	Δείκτης καθορισμού του status της D <sub>2</sub>
<b>Ολική 25-υδροξυ-βιταμίνη D (Total 25(OH)D)</b>	Ολική 25-υδροξυ-D	Αποτελεί το άθροισμα 25(OH)D <sub>3</sub> + 25(OH)D <sub>2</sub>	Αντικατοπτρίζει όλες τις πηγές D (διατροφικής ή ενδογενούς προέλευσης)
<b>1,25-διυδροξυ-βιταμίνη D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)</b>	1,25-διυδροξυ-χοληκαλσιφερόλη, Καλσιτριόλη	Ενεργός μεταβολίτης της D <sub>3</sub>	Δεν αποτελεί δείκτη καθορισμού του status της D <sub>3</sub> . Χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της επιτυχίας της θεραπείας ή για την ικανότητα του οργανισμού να παράγει την ενεργό μορφή.
<b>1,25-διυδροξυ-βιταμίνη D<sub>2</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>)</b>	1,25-διυδροξυ-εργοκαλσιφερόλη	Ενεργός μεταβολίτης της D <sub>2</sub>	Δεν αποτελεί δείκτη καθορισμού του status της D <sub>2</sub> . Χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της επιτυχίας της θεραπείας ή για την ικανότητα του οργανισμού να παράγει την ενεργό μορφή.
<b>24,25-διυδροξυ-βιταμίνη D</b>	24,25-διυδροξυ-χοληκαλσιφερόλη (ή -εργοκαλσιφερόλη)	Ανενεργός μεταβολίτης. Προκύπτει αντί της 1,25-διυδροξυ-βιταμίνης D επί αδυναμίας της 1-α-υδροξυλάσης	Δεν μετράται
<b>1,24,25-τριυδροξυ-βιταμίνη D</b>	Καλσιτροϊκό οξύ	Ανενεργός μεταβολίτης. Προκύπτει ως απενεργοποίηση της 1,25-διυδροξυ-βιταμίνης D	Δεν μετράται

Πίνακας 14.1: Ονομασία, φυσιολογική λειτουργία και κλινική σημασία μέτρησης επιπέδων των μεταβολιτών της Βιταμίνης D.



Εικόνα 14.2: Ενδογενής σύνθεση της βιταμίνης D στο ανθρώπινο δέρμα.

σιφερόλη σε 25-υδροξυ-εργοκαλσιφερόλη ( $25(\text{OH})\text{D}_2$ ). Το άθροισμα των δύο αυτών μεταβολιτών είναι η ολική 25-υδροξυβιταμίνη D (Total  $25(\text{OH})\text{D}$ ). Η αναλογία των δύο υδροξυλιωμένων μεταβολιτών εξαρτάται από την αναλογία των βιταμινών  $\text{D}_2$  και  $\text{D}_3$  στην διατροφή και την ενδογενώς συντεθειμένη  $\text{D}_3$ <sup>(7)</sup>. Η ολική 25-υδροξυβιταμίνη D είναι βιολογικός ανενεργή και αποτελεί τον δείκτη επιπέδων της βιταμίνης D του οργανισμού<sup>(3-5)</sup>. Αν και ο χρόνος ημίσειας ζωής της 25-υδροξυβιταμίνης D είναι 2-3 εβδομάδες<sup>(2)</sup>, η αποτελεσματική ημιπερίοδος ζωής της είναι δύο μήνες, λόγω της συνεισφοράς των αποθηκών της βιταμίνης D στην σύνθεσή της<sup>(6)</sup>. Αυτό σημαίνει ότι επί πτωχής διατροφής σε βιταμίνη D, τα επίπεδα της βιταμίνης στον οργανισμό θα μειωθούν κατά τους χειμερινούς μήνες (όταν η έκθεση στην UV και ως εκ τούτου η ενδογενής σύνθεση είναι περιορισμένη)<sup>(6)</sup> (Εικόνα 14.3).

Η δεύτερη υδροξυλίωση μετατρέπει την 25-υδροξυβιταμίνη D σε 1,25-διυδροξυβιταμίνη D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ), η οποία αποτελεί την ενεργό μορφή της βιταμίνης D και λαμβάνει χώρα σε δύο διαφορετικά βιοσυνθετικά μονο-

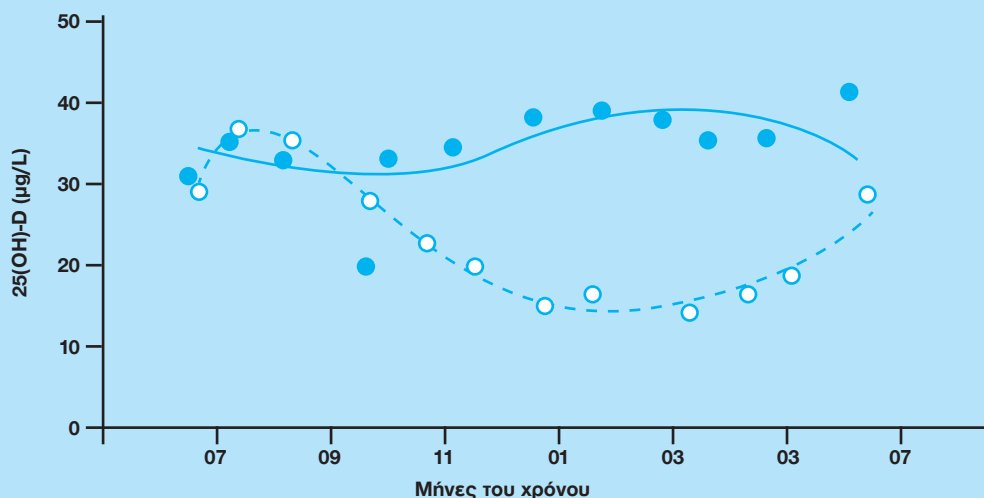
πάτια. Και στα δυο βιοσυνθετικά μονοπάτια η υδροξυλίωση πραγματοποιείται με την δράση της 1α-υδροξυλάσης (CYP27B1) και ονομάζεται 1α-υδροξυλίωση.

#### Νεφρική / Ενδοκρινής βιοσυνθετική οδός

Αποτελεί το καλύτερα μελετημένο βιοσυνθετικό μονοπάτι παραγωγής της ενεργού μορφής της βιταμίνης D και αφορά στην υδροξυλίωση, που λαμβάνει χώρα στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου. Η παραθορμόνη (PTH), η οιστραδιόλη και τα χαμηλά επίπεδα φωσφόρου επάγουν την υδροξυλίωση της 25-υδροξυβιταμίνης D σε 1,25-διυδροξυβιταμίνη D, ενώ τα υψηλά επίπεδα ασβεστίου, ο παράγοντας FGF-23 (Fibroblast growth factor 23) και η ίδια η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D την αναστέλλουν.

Η νεφρική βιοσυνθετική οδός ονομάζεται και ενδοκρινής, καθώς η ενεργός μορφή της βιταμίνης D δρα σε ιστούς απομακρυσμένους από το σημείο σύνθεσης (έντερο, οστά, νεφροί και παραθυρεοειδής), συμμετέχοντας καθοριστικά στην ομοιοστασία του ασβεστίου και του φωσφόρου. Πιο συγκεκριμένα, η μείωση των

## ΕΠΟΧΙΑΚΗ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D



**Εικόνα 14.3: Μείωση επιπέδων Βιταμίνης D κατά τη διάρκεια των χειμερινών μηνών.** Τα δεδομένα του γραφήματος προήλθαν από την τυχαίοποιημένη μελέτη των Woitge και συν. που διεξήχθη στη Γερμανία (γεωγραφικό πλάτος 500N). Οι λευκές κουκκίδες αντιπροσωπεύουν το μέσο όρο των επιπέδων της 25(OH)D πλάσματος των ατόμων που δεν λάμβαναν συμπληρωματικά βιταμίνη D καθ' όλη τη διάρκεια του έτους. Οι μαύρες κουκκίδες αντιπροσωπεύουν το μέσο όρο των επιπέδων της 25(OH)D πλάσματος των ατόμων που λάμβαναν 12,5 μg (500 IU) χοληκαλσιφερόλης και 500 mg ασβεστίου καθ' όλη τη διάρκεια του έτους. Παρατηρείστε την σημαντική μείωση των επιπέδων της 25(OH)D πλάσματος κατά την διάρκεια των φθινοπωρινών και χειμερινών μηνών.

Πηγή: H.W. Woitge, K. Witte, B. Lemmer, M.J. Seibel, *Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial*, *J. Bone Miner. Res.* 19 (2004) 1221-1230.

επιπέδων ασβεστίου του πλάσματος ή/και η ενδοκυττάρια μείωση του φωσφόρου προκαλούν την αύξηση έκκρισης της PTH από τους παραθυροειδείς αδένες. Η PTH με την σειρά της:

- αυξάνει την δραστηριότητα των οστεοκλαστών,
- αυξάνει την επαναρόφηση του ασβεστίου από τους νεφρούς,
- και αυξάνει την δραστηριότητα της νεφρικής 1α-υδροξυλάσης, με αποτέλεσμα την αύξηση παραγωγής της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D<sup>(14)</sup>.

Η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D, που παράγεται από τους νεφρούς, παρουσιάζει ενδοκρινή δράση στο έντερο, στα οστά, στους νεφρούς και στους παραθυροειδείς αδένες:

- Στο έντερο προκαλεί αύξηση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου και φωσφόρου μέσω επαγωγής των TRVP6 διαύλων, της calbindinD9k και της Ca<sup>2+</sup>-ΑΤΡάσης (PMCA1) και της αντλίας Νατρίου-Ασβεστίου (NCX1) της βασοπλευρικής μεμβράνης. Η αύξηση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου αποτελεί την κύρια αποστολή της βιταμίνης D, καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική επί

φτωχής πρόσληψης ασβεστίου και πραγματοποιείται ποσοστιαία περισσότερο στο δωδεκαδάκτυλο, αλλά ποσοτικά κυρίως στο άπω τμήμα του λεπτού εντέρου, λόγω μεγαλύτερης έκτασης. Τα τελευταία χρόνια πιθανολογείται συμμετοχή της βιταμίνης D και επί της «παθητικής» παρακυτταρικής εντερικής απορρόφησης ασβεστίου.

- Στα οστά προκαλεί αύξηση της οστεοβλαστικής και οστεοκλαστικής δραστηριότητας, μέσω αύξησης της παραγωγής RANKL από τους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα και αύξηση της έκφρασης αναστολέων της επιμετάλωσης (οστεοποντίνη, ENPP 1, ENPP 2), με συνέπεια την αύξηση της απελευθέρωσης ασβεστίου και φωσφόρου από τα οστά και την μείωση της εναπόθεσής τους στο οστεοειδές. Η δράση αυτή καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική σε περιπτώσεις όπου η εντερική απορρόφηση ασβεστίου δεν επαρκεί για την διατήρηση των επιπέδων ασβεστίου εντός των «επιθυμητών» για το άτομο τιμών και πραγματοποιείται σε βάρος του σκελετού<sup>(2)</sup>.
- Στο νεφρό αυξάνει την επαναρόφηση του ασβεστίου στο άπω σωληνάριο, μειώνοντας την νεφρική του απέκκριση και ασκεί ανασταλτική δράση στην ίδια την παραγωγή της.

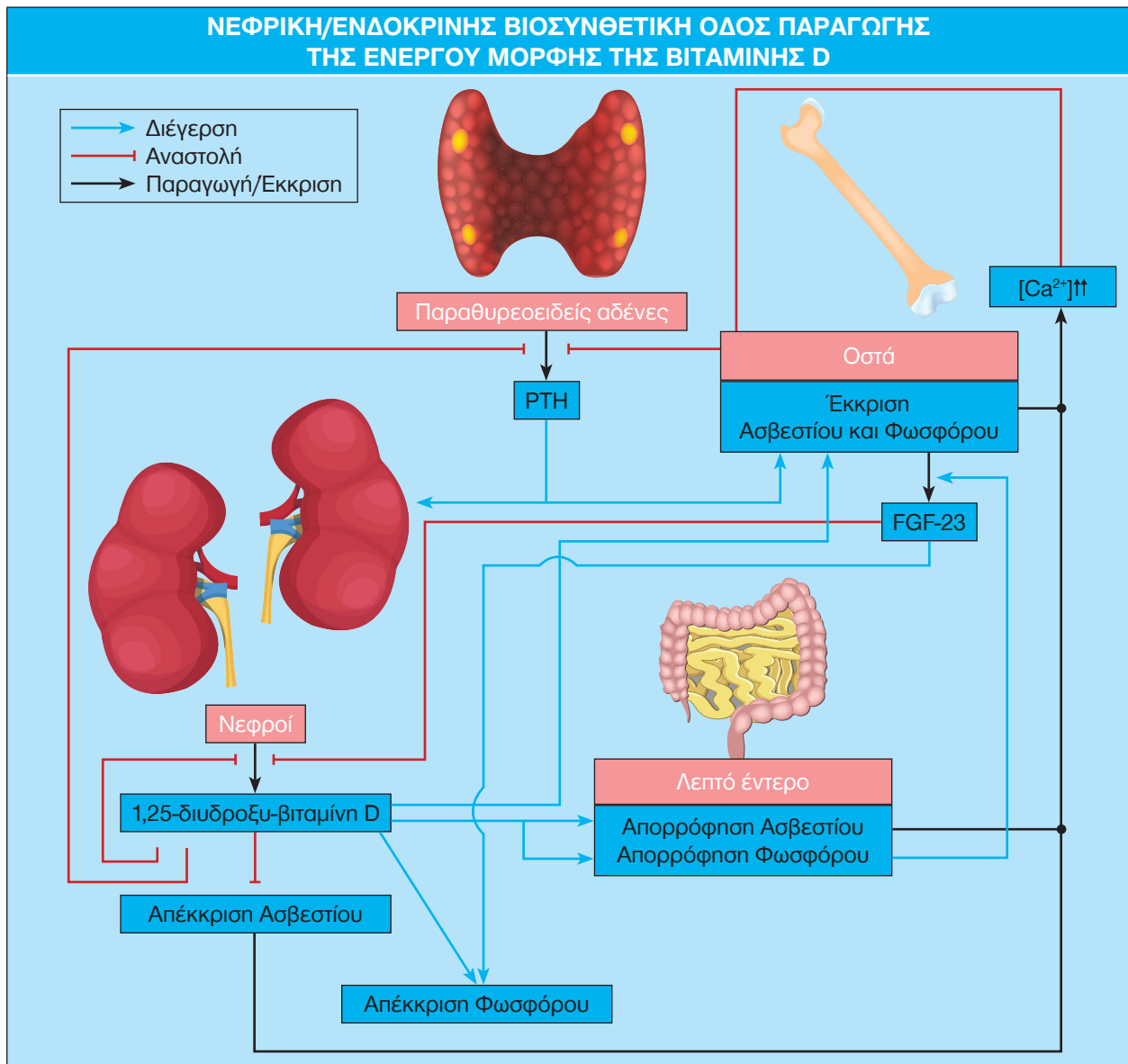
- Στους παραθυρεοειδείς αναστέλλει την σύνθεση της PTH και του πολλαπλασιασμού των παραθυρεοειδικών κυττάρων.

Τελικό αποτέλεσμα της ενδοκρινούς δράσης της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D είναι η αύξηση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου. Με την σειρά της, η αύξηση των επιπέδων ασβεστίου ασκεί ανασταλτική επίδραση στην έκκριση της PTH, ενώ η αύξηση του φωσφόρου προκαλεί την έκκριση του φωσφατουρικού πεπτιδίου FGF-23 από τους οστεοβλάστες. Το FGF-23 αναστέλλει την 1α-υδροξυλάση και την παραγωγή της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D από τα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου και αυξάνει την νεφρική απέκκριση του φωσφόρου.

Η νεφρική/ενδοκρινής βιοσυνθετική οδός παραγωγής της ενεργού μορφής της βιταμίνης D και ο ρόλος της στην ομοιοστασία του ασβεστίου και του φωσφόρου απεικονίζονται σχηματικά στην **εικόνα 14.4**.

### Εξωνεφρική/Παρακρινής ή Αυτοκρινής βιοσυνθετική οδός

Αφορά σε υδροξυλίωση που λαμβάνει χώρα σε εξωνεφρικούς ιστούς και στους οποίους η ενεργός μορφή της βιταμίνης D δρα είτε στους ίδιους τους ιστούς σύνθεσης (Αυτοκρινής δράση) είτε σε γειτονικούς ιστούς (Παρακρινής δράση). Η εξωνεφρική υδροξυλίωση της 25-υδροξυβιταμίνης D και η παραγωγή του ενεργού μεταβολίτη δεν υπάγεται σε ρύθμιση εξαρτώμενη από τα



Εικόνα 14.4: Νεφρική/Ενδοκρινής βιοσυνθετική οδός παραγωγής της ενεργού μορφής της βιταμίνης D και ο ρόλος της στην Ομοιοστασία του Ασβεστίου και του Φωσφόρου.

επίπεδα ασβεστίου του πλάσματος, από τα ενδοκυττάρια επίπεδα φωσφόρου και από την PTH <sup>(2)</sup>. Αντιθέτως, φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης και μέσω αυτής στον επηρεασμό του κινδύνου ανάπτυξης χρόνιων νοσημάτων <sup>(16-18)</sup>.

Τα επιμέρους χαρακτηριστικά των μεταβολιτών της βιταμίνης D (25(OH)D & 1,25-(OH)<sub>2</sub>D) αναγράφονται στον [πίνακα 14.2](#).

## Συστηματική κυκλοφορία Βιταμίνης D και μεταβολιτών

Η ενδογενώς συντιθέμενη χοληκαλσιφερόλη, η χοληκαλσιφερόλη και η εργοκαλσιφερόλη της διατροφής και το σύνολο των μεταβολιτών της D ανευρίσκονται στην συστηματική κυκλοφορία:

- συνδεδεμένοι με την Vitamin D Binding Protein (δεσμευτική πρωτεΐνη της βιταμίνης D), σε ένα ποσοστό περίπου 85%,
- συνδεδεμένοι με την αλβουμίνη, σε ένα ποσοστό περίπου 15%,
- ελεύθεροι (Free form), σε ένα πολύ μικρό ποσοστό (0,4% της συνολικής 1,25-(OH)<sub>2</sub>D και 0,03% της συνολικής 25(OH)D).

Το άθροισμα της ελεύθερης και της δεσμευμένης με την αλβουμίνη αποτελούν την βιοδιαθέσιμη βιταμίνη D (bioavailable Vitamin D). Το άθροισμα της ελεύθερης, της δεσμευμένης με την αλβουμίνη και της δεσμευμένης με την VDBP αποτελούν την ολική βιταμίνη D (Total

Vitamin D). Η συγγένεια της 25(OH)D με την VDBP είναι πολύ υψηλή σε σύγκριση με την αλβουμίνη.

## Δεσμευτική πρωτεΐνη της Βιταμίνης D (VDBP) και ρόλος της στην βιολογική δραστηριότητα της Βιταμίνης D

Η VDBP αποτελεί α-σφαιρίνη με MB 58 kDa, η οποία παράγεται κυρίως στο ήπαρ. Αν και αρχικά ήταν γνωστή ως Gc-globulin (Group-Specific Component of Serum), στην συνέχεια μετονομάστηκε σε VDBP εξ αιτίας της ικανότητάς της να δεσμεύει την πλειοψηφία (περίπου 85%) της κυκλοφορούσας 25-υδροξυβιταμίνης D.

Η VDBP παράγεται σε σχετικά σταθερά επίπεδα καθ' όλη την διάρκεια της ζωής, αν και καταστάσεις στις οποίες παρατηρείται σημαντική αύξηση των οιστρογόνων (όπως η κύηση) μπορούν να αυξήσουν την παραγωγή της. Στην VDBP έχουν αποδοθεί και άλλες ιδιότητες πέραν της δέσμευσης της βιταμίνης D, όπως της εξωκυττάριας δέσμευσης της ακτίνης, της μεταφοράς των λιπαρών οξέων και της ενεργοποίησης των μακροφάγων και των οστεοκλαστών.

Έχουν περιγραφεί αρκετοί γενετικοί πολυμορφισμοί της VDBP, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για φαινοτυπικές μεταβολές της πρωτεΐνης. Οι μεταβολές αυτές αφορούν στα επίπεδα της VDBP του πλάσματος και στην συγγένεια πρόσδεσης με την βιταμίνη D, κάτι που οδηγεί σε μεταβολές στην βιολογική δραστηριότητά της. Πιο συγκεκριμένα, η δεσμευμένη βιταμίνη D δεν είναι γενικά διαθέσιμη στους ιστούς στόχους (πέραν του νεφρού), με αποτέλεσμα πιθανές μεταβολές στα επίπεδα της VDBP ή στην συγγένεια πρόσδεσής της με την βιταμίνη D να οδηγούν σε μεταβολές στην βιολογική δραστηριότητα

### ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

	25 (OH)D	1,25 (OH) <sub>2</sub> D
<b>Συγκέντρωση</b>	20-150 nmol/L (8-60 ng/ml)	50-150 pmol/L (20-60 pg/ml)
<b>Χρόνος ημίσειας ζωής</b>	25 ημέρες	7 ώρες
<b>Παράγοντες που επηρεάζουν την παραγωγή τους</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ηλιοφάνεια</li> <li>• Εποχή</li> <li>• Τροφή</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ακίνητοποίηση</li> <li>• Πρόσληψη ασβεστίου</li> </ul>
<b>Ορμονική ρύθμιση</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PTH</li> <li>• Κορτιζόλη</li> <li>• Οιστραδιόλη</li> <li>• Ασβέστιο</li> <li>• Φώσφορος</li> <li>• FGF23 (Fibroblastgrowth factor 23)</li> </ul>
<b>Συνάφεια με VDR υποδοχέα</b>	1/100 της 1,25 (OH) <sub>2</sub> D	Kd 10 <sup>-10</sup> έως 10 <sup>-11</sup> M

Πίνακας 14.2: Χαρακτηριστικά των μεταβολιτών της Βιταμίνης D.

της βιταμίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η λειτουργικά διαθέσιμη βιταμίνη D σε άτομα με παρόμοια επίπεδα ολικής 25(OH)D να διαφέρει σημαντικά εξ αιτίας ποιοτικών και ποσοτικών διαφορών στην VDBP.

## Μηχανισμός βιολογικής δράσης του ενεργού μεταβολίτη

Οι δράσεις που ασκεί η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (1,25-(OH)<sub>2</sub>D), είτε αυτή συντίθεται στους νεφρούς είτε συντίθεται εξωνεφρικά, διακρίνονται σε Γενομικές (Genomic) και Μη γενομικές δράσεις (Non genomic) <sup>(8)</sup>.

### Γενομικές δράσεις (Genomic action)

Οι γενομικές δράσεις της βιταμίνης D αφορούν στην σύνδεση του ενεργού μεταβολίτη της D αρχικά με τον πυρηνικό υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR<sub>nucl</sub>-Vitamin D Nuclear Receptor), ο οποίος αποτελεί μέλος της οικογένειας των θυρεοειδικών/βιταμίνης D/ρετινοειδικών υποδοχέων. Εν συνεχεία, το σύμπλεγμα 1,25-(OH)<sub>2</sub>D/VDR υποδοχέας συνδέεται με τον πυρηνικό υποδοχέα RXR (Retinoid X Receptor).

Το σχηματιζόμενο ετεροδιμερές δρα ως μεταγραφικός παράγοντας. Αρχικά, συνδέεται σε ειδική περιοχή του DNA, η οποία ονομάζεται VDRE (Vitamin D Response Element), κοντά στον εκκινητή του αντίστοιχου γονιδίου, το οποίο ρυθμίζεται από την βιταμίνη D. Κατόπιν, με την ενεργοποίηση συνενεργοποιητών (co-activators) ή συνκατασταλτών (co-repressors) προκαλείται η ενεργοποίηση ή η καταστολή του γονιδίου, με συνέπεια τροποποίηση των επιπέδων της αντίστοιχης πρωτεΐνης. Υπολογίζεται ότι 3.000 γονίδια απαντούν στην βιταμίνη D, οι πρωτεΐνες των οποίων (D-εξαρτημένες πρωτεΐνες) έχουν ενδοκρινή, παρακρινή και αυτοκρινή δράση και εμπλέκονται σε εξαιρετικά σημαντικές βιολογικές λειτουργίες, όπως είναι η ανοσολογική απόκριση, η φλεγμονώδης απόκριση, η κυτταρική διαφοροποίηση και η απόπτωση <sup>(8,9,10)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι και η 25(OH)D συνδέεται με τον VDR, αλλά με πολύ μικρότερη συνάφεια έναντι της καλσιπριόλης.

Ο μηχανισμός των γενομικών δράσεων της βιταμίνης D απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 14.5**.

### Μη γενομικές δράσεις (Non genomic action)

Ορισμένες βιολογικές δράσεις του ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D εκδηλώνονται πολύ γρήγορα (εντός μιας ώρας), κάτι που δεν μπορεί να εξηγηθεί με τον μηχανισμό της ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης. Ορισμένες εξ αυτών των δράσεων περιλαμβάνουν την έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, την είσοδο ιόντων ασβεστίου στα μυϊκά κύτταρα και την ενεργοποίηση της κινάσης, που ενεργοποιείται από μιτογόνο <sup>(8,9)</sup>. Οι δράσεις αυτές φαίνεται ότι επι-

τυγχάνονται με την ικανότητα του ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D να ενεργοποιεί μονοπάτια μεταγωγής κυτταρικού σήματος <sup>(10)</sup> μέσω σύνδεσής του με ένα διαμεμβρανικό κυτταρικό υποδοχέα (VDR<sub>m</sub>). Ο υποδοχέας αυτός έχει περιγραφεί σε μεγάλη ποικιλία κυττάρων, ιστών και οργάνων <sup>(9-11)</sup> (επιθηλιακά κύτταρα εντέρου, οστεοβλάστες, νεφροί, πνεύμονες) και ο μη γονιδιακός μηχανισμός δράσης στον οποίο εμπλέκεται φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική απόκριση <sup>(10)</sup>.

## Καταβολισμός και απέκκριση της Βιταμίνης D

Τόσο η 25(OH)D όσο και η 1,25-(OH)<sub>2</sub>D, με την δράση του ενζύμου CYP24A1, μετατρέπονται στους ανενεργούς μεταβολίτες 24,25(OH)<sub>2</sub>D και 1,24,25-(OH)<sub>3</sub>D (καλσιπροϊκό οξύ) αντίστοιχα, οι οποίοι απεκκρίνονται μέσω της χολής (**Εικόνα 14.6**). Η σωστή λειτουργία του ενζύμου CYP24A1 διασφαλίζει την αποφυγή συσσώρευσης υπερβολικής ποσότητας του ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D <sup>(12,13)</sup>. Αδρανοποιητικές μεταλλάξεις της CYP24A1 προκαλούν PTH-ανεξάρτητη υπερασβεσταιμία τόσο στην παιδική ηλικία (ιδιοπαθής υπερασβεσταιμία της βρεφικής ηλικίας) όσο και στους ενήλικες <sup>(13)</sup>.

## Πηγές Βιταμίνης D

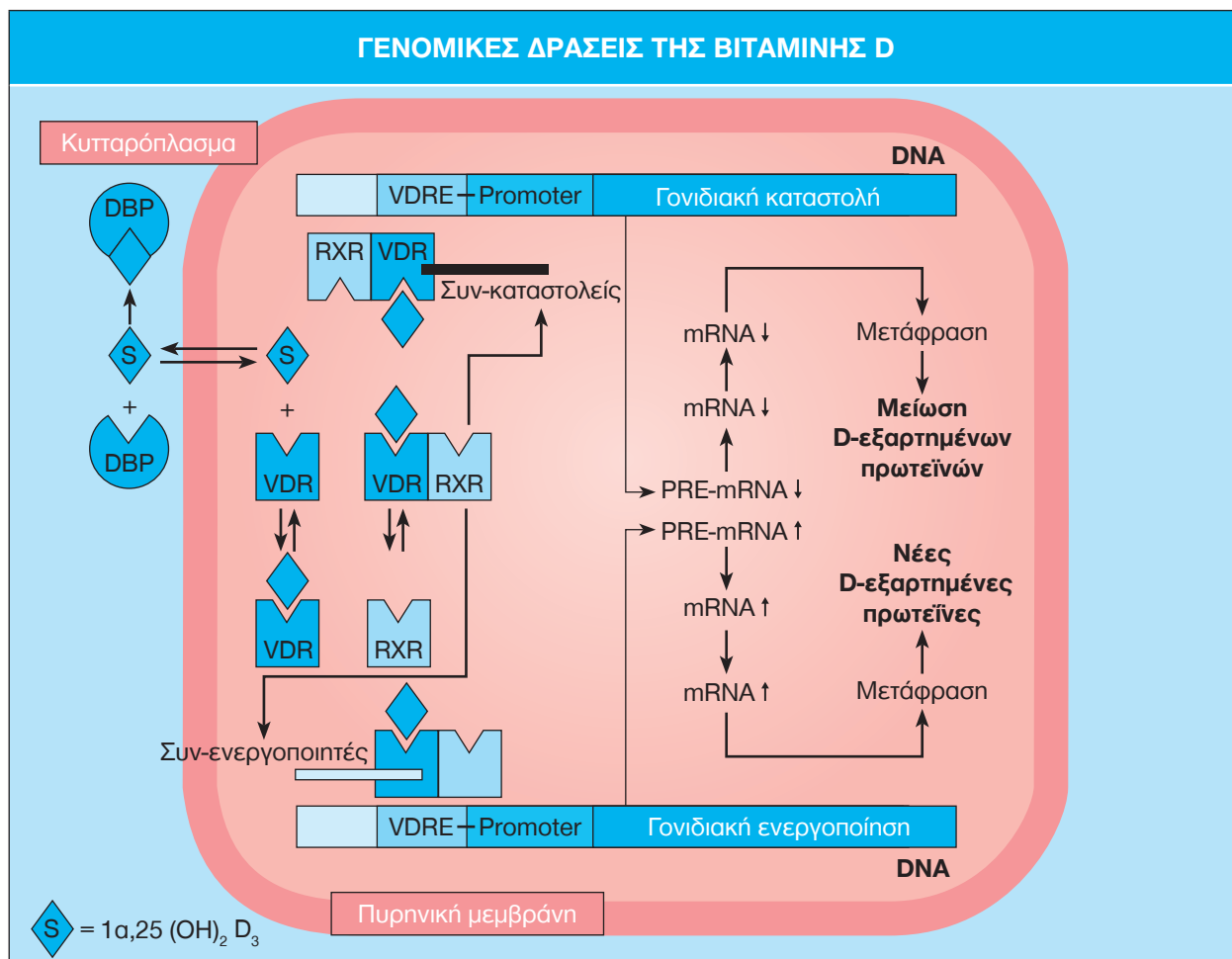
### Διατροφικές πηγές Βιταμίνης D

Η βιταμίνη D (είτε ως χοληκαλσιφερόλη είτε ως εργοκαλσιφερόλη) ανευρίσκεται σε πολύ περιορισμένο αριθμό τροφών. Η πλειοψηφία της βιταμίνης D διατροφικής προελεύσεως προέρχεται από τα ψάρια και ανευρίσκεται είτε στον κορμό των λιπαρών ψαριών (σολμός, τόνος, σκουμπρί) είτε στο ήπαρ άπαχων ψαριών (μπακαλιάρος) <sup>(19,20)</sup>.

Μικρές ποσότητες βιταμίνης D ανευρίσκονται στο ήπαρ του βοείου κρέατος, στο τυρί, στους κρόκους των αυγών <sup>(21)</sup>, υπό μορφή βιταμίνης D<sub>3</sub> και 25(OH)D<sub>3</sub>, και σε ορισμένες ποικιλίες μανιταριών, υπό μορφή D<sub>2</sub> <sup>(22,23)</sup>. Στο εμπόριο διατίθενται επίσης μανιτάρια, τα οποία έχουν εκτεθεί υπό ελεγχόμενες συνθήκες σε UVB, για την επίτευξη αυξημένων επιπέδων βιταμίνης D<sub>2</sub>.

Σε αρκετές χώρες παγκοσμίως, η επαρκής διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D επιτυγχάνεται με τον εμπλουτισμό τροφίμων ευρείας κατανάλωσης. Επί παραδείγματι, σχεδόν όλα τα προϊόντα γάλακτος που κυκλοφορούν στις ΗΠΑ εμπλουτίζονται εθελοντικά με βιταμίνη D με 100 IU/200 ml <sup>(19,23)</sup>, αποτελώντας την συνέχεια ενός υποχρεωτικού προγράμματος εμπλουτισμού του γάλακτος, που ξεκίνησε την δεκαετία του 1930 ως μέτρο πρόληψης της ραχίτιδας στον γενικό πληθυσμό. Αντίστοιχα, προγράμματα εμπλουτισμού τροφίμων εφαρμόζονται στον Καναδά και στις Σκανδιναβικές χώρες, κάτι





**Εικόνα 14.5: Μηχανισμός των γενομικών δράσεων της Βιταμίνης D.** Ο ενεργός μεταβολίτης της D (καλσιτριόλη/ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) εισέρχεται στον πυρήνα των κυττάρων-στόχων και συνδέεται αρχικά με τον πυρηνικό υποδοχέα της Βιταμίνης D ( $\text{VDR}_{\text{nuc}}$  - Vitamin D Nuclear Receptor) και εν συνεχεία με τον πυρηνικό υποδοχέα RXR (Retinoid X Receptor). Το σχηματιζόμενο ετεροδιμερές δρα ως μεταγραφικός παράγοντας: συνδεόμενο σε ειδική περιοχή του DNA ( $\text{VDRE}$  - Vitamin D Response Element) και με την ενεργοποίηση συνενεργοποιητών (co-activators) ή συνκατασταλτών (co-repressors) προκαλεί την ενεργοποίηση ή την καταστολή του γονιδίου με συνέπεια τροποποίηση των επιπέδων της αντίστοιχης πρωτεΐνης.

που εν πολλοίς εξηγεί την χαμηλή επίπτωση ανεπάρκειας βιταμίνης D στους πληθυσμούς των χωρών αυτών, παρά την έλλειψη ηλιοφάνειας και την γεωγραφική θέση τους (**Πίνακας 14.3**).

### Βιταμίνη D σε μορφή συμπληρώματος διατροφής

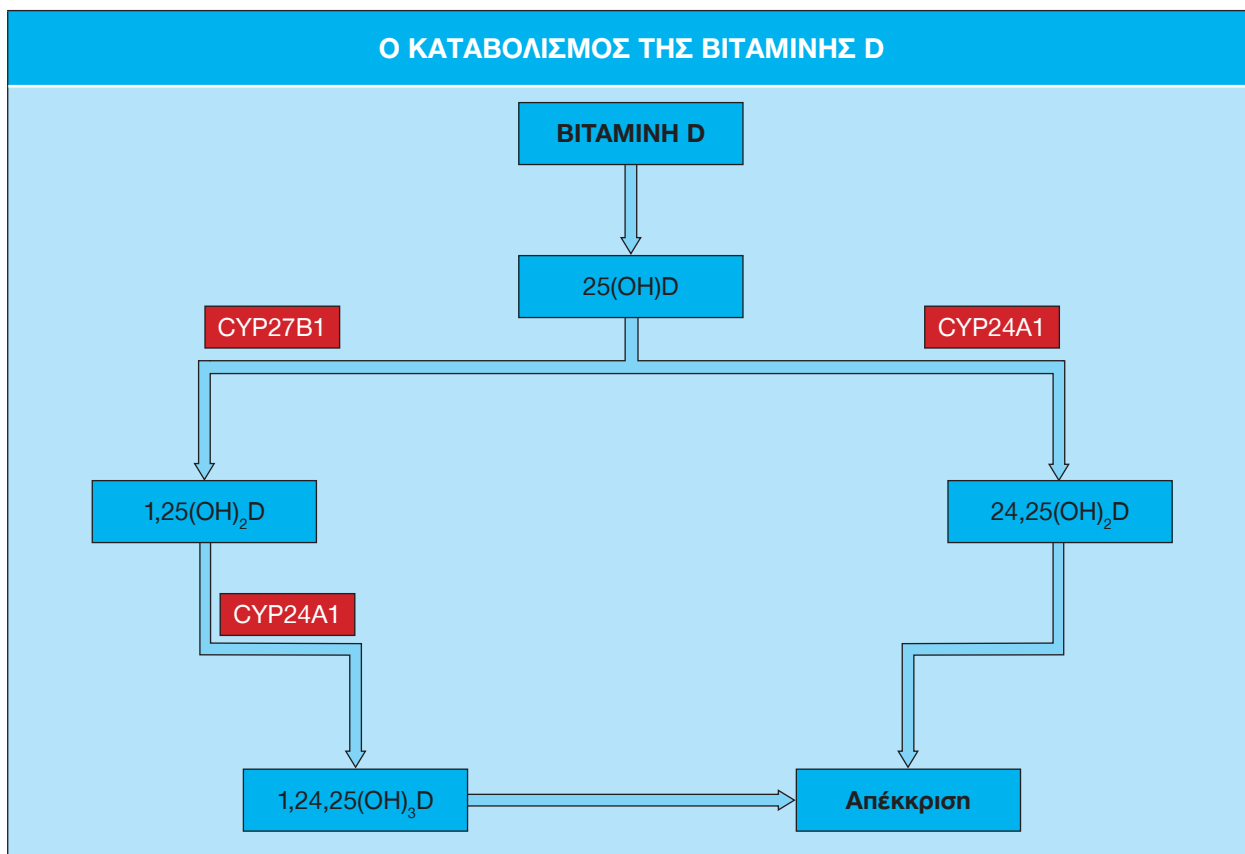
Η βιταμίνη D (ως  $\text{D}_2$  ή  $\text{D}_3$ ) ανευρίσκεται σε μια μεγάλη ποικιλία συμπληρωμάτων διατροφής:

- είτε ως ξεχωριστό συμπλήρωμα (σε σκευάσματα διαφόρων ισχύων: 1.000 IU, 2.000 IU, 4.000 IU, 5.000 IU),
- είτε ως συστατικό πολυβιταμινών,
- είτε ως συστατικό του μουρουνέλαιου,

- είτε ως συστατικό σκευασμάτων για την οστική υγεία (σε συνδυασμό με ασβέστιο/σε ποσότητες συνήθως 200 - 400 IU).

Σε πολύ υψηλές δόσεις (δόσεις που υπερβαίνουν κατά πολύ το ανώτατο επίπεδο ανεκτή πρόσληψης), υπό μορφή του ενεργού μεταβολίτη της ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ), κυκλοφορεί ως φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα.

Η βιοϊσοδυναμία των δύο μορφών βιταμίνης D ( $\text{D}_2$ /εργοκαλσιφερόλη και  $\text{D}_3$ /χοληκαλσιφερόλη) στους ανθρώπους αποτέλεσε αντικείμενο επιστημονικού debate<sup>(5,24)</sup>. Παρά το γεγονός ότι οι δύο μορφές βιταμίνης D απορροφώνται από το πεπτικό και μετατρέπονται στην αντίστοιχη  $25(\text{OH})\text{D}$  μορφή εξίσου καλά, ο χρόνος ημίσειας ζωής της  $25(\text{OH})\text{D}_2$  είναι μικρότερος από τον χρόνο ημίσειας ζωής της  $25(\text{OH})\text{D}_3$ . Ο μικρότερος χρόνος ημίσειας ζωής της  $\text{D}_2$  οφείλεται στο ότι συνδέεται



Εικόνα 14.6: Βιοχημικό μονοπάτι καταβολισμού της Βιταμίνης D.

### ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΟΥ ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

	Ηνωμένο Βασίλειο		Καναδάς	
	Απουσία Εμπλουτισμού		Υποχρεωτικός Εμπλουτισμός Τροφίμων	
	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες
<b>Μ.Ο. Ημερήσιας Πρόσληψης Βιταμίνης D Διατροφής</b>				
<b>Παιδιά</b>	80 IU	76 IU	248 IU	
<b>Έφηβοι</b>	96 IU	76 IU	292 IU	216 IU
<b>Ενήλικες</b>	124 IU	104 IU	232 IU	204 IU
<b>Ηλικιωμένοι</b>	156 IU	116 IU	268IU	244 IU
<b>Ποσοστό Βιταμίνης D πλάσματος &lt; 30nmol/l†</b>				
<b>Σύνολο Πληθυσμού</b>	24%		7,4%	

*Πηγές:*  
**United Kingdom**  
 From survey NDNS. Available at <https://www.gov.uk/government/statistics/national-diet-and-nutrition-survey-results-from-years-1-to-4-combined-of-the-rolling-program-for-2008-and-2009-to-2011-and-2012>.  
**Canada**  
 H. Vatanparast, T.J. Green, M.S.Calvo, S.J. Whiting, Despite mandatory fortification of staple foods, vitamin D intakes of Canadian children and adults are inadequate, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 121 (2010) 301303;  
 K. Sarafin, R. et al, Standardizing 25-hydroxyvitamin D values from the Canadian Health Measures Survey, *Am. J. Clin. Nutr.* 102(2015) 10441050.

Πίνακας 14.3: Επίδραση του υποχρεωτικού εμπλουτισμού των τροφίμων στα επίπεδα της Βιταμίνης D πλάσματος (όπως προκύπτει από συγκριτικά στοιχεία μεταξύ Καναδά στον οποίο εφαρμόζεται ο υποχρεωτικός εμπλουτισμός και Ηνωμένου Βασιλείου στο οποίο δεν εφαρμόζεται).

λιγότερο ισχυρά με την VDBP, οδηγώντας σε υψηλότερα επίπεδα ελεύθερου κλάσματος  $D_2$ , ταχύτερη απομάκρυνση από την κυκλοφορία και διαφορετική κάθαρση από την CYP24A1.

Το γεγονός αυτό καθιστά την εργοκαλσιφερόλη λιγότερο αποτελεσματική στην αποκατάσταση και διατήρηση των επιπέδων της 25(OH)D του πλάσματος. Ωστόσο, αυτό το χαρακτηριστικό της φαρμακοκινητικής, καθιστά την  $D_2$  ως ασφαλέστερη μορφή για χορήγηση σε υψηλότερες δόσεις σε καθημερινή βάση, καθώς διασφαλίζει ότι η πιθανή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών θα έχει μικρότερη διάρκεια.

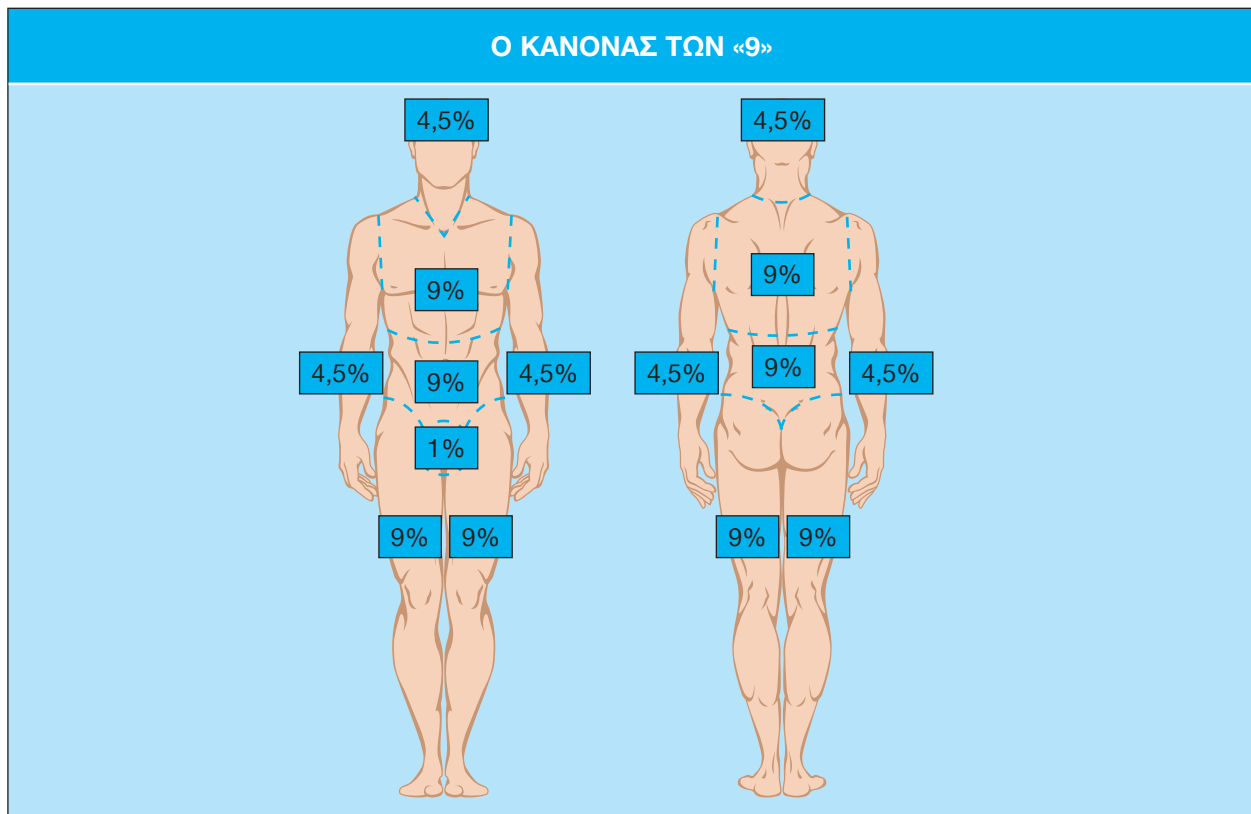
### Ενδογενώς συντιθέμενη Βιταμίνη D και παράγοντες που επηρεάζουν την ενδογενή σύνθεση

Όπως προαναφέρθηκε, η πλειονότητα της βιταμίνης D του οργανισμού προκύπτει από την ενδογενή σύνθεση της στο δέρμα, ως αποτέλεσμα έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία (UVB). Η ποσότητα της βιταμίνης D που συντίθεται ενδογενώς διαφέρει από άνθρωπο σε άνθρωπο και επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες.

### Χρόνος και επιφάνεια έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία

Για την ποσοτικοποίηση του χρόνου έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία, χρησιμοποιείται ο όρος MED (Minimal Erythematol Dose: Ελάχιστη Ερυθματογόνο Δόση). Ως ελάχιστη ερυθματογόνο δόση ορίζεται η ελάχιστη δόση της υπεριώδους ακτινοβολίας που απαιτείται για την εμφάνιση ερυθθήματος στο δέρμα. Υπολογίζεται ότι η έκθεση της συνολικής επιφάνειας του δέρματος σε δόση 1 MED οδηγεί στην σύνθεση 16.000 IU βιταμίνης D <sup>(25)</sup>. Αντιστοίχως, η έκθεση του 25% της συνολικής επιφάνειας του δέρματος σε δόση 1/4 του MED οδηγεί στην σύνθεση 1.000 IU βιταμίνης D <sup>(26)</sup>. Λαμβάνοντας υπόψη τον «κανόνα των 9» (Εικόνα 14.7), το 25% της συνολικής επιφάνειας του δέρματος προκύπτει περίπου από την έκθεση της μισής επιφάνειας των κάτω άκρων (18%) και της μισής επιφάνειας των άνω άκρων (9%). Η έκθεση του προσώπου προσθέτει ένα 9% ακόμη στην συνολική επιφάνεια δέρματος που εκτίθεται <sup>(27)</sup>.

Γίνεται λοιπόν εύκολα αντιληπτό ότι παράγοντες που επηρεάζουν τον χρόνο έκθεσης στην UV και την επιφάνεια δέρματος που εκτίθεται επηρεάζουν την ποσότητα βιταμίνης D που συντίθεται ενδογενώς (π.χ. παρατεταμένη παραμονή σε εσωτερικούς χώρους, ευρεία



**Εικόνα 14.7: Ο κανόνας των «9».** Κατ' αυτόν οι διάφορες περιοχές του σώματος έχουν διαιρεθεί σε 9% ή πολλαπλάσια αυτού εκτός της περιοχής του περινέου που υπολογίζεται με 1%. Ο κανόνας των «9» χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της έκτασης δερματικών βλαβών (κυρίως εγκαυμάτων και βλαβών της τοξικής επιδερμολυτικής νεκρόλυσης).

χρήση αντηλιακών με SPF>8, ευρεία κάλυψη σώματος με ρούχα για θηροσκευτικούς λόγους κ.λ.π.).

### Φωτότυπος δέρματος

Ο φωτότυπος του δέρματος καθορίζεται από το χρώμα του δέρματος, των μαλλιών και των ματιών και χρησιμοποιείται για να περιγράψει την αντίδραση του δέρματος όταν εκτίθεται στην UV (έγκαυμα/μαύρισμα). Διακρίνουμε έξι επιμέρους φωτότυπους δέρματος (I-VI), σύμφωνα με την κλίμακα του Fitzpatrick, καθένας από τους οποίους χαρακτηρίζεται από διαφορετική MED και ως εκ τούτου διαφορετική ικανότητα σύνθεσης βιταμίνης D, όταν εκτίθενται στην UV για το ίδιο χρονικό διάστημα στο ίδιο γεωγραφικό πλάτος. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 14.4 άτομα με φωτότυπο δέρματος I, κατά Fitzpatrick, χρειάζονται μόνο το 40% του χρόνου έκθεσης στον ήλιο για την επίτευξη της ίδιας MED, εν συγκρίσει με άτομα με φωτότυπο III, ενώ άτομα με φωτότυπο VI χρειάζονται τον τριπλάσιο χρόνο έκθεσης, εν συγκρίσει με άτομα με φωτότυπο III.

### Ένταση της υπεριώδους ακτινοβολίας

Η ένταση της υπεριώδους ακτινοβολίας επηρεάζεται από τους κάτωθι περιβαλλοντικούς παράγοντες <sup>(28)</sup>:

- **Το γεωγραφικό πλάτος** (οι ετήσιες δόσεις UV μειώνονται όσο αυξάνεται η απόσταση από τον Ισημερινό).
- **Το υψόμετρο** (ο γενικός κανόνας είναι ότι κάθε αύξηση του υψόμετρου κατά 300 μέτρα αυξάνει κατά περίπου 4% την ικανότητα της ακτινοβολίας UV να προκαλεί ηλιακό έγκαυμα).
- **Η αντανάκλαση της επιφάνειας** (π.χ. χιόνι, νερό) (το χιόνι αντανακλά έως και το 85% της ακτινοβολίας UV και το νερό περίπου 5%-10%. Η ακτινοβολία UV που αντανακλάται μπορεί να προκαλέσει την ίδια βλάβη στο δέρμα με την απευθείας ακτινοβολία UV).
- **Τα σύννεφα** (ο βαθμός μείωσης της ακτινοβολίας

ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΦΩΤΟΤΥΠΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ FITZPATRICK ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥΣ ΝΑ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΟΥΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D						
Φωτότυπος δέρματος κατά Fitzpatrick	Χρώμα δέρματος	Κύρια Γεωγραφική εντόπιση	Αντίδραση δέρματος κατόπιν έκθεσης στον ήλιο <sup>α</sup>		Σχετική MED <sup>β</sup>	Κατά προσέγγιση χρόνος για την επίτευξη του 1/4 MED <sup>γ</sup>
			Έγκαυμα	Μαύρισμα		
I	Λευκό δέρμα, (μπλε μάτια, φακίδες)	Β. Ευρώπη	Πάντα	Ποτέ	0,38	4 λεπτά
II	Λευκό δέρμα, (ξανθά μαλλιά μπλε ή πράσινα μάτια)	Β. Ευρώπη	Πάντα	Πολύ ήπιο	0,75	6 λεπτά
III	Λευκό δέρμα, (καστανά μαλλιά καφέ μάτια)	Νότια Ευρώπη, Μέση Ανατολή	Συχνά	Ήπιο έως Μέτριο	1,0	7 λεπτά
IV	Λευκό δέρμα, ("Μεσογειακού τύπου")	Νότια Ευρώπη, Μέση Ανατολή	Σπάνια	Σκούρο	1,3	10 λεπτά
V	Καφέ δέρμα	Ασία, Νησιά Ειρηνικού, Αμερικάνοι	Πολύ Σπάνια	Πολύ Σκούρο	2,0	13 λεπτά
VI	Μαύρο δέρμα	Αφρική	Ποτέ	Μαύρο	3,8	21 λεπτά

<sup>α</sup> Αντίδραση δέρματος κατόπιν έκθεσης 30 λεπτών στην Ηλιακή ακτινοβολία  
<sup>β</sup> Σχετική MED κατόπιν έκθεσης στην UVB  
<sup>γ</sup> Όπως αυτός υπολογίζεται από έκθεση στις 10:30 a.m. στις 21 Ιουνίου στις συντεταγμένες : 11.5οN, 29οN, και 42.5οN(26)

Πηγές: B.A. Gilchrist, Sun protection and vitamin D: three dimensions of obfuscation, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 103 (2007) 655663; M.F. Holick, M. Jenkins, The UV Advantage, Simon & Schuster, New York, NY, 2003; T.B. Fitzpatrick, The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI, Arch. Dermatol. 124 (1988) 869871.

Πίνακας 14.4: Κατηγοριοποίηση των φωτότυπων του δέρματος κατά Fitzpatrick και συσχέτιση τους με την ικανότητα τους να βιοσυνθέσουν Βιταμίνη D.

UV που φτάνει στην επιφάνεια της γης εξαρτάται από το πάχος, την πυκνότητα και το σχήμα που έχουν τα σύννεφα).

- **Η ατμοσφαιρική ρύπανση** (όπως και τα σύννεφα, το νέφος που δημιουργείται από την ατμοσφαιρική ρύπανση επηρεάζει την ποσότητα της ακτινοβολίας UV που φτάνει στην επιφάνεια της γης).

### Ηλικία

Η αύξηση της ηλικίας συνοδεύεται από μείωση της ικανότητας του δέρματος να συνθέτει βιταμίνη D<sup>(29)</sup>. Η μείωση της βιοσυνθετικής ικανότητας του οργανισμού οφείλεται στην φυσιολογική φθορά των μεταβολικών μηχανισμών, που εμφανίζεται με την πάροδο της ηλικίας.

## Επίπεδα Βιταμίνης D και συσχέτιση με τον κίνδυνο νόσου

### Μέτρηση επιπέδων της 25-OH-Βιταμίνης D του πλάσματος

Το status της βιταμίνης D του οργανισμού αξιολογείται με την μέτρηση των επιπέδων της 25(OH)D του πλάσματος. Η 25(OH)D του πλάσματος αφενός μεν αντανάκλα την ενδογενή παραγωγή και την από του στόματος πρόσληψη βιταμίνης D, αφετέρου δε αποτελεί μεταβολίτη με μακρό χρόνο ημισείας ζωής (περίπου τρεις εβδομάδες). Επίσης, αντανάκλα το βιοδιαθέσιμο υπόστρωμα της βιταμίνης D και δεν εξαρτάται άμεσα από τον ομοιοστατικό έλεγχο, ο οποίος επηρεάζει τους διάφορους άλλους μεταβολίτες. Έχει όμως και μειονεκτήματα, όπως π.χ. μείωση των επιπέδων σε καταστάσεις φλεγμονής, σε γενετικούς παράγοντες κ.λ.π.

Οι μονάδες μέτρησης που χρησιμοποιούνται είναι ng/ml ή nmol/L. Η μετατροπή της μιας μονάδας μέτρησης στην άλλη γίνεται βάσει του τύπου: 1 ng/ml = 2,5 nmol/L. Η αιμοληψία πρέπει να γίνεται κατόπιν νηστείας 12 ωρών, καθώς γεύμα πλούσιο σε λιπαρά μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα της 25(OH)D. Δεν υπάρχει κάποιος άλλος περιορισμός ως προς την ώρα λήψης του δείγματος, καθώς ο κirkάδιος ρυθμός δε επηρεάζει τα επίπεδα.

Η μέτρηση των επιπέδων της χοληκαλσιφερόλης και της εργοκαλσιφερόλης δεν συνιστάται, καθώς αφενός μεν είναι τεχνικά δύσκολη, αφετέρου δε παρέχει πληροφορίες που αφορούν σε ένα μικρό χρονικό διάστημα (<72 ώρες από την στιγμή της μέτρησης)<sup>(25)</sup>. Επιπροσθέτως, αν και οι αποθήκες χοληκαλσιφερόλης και εργοκαλσιφερόλης του οργανισμού μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή 25-OH-βιταμίνης D, δεν

επαρκούν για την διατήρηση των επιπέδων της 25(OH)D για μεγάλο χρονικό διάστημα επί μειωμένης διατροφικής πρόσληψης ή μειωμένης έκθεσης στην UVB<sup>(4)</sup>. Η μέτρηση του δραστικού μεταβολίτη της βιταμίνης D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) δεν αντανάκλα επίσης το status της βιταμίνης D, καθώς επηρεάζεται από την νεφρική λειτουργία και από τα επίπεδα του ασβεστίου, του φωσφόρου και της παραθορμόνης<sup>(2)</sup>.

### Καθορισμός του status Βιταμίνης D με βάση τα επίπεδα της 25-OH-Βιταμίνης D του πλάσματος

Για τον καθορισμό του status βιταμίνης D με βάση τα επίπεδα της 25-OH-βιταμίνης D του πλάσματος χρησιμοποιούνται δύο κατηγοριοποιήσεις (**Πίνακας 14.5**). Αν και οι δύο αυτές κατηγοριοποιήσεις έγιναν με βάση τον ρόλο που διαδραματίζει η βιταμίνη D στον μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου και την πρόληψη εμφάνισης της διαιτητικής Ραχίτιδας και Οστεομαλακίας, παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές. Πιο συγκεκριμένα, η κατηγοριοποίηση του Institute of Medicine (IOM) συστήνει ως κατώτερο φυσιολογικό όριο τα 20 ng/ml (50 nmol/l), ενώ της Endocrine Society των USA συνιστά τα 30 ng/ml.

Τα τελευταία χρόνια, ωστόσο, ένα μεγάλο μέρος της επιστημονικής κοινότητας θεωρεί ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D, που θεωρούνται ως επαρκή σύμφωνα με την ανωτέρω κατηγοριοποίηση (>20 ng/ml / IOM, WHO, EFSA ή >30 ng/ml / Endocrine Society), δεν είναι τα ιδανικά για την διατήρηση της υγείας, καθώς αυτά έχουν καθοριστεί με βάση τον ρόλο που διαδραματίζει η βιταμίνη D στον μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου και όχι με βάση τον ρόλο που διαδραματίζει η βιταμίνη D στην ρύθμιση κυτταρικών μηχανισμών που αφορούν στην ανοσολογική απόκριση, στην φλεγμονώδη απόκριση, στην κυτταρική διαφοροποίηση και στην απόπτωση και οι οποίοι εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία χρόνιων νοσημάτων. Ως εκ τούτου, ένα μέρος της επιστημονικής κοινότητας θεωρεί ότι πρέπει να αναθεωρηθούν προς τα πάνω.

### Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ανεπάρκειας ή έλλειψης Βιταμίνης D

#### Βρέφη που σιτίζονται με αποκλειστικό θηλασμό

Το μητρικό γάλα παρέχει συνήθως πολύ μικρή ποσότητα βιταμίνης D (25 - 75 IU/Lt)<sup>(19)</sup>. Η ποσότητα της βιταμίνης D που ανευρίσκεται στο μητρικό γάλα εξαρτάται από το status βιταμίνης D της μητέρας<sup>(32)</sup>. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την περιορισμένη έκθεση των νεογνών στην ηλιακή ακτινοβολία, καθιστούν τα νεογνά που σιτίζονται με αποκλειστικό θηλασμό ως ομάδα υψη-

ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ STATUS ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ 25 (OH) ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ	
Status Βιταμίνης D	Επίπεδα της 25 (OH) Βιταμίνης D του πλάσματος (ng/ml)
<b>IOM, WHO, EFSA*</b>	
Έλλειψη	<10 ng/ml
Ανεπάρκεια	10 - 20 ng/ml
Επάρκεια	20 - 40 ng/ml
Τοξικότητα	>100 ng/ml
<b>Endocrine Society</b>	
Μεγάλη Έλλειψη	<10 ng/ml
Έλλειψη	<20 ng/ml
Ανεπάρκεια	21 - 29 ng/ml
Επάρκεια	30 - 50 ng/ml
Τοξικότητα	>100 ng/ml

\*IOM: Institute of Medicine, WHO: World Health Organization, EFSA: European Food Safety Authority

Πίνακας 14.5: Καθορισμός του status Βιταμίνης D με βάση τα επίπεδα της 25 (OH) βιταμίνης D του πλάσματος σύμφωνα με το IOM, τον WHO, την EFSA και την Endocrine Society.

λού κινδύνου για την εμφάνιση έλλειψης βιταμίνης D και διαιτητικής ραχίτιδας.

### Ηλικιωμένοι

Η αύξηση της ηλικίας συνοδεύεται από μείωση της ικανότητας του δέρματος να συνθέτει βιταμίνη D<sup>(29)</sup>. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την περιορισμένη έκθεση των ηλικιωμένων στην ηλιακή ακτινοβολία και την αυξημένη επίπτωση δυσαπορρόφησης, τους καθιστά ως ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση έλλειψης βιταμίνης D. Περίπου το 50% των ηλικιωμένων στην Αμερική με κατάγμα ισχίου εμφανίζουν επίπεδα βιταμίνης D του πλάσματος <12 ng/ml<sup>(40)</sup>.

### Περιορισμένη έκθεση στην UV

Παράγοντες που επηρεάζουν τον χρόνο έκθεσης στην UV και την επιφάνεια δέρματος που εκτίθεται επηρεάζουν την ποσότητα της βιταμίνης D που συντίθεται ενδογενώς (π.χ. παρατεταμένη παραμονή σε εσωτερικούς χώρους, ευρεία χρήση αντηλιακών με SPF>8, ευρεία κάλυψη σώματος με ρούχα για θρησκευτικούς λόγους κ.λ.π.)<sup>(41,42)</sup>.

### Άτομα με σκούρο φωτότυπο δέρματος (V-VI κατά Fitzpatrick)

Άτομα με σκούρο φωτότυπο δέρματος χρειάζονται μεγαλύτερο χρόνο έκθεσης στην UV για την σύνθεση της ίδιας ποσότητας βιταμίνης D, εν συγκρίσει με άτομα με ανοιχτόχρωμο φωτότυπο.

### Άτομα που πάσχουν από σύνδρομο δυσαπορρόφησης

Άτομα που πάσχουν από σύνδρομο δυσαπορρόφησης, όπως κυστική ίνωση, κοιλιοκάκη, νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα (επί φλεγμονής τελικού ειλεού) δύναται να εμφανίσουν ανεπάρκεια βιταμίνης D λόγω μείωσης της απορρόφησης της βιταμίνης της διατροφής<sup>(43)</sup>. Επιπροσθέτως, τα άτομα αυτά ενδέχεται να υπόκεινται σε συγκεκριμένους διατροφικούς περιορισμούς, όπως μειωμένη πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων που εμπλουτίζονται με βιταμίνη D.

### Άτομα που πάσχουν από παχυσαρκία, συμπεριλαμβανομένων αυτών που έχουν υποβληθεί σε γαστρικό bypass

Άτομα με δείκτη μάζας >30 εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα 25-OH-βιταμίνης D πλάσματος, εν συγκρίσει με άτομα φυσιολογικού σωματικού βάρους. Η παχυσαρκία δεν επηρεάζει την ικανότητα του δέρματος να συνθέτει βιταμίνη D, αλλά η αυξημένη σπιβάδα υποδόριου λίπους επηρεάζει την απελευθέρωση της βιταμίνης στην κυκλοφορία<sup>(19)</sup>. Επιπροσθέτως, παχύσαρκοι που έχουν υποβληθεί σε γαστρικό bypass δύναται να εμφανίσουν ανεπάρκεια βιταμίνης D λόγω της χειρουργικής παράκαμψης της νήστιδας και διαταραχής της απορρόφησης της<sup>(44,45)</sup>.

### Άτομα που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή, η οποία επηρεάζει το status της Βιταμίνης D

Μια μεγάλη κατηγορία φαρμάκων επηρεάζουν το status

της βιταμίνης D, επηρεάζοντας διάφορα μονοπάτια του φυσιολογικού μεταβολισμού της. Τα συγκεκριμένα φάρμακα και οι μηχανισμοί με τους οποίους επηρεάζουν τον μεταβολισμό της βιταμίνης D περιγράφονται στον **Πίνακα 14.6**.

## Επίπτωση ανεπάρκειας Βιταμίνης D

### Επίπτωση ανεπάρκειας Βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό

Υπολογίζεται ότι το 20% έως 80% του ενήλικου πληθυσμού των Ηνωμένων Πολιτειών, του Καναδά και της Ευρώπης εμφανίζει ανεπάρκεια βιταμίνης D <sup>(194,195)</sup>. Στις ΗΠΑ, σχεδόν το 1/3 του ενήλικου πληθυσμού (32%) εμφανίζει επίπεδα 25(OH)D πλάσματος κάτω από 20 ng/mL (έλλειψη βιταμίνης D). Το ποσοστό αυτό είναι μεγαλύτερο σε μη Ισπανόφωνους έγχρωμους (>70%) και σε Ισπανόφωνους (>40%) <sup>(194)</sup>. Στον Καναδά, το 57,5% των ανδρών και το 60,7% των γυναικών εμφανίζουν ανεπάρκεια βιταμίνης D. Το ποσοστό αυτό αυξάνεται στο 73,5% στους άνδρες και στο 77,5% στις γυναίκες τους χειμερινούς μήνες <sup>(195)</sup>.

Στην μελέτη Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence που διεξήχθη σε εννέα ευρωπαϊκές χώρες (συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας), το ποσοστό των εφήβων με επίπεδα 25(OH)D πλάσματος <30 ng/mL είναι 80% <sup>(196)</sup>. Τα επίπεδα 25(OH)D του πλάσματος ήταν υψηλότερα στην Δυτική Ευρώπη σε σύγκριση με την Ανατολική Ευρώπη και παραδόξως στην Βόρεια Ευρώπη σε σύγκριση με την Νότια Ευρώπη. Τα παραδόξως υψηλότερα επίπεδα στην Βόρεια Ευρώπη επιβεβαιώθηκαν επίσης από αρκετές πολυκεντρικές μελέτες.

Το φαινόμενο των υψηλότερων επιπέδων βιταμίνης D πλάσματος στην Βόρεια Ευρώπη, εν συγκρίσει με την

Νότια Ευρώπη και ειδικότερα με χώρες της Μεσογειακής λεκάνης, είναι γνωστό ως «Μεσογειακό Παράδοξο». Το Μεσογειακό Παράδοξο οφείλεται πιθανώς στην αυξημένη διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D στην Βόρεια Ευρώπη (αυξημένη κατανάλωση λιπαρών ψαριών, αυξημένη κατανάλωση μουρουνέλαιου, εμπλουτισμός τροφίμων και ιδιαίτερως γάλακτος με βιταμίνη D), σε συνδυασμό με παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση ανεπάρκειας βιταμίνης D στην Νότια Ευρώπη (σκούρος φωτότυπος δέρματος, υψηλά επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης, υιοθέτηση συμπεριφορών που αποφεύγουν τις βλαπτικές επιδράσεις της ηλιακής ακτινοβολίας και μειωμένη διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D, καθώς το κύριο έλαιο της διατροφής είναι το ελαιόλαδο, ενώ απουσιάζει ο εμπλουτισμός τροφίμων) <sup>(197,193)</sup>.

Αντίστοιχα, υψηλά ποσοστά ανεπάρκειας βιταμίνης D (40% - 75%) περιγράφονται στην Μέση Ανατολή, την Ασία και την Αυστραλία <sup>(198-200)</sup>.

### Επίπτωση ανεπάρκειας Βιταμίνης D στην κύηση

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η ανεπάρκεια και η έλλειψη της βιταμίνης D στις εγκύους εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 27% έως 91%, αντίστοιχα <sup>(179)</sup>. Όπως φαίνεται στην **εικόνα 14.8**, το ποσοστό αυτό εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 39% έως 65% στον Καναδά, από 45% έως 100% στην Ασία, από 19% έως 96% στην Ευρώπη και από 25% έως 87% στην Αυστραλία και την Νέα Ζηλανδία.

### Επίπτωση ανεπάρκειας Βιταμίνης D στην παιδική ηλικία

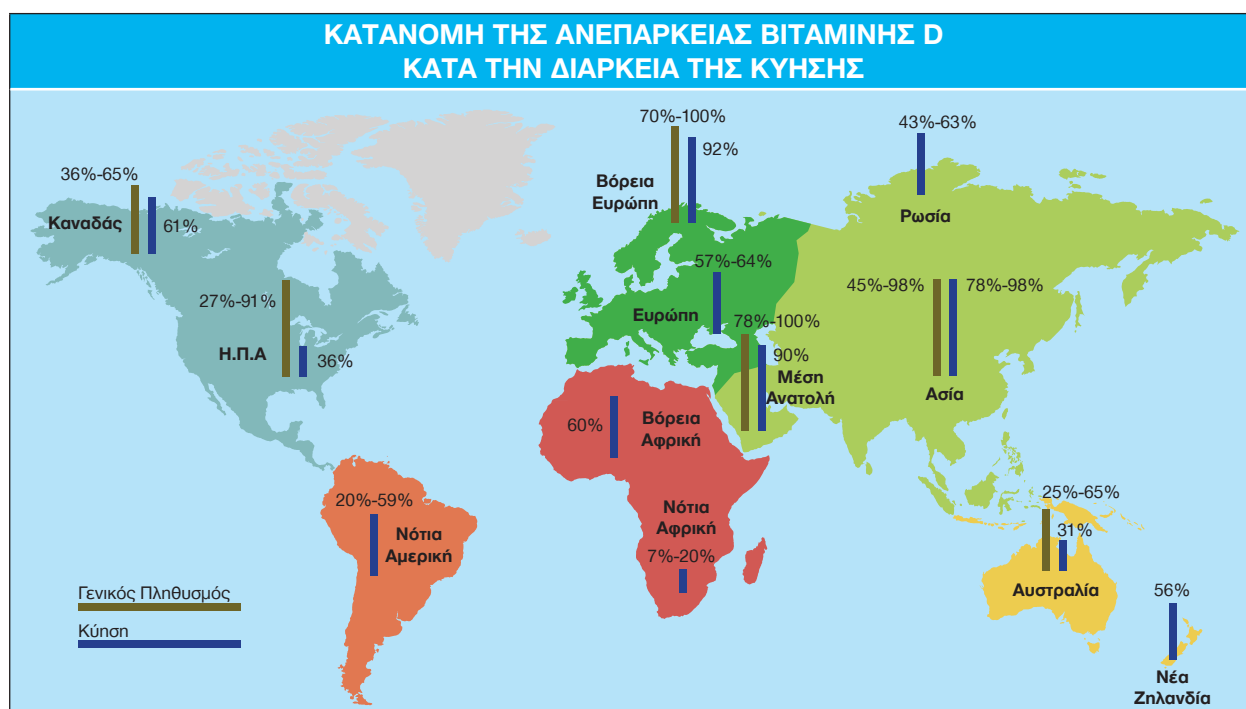
Αν και τα επιδημιολογικά δεδομένα για την επίπτωση της ανεπάρκειας βιταμίνης D από την νεογνική έως την προεφηβική ηλικία δεν είναι αρκετά, εντούτοις φαίνεται ότι είναι αρκετά υψηλή. Το υψηλότερο ποσοστό

## ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ STATUS ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Μηχανισμός	Κατηγορία φαρμάκου
<b>Φάρμακα που μειώνουν την απορρόφηση της Βιταμίνης D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Χολεστυραμίνη</li> <li>Ορλιστάτη</li> <li>Ολέστρα</li> <li>Σουκραλφάτη</li> </ul>
<b>Φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα της Βιταμίνης D πλάσματος</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Στατίνες</li> </ul>
<b>Φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα της 25 (OH) D πλάσματος (μέσω αναστολής της υδροξυλίωσης της D στο ήπαρ)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Αναστολείς πρωτεάσης:</b> ριτοναβίρη, νελφίναβίρη, ινδιναβίρη</li> <li>Σιμετιδίνη</li> </ul>
<b>Φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα της 25 (OH) D πλάσματος (μέσω αύξησης του καταβολισμού της)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Αντιεπιληπτικά:</b> καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, γκαπαπεντίνη</li> </ul>

Πηγή: National Osteoporosis Foundation.

Πίνακας 14.6: Φάρμακα και μηχανισμοί που επηρεάζουν το status της Βιταμίνης D.



Εικόνα 14.8: Παγκόσμια κατανομή της ανεπάρκειας Βιταμίνης D κατά την διάρκεια της κύησης.

ανεπάρκειας και έλλειψης βιταμίνης D στα νεογνά περιγράφεται στην Μέση Ανατολή (60%-91%), ενώ το υψηλότερο ποσοστό ανεπάρκειας και έλλειψης βιταμίνης D στα παιδιά προεφηβικής ηλικίας περιγράφεται στην Ασία (35%-75%)<sup>(201)</sup>.

## Νοσήματα σχετιζόμενα με έλλειψη ή ανεπάρκεια Βιταμίνης D

### Διαιτητική (σιτιογενής) ραχίτιδα και οστεομαλακία

#### Αιτιοπαθογένεια

Η διαιτητική ή σιτιογενής ραχίτιδα αποτελεί γενικευμένο μεταβολικό νόσημα των οστών, το οποίο προκαλείται από την έλλειψη της βιταμίνης D, η οποία προκαλεί διαταραχή της απορρόφησης του ασβεστίου και του φωσφόρου και ανεπαρκή οστική επιμετάλλωση. Η σιτιογενής ραχίτιδα προσβάλλει κυρίως βρέφη και νήπια, τα οποία διατρέφονται αποκλειστικά με μητρικό γάλα ή έχουν σκουρόχρωμο δέρμα και περιορισμένη έκθεση στο ηλιακό φως.

#### Κλινική εικόνα

Η διαταραχή της απορρόφησης του ασβεστίου προκαλεί αποτυχία ή καθυστέρηση της ασβέστωσης του χόνδρινου αυξητικού χόνδρου πριν από την σύγκλιση των επιφύσεων. Η διαταραχή της ασβέστωσης του χόνδρινου αυξητικού χόνδρου εκδηλώνεται κλινικά και ακτινολογικά με διαπλάτυση και παραμόρφωση των μετα-

φύσεων των μακρών οστών<sup>(30)</sup>. Η ραχίτιδα εκδηλώνεται κλινικά προ της ηλικίας των 18 μηνών με μια πληθώρα συμπτωμάτων από το μυοσκελετικό (Πίνακας 14.7), τα σημαντικότερα εκ των οποίων είναι η βραχυσωμία, οι διαταραχές της βάδισης και η αναπτυξιακή καθυστέρηση.

Χαρακτηριστικό κλινικό σημείο είναι η κύρτωση των κάτω άκρων, η οποία εμφανίζεται μόλις το παιδί αρχίσει να περπατάει, λόγω της επίδρασης της βαρύτητας στο ανεπαρκώς επιμεταλλωμένο οστό. Η επίπτωση της διαιτητικής ραχίτιδας παγκοσμίως δεν μπορεί να υπολογιστεί, καθώς στην πλειονότητα των χωρών δεν είναι υποχρεωτική η καταγραφή των νέων περιστατικών.

Όταν η νόσος εκδηλώνεται μετά την σύγκλιση των επιφύσεων ονομάζεται οστεομαλακία. Ένα σύνθετος αίτιο οστεομαλακίας είναι η φαρμακευτική οστεομαλακία. Τα συχνότερα φάρμακα που προκαλούν φαρμακευτική οστεομαλακία είναι τα αντισπασμωδικά (φαινοτοϊνη, βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη), τα οποία προκαλούν αύξηση του καταβολισμού της 25-OH-βιταμίνης D και της 1,25-OH<sub>2</sub>-βιταμίνης D<sup>(13)</sup>. Συχνά, η οστεομαλακία μπορεί να διαγνωστεί εσφαλμένα ως οστεοπόρωση. Στην διαφορική διάγνωση βοηθάει η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, που εμφανίζεται σε ασθενείς με οστεομαλακία και όχι σε αυτούς με οστεοπόρωση.

#### Πρόληψη

Για την πρόληψη της διαιτητικής ραχίτιδας συνιστάται η καθημερινή συμπληρωματική λήψη 400 IU βιταμίνης D



### ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ (ΣΙΤΙΟΓΕΝΟΥΣ) ΡΑΧΙΤΙΔΑΣ

- Ανωμαλίες της λεκάνης
- Απάθεια, ευερεθιστότητα και υποκινητικότητα
- Αποτυχία ανάπτυξης – βραχυσωμία
- Ατροφία – υποτονία μυών
- Αύλακα του Harrison
- Επιπέδωση και ασυμμετρία του κρανίου
- Θωρακική κύφωση, σκολίωση ή κυφοσκολίωση
- Καθυστέρση σύγκλισης της πρόσθιας πηγής του κρανίου
- Κατάγματα μακρών οστών
- Κρανιόφθιση
- Κύρτωση μακρών οστών
- Μετεωρισμός της κοιλιάς
- Μυϊκές κράμπες
- Μετωπιαίος ύβος
- Οδοντικές ανωμαλίες
- Οστικοί πόνοι
- Πάχυνση καρπών και ποδοκνημικών
- Πυρετός και ανησυχία, ιδιαίτερα τις βραδινές ώρες
- Ραχιτικό κομβολόγιο
- Ραιβότητα/βλαιοσότητα γονάτων
- Σπασμοί ή τετανία
- Τροπιδοειδής θώρακας
- Χαλάρωση συνδέσμων

Πίνακας 14.7: Κλινικές εκδηλώσεις διαιτητικής (σιτιογενούς) ραχίτιδας

σε μορφή σταγόνων σε νεογνά που τρέφονται αποκλειστικά με θηλασμό<sup>(30)</sup>. Εναλλακτικά, έχει περιγραφεί ότι η συμπληρωματική λήψη βιταμίνης D από την μητέρα κατά την διάρκεια της κύησης<sup>(31)</sup> ή του θηλασμού<sup>(32)</sup> δύναται να παρέχει μητρικό γάλα με επαρκή ποσότητα χοληκαλσιφερόλης ή/και 25-OH-βιταμίνης D, ώστε να καλύψει τις ανάγκες του νεογνού. Η ακριβής ποσότητα βιταμίνης D που απαιτείται να λαμβάνει η μητέρα, ώστε να επιτευχθεί η ισοδυναμία με τις 400 IU που απαιτούνται για την κάλυψη των αναγκών του νεογνού δεν έχει επακριβώς καθοριστεί. Υπολογίζεται ότι κυμαίνεται από 2.000<sup>(31)</sup> έως 6.400 IU ημερησίως<sup>(32)</sup>.

#### Θεραπεία

Στην θεραπεία της διαιτητικής ραχίτιδας χρησιμοποιούνται δύο θεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν χορήγηση βιταμίνης D:

1. Σχήμα Stoss: περιλαμβάνει την εφάπαξ χορήγηση υψηλών δόσεων.
2. Τρίμηνο σχήμα: περιλαμβάνει την καθημερινή χορήγηση βιταμίνης D για τρεις μήνες.

Και τα δύο θεραπευτικά σχήματα ακολουθούνται από δόση συντήρησης (Πίνακας 14.8).

#### Οστεοπόρωση

Ο ήπιος δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός που εμφανίζεται επί ανεπάρκειας της βιταμίνης D (25(OH) D<30 ng/ml) αυξάνει το οστικό turnover και την απώλεια του οστού-μια εικόνα που προσομοιάζει με αυτή της οστεοπόρωσης<sup>(34)</sup>. Επίσης, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι πολύ συχνό εργαστηριακό εύρημα σε πάσχοντες από οστεοπόρωση και συμβάλλει στην εμφάνιση των κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων που σχετίζονται με την νόσο (μειωμένη οστική πυκνότητα, οστεοπορωτικά κατάγματα, πτώσεις). Ακόμη και σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αγωγή για την νόσο, το ποσοστό αυτών με ανεπάρκεια βιταμίνης D ανέρχεται στο 50%<sup>(34)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D, εκτός της μείωσης της οστικής πυκνότητας, αυξάνεται και ο κίνδυνος πτώσεων λόγω πρόκλησης μυϊκής αδυναμίας και αστάθειας<sup>(39)</sup>, με αποτέλεσμα την περαιτέρω αύξηση του κινδύνου κατάγματος. Για τους λόγους αυτούς σε όλους τους ασθενείς με οστεοπόρωση, ιδιαίτερα σε αυτούς που δεν ανταποκρίνονται στην θεραπευτική αγωγή (π.χ. εμφανίζουν συνεχιζόμενη απώλεια οστικής μάζας), πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα της βιταμίνης D<sup>(34)</sup>.

Θεραπευτικά, η χορήγηση βιταμίνης D ως μονοθεραπείας δεν είναι αποτελεσματική για την μείωση του κινδύνου κατάγματος, αλλά όταν συνδυάζεται με συ-

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΡΑΧΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑΣ			
Ηλικία	Τρίμηνος αγωγή	Εφ' άπαξ Δόση (σχήμα Stoss)	Συντήρηση
<3 μήνες	2.000 IU ημερησίως	-	400 IU ημερησίως
3-12 μήνες	2.000 IU ημερησίως	50.000 IU	400 IU ημερησίως
12 μήνες-12 έτη	3.000-6.000 IU ημερησίως	150.000 IU	600 IU ημερησίως
>12 έτη	6.000 IU ημερησίως	300.000 IU	600 IU ημερησίως

Πίνακας 14.8: Θεραπευτικά σχήματα αντιμετώπισης της διαιτητικής ραχίτιδας και της οστεομαλακίας.

μπληρώματα ασβεστίου μειώνει τα μη σπονδυλικά κατάγματα και τα κατάγματα του ισχίου. Δεδομένα από μετα-αναλύσεις υποστηρίζουν ότι η βιταμίνη D είναι αποτελεσματική για τα οστά σε δόσεις  $\geq 800$  μονάδων ημερησίως, μια δόση που μπορεί να μειώνει και τις πτώσεις<sup>(36-38)</sup>.

Σύμφωνα, λοιπόν, με τις προσφάτως δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες της Endocrine Society:

- Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα και υψηλό κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων συστήνεται επικουρικά της φαρμακευτικής αγωγής η συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D.
- Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων, οι οποίες δεν μπορούν να ανεχθούν φαρμακευτική αγωγή με:
  - διφωσφονικά
  - οιστρογόνα
  - εκλεκτικούς τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων
  - δενοσουμάμπη
  - τιμπολόνη
  - τεριπαρατίδη
  - αμπαλοπαρατίδη

συστήνεται η χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D.

Η συνθετέρα χορηγούμενη δόση είναι 1.000-1.200 mg ασβεστίου και 800 IU βιταμίνης D ημερησίως.

### Status της Βιταμίνης D και διασφάλιση της δημόσιας υγείας/Εξωσκελετικές δράσεις Βιταμίνης D

Ενώ η ενδοκρινής βιοσυνθετική οδός και ο ρόλος που διαδραματίζει η βιταμίνη D στην ομοιοστασία του ασβεστίου και του φωσφόρου ήταν γνωστά εδώ και δεκα-

ετίες, η ανακάλυψη της αυτοκρινούς/παρακρινούς βιοσυνθετικής οδού, σε συνδυασμό με την περιγραφή των μηχανισμών δράσης της βιταμίνης D σε κυτταρικό επίπεδο, οδήγησαν στον καθορισμό του ρόλου που διαδραματίζει επί της ρύθμισης σημαντικών βιολογικών λειτουργιών, όπως η ανοσολογική απόκριση, η φλεγμονώδης απόκριση, η κυτταρική διαφοροποίηση και η απόπτωση.

Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την μεγάλη επίπτωση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό, έθεσε την D στο επίκεντρο έρευνας σχετικά με τον ρόλο που διαδραματίζει στην πρόληψη, πρόγνωση και θεραπεία μιας ευρείας γκάμας νοσημάτων, στα οποία οι ανωτέρω βιολογικοί μηχανισμοί διαδραματίζουν κομβικό παθοφυσιολογικό ρόλο και τα οποία δεν προκαλούνται από διαταραχές στον μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου. Στον [πίνακα 14.9](#) περιγράφονται αυτά τα νοσήματα, ενώ στην συνέχεια του κεφαλαίου γίνεται αναφορά στα σημαντικότερα εξ αυτών.

Είναι προφανές ότι τα νοσήματα αυτά είναι πολυπαραγοντικά και είναι φυσικά απίθανο η έλλειψη βιταμίνης D να αποτελεί την κύρια παθογενετική αιτία. Ωστόσο, είναι ιδιαίτερα ελκυστική και διερευνάται εντατικά η θεωρία της πιθανής τροποποίησης της φυσικής ιστορίας ενός χρόνιου νοσήματος με την αναπλήρωση με βιταμίνη D. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα δεδομένα σπρίζονται κυρίως σε μελέτες παρατήρησης, οι οποίες δε μπορούν να τεκμηριώσουν αιτιολογική σχέση.

Αντιθέτως, οι μελέτες παρέμβασης είναι λίγες και με ανεπαρκή σχεδιασμό, αφού αντιμετωπίζουν την βιταμίνη D ως θεραπευτικό παράγοντα (και τεκμαίρουν δοσοεξαρτώμενη σχέση) και όχι ως διατροφικό συμπλήρωμα. Η προσέγγιση αυτή καθιστά πιθανότερο η χρησιμότητα της χορήγησης της βιταμίνης D να αφορά μόνο σε άτομα που εμφανίζουν έλλειψη.

Σε κάθε περίπτωση είναι πιθανό ότι τόσο τα επίπεδα που καθορίζουν έλλειψη όσο και τα επίπεδα που καθορίζουν επάρκεια και βελτίωση της πρόγνωσης των

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΙΣ ΕΞΩΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	
<b>Καρκίνος</b>	<b>Καρδιαγγειακά νοσήματα</b>
1. Μαστού 2. Προστάτη 3. Παχέος Εντέρου 4. Ωοθηκών	1. Υπέρταση 2. Αρτηριοσκλήρυνση
<b>Αυτοάνοσα /Αυτοφλεγμονώδη Νοσήματα</b>	<b>Λοιμώξεις</b>
1. Κατά πλάκας σκλήρυνση 2. Διαβήτης Τύπου I και II 3. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα 4. Ψωρίαση	1. Φυματίωση 2. Ιογενείς λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένης της COVID 19 λοίμωξης) 3. Γρίπη
<b>Επιπλοκές Κύησης</b>	<b>Νοσήματα Νευρικού Συστήματος</b>
1. Προεκλαμψία 2. Διαβήτης Κύησης 3. Πρόωρος τοκετός	1. Νόσος Parkinson 2. Κατά πλάκας σκλήρυνση 3. Άνοια / Νόσος Alzheimer 4. Κατάθλιψη 5. Αυτισμός
<p><i>Πηγές:</i></p> <p>1. M. Wacker, M.F. Holick, <i>Vitamin D—effects on skeletal and extra skeletal health and the need for supplementation, Nutrients</i> 5(2013) 111148;</p> <p>2. M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari, C.M. Gordon, D.A. Hanley, R.P. Heaney, M.H. Murad, C.M. Weaver, <i>Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J. Clin. Endocrinol. Metab.</i> 96 (2011) 19111930;</p> <p>3. J.J. Cannell, <i>On the etiology of autism, ActaPaediatr.</i> 99 (2010) 11281130; G.A. Mozaffarian, <i>Investigating factors of decline in cognitive function or dementia, Arch. Intern. Med.</i> 171 (2011) 266267;</p> <p>4. L.F. Morrone, P. Bolasco, C. Camerini, G.Cianciolo, A. Cupisti, A. Galassi, S. Mazzaferro, D. Russo, L. Russo, M.Cozzoline, <i>Vitamin D in patients with chronic kidney disease: a position statement of the working group: “Trace Elements and Mineral Metabolism” of the Italian Society of Nephrology, J. Nephrol.</i> 29 (2016)305328;</p> <p>5. E. Kwon, L.G. Gallagher, S. Searles Nielsen, G.M. Franklin, C. T. Littell, W.T. Longstreth, P.D. Swanson, H. Checkoway, <i>Parkinson’s disease and history of outdoor occupation, Parkinsonism Rel. Disord.</i> 19 (2013) 11641166.</p>	

**Πίνακας 14.9: Νοσήματα σχετιζόμενα με τις εξωσκελετικές δράσεις της Βιταμίνης D.**

νοσημάτων αυτών να διαφέρουν από τις επιθυμητές συγκεντρώσεις που έχουν καθοριστεί και επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό <sup>(206)</sup>.

### Status Βιταμίνης D και καρκίνος

Η ρυθμιστική δράση της βιταμίνης D στην κυτταρική διαφοροποίηση και απόπτωση, σε συνδυασμό με την διαταραχή αυτών των μηχανισμών στην καρκινογένεση, έθεσαν το εύλογο ερώτημα για τον ρόλο που πιθανόν διαδραματίζει η D στην πρόληψη του καρκίνου. Νεότερα ευρήματα από επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η βιταμίνη D ασκεί προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Τα ευρήματα αυτά δεν είναι τόσο ισχυρά για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού και του προστάτη, ενώ για άλλες μορφές καρκίνου είναι αντικρουόμενα <sup>(19,46,47,51)</sup>. Σε κάθε περίπτωση, τα ανωτέρω ευρήματα δεν επιβεβαιώνονται από κλινικές μελέτες <sup>(48)</sup>.

Η μεγαλύτερη σε εύρος κλινική μελέτη για τον ρόλο της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης D στην πρω-

τογενή πρόληψη του καρκίνου στον γενικό πληθυσμό είναι η πρόσφατα δημοσιευμένη VITAL (Vitamin D και Omega-3 Trial). Σε αυτή την τυχαίοποιημένη placebo controlled μελέτη εξετάστηκε το όφελος της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης D (2.000 IU/ημέρα), με ή χωρίς Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα (1.000 mg/ημέρα), για μέσο χρονικό διάστημα 5,3 έτη, σε 25.871 άνδρες ηλικίας  $\geq 50$  και γυναίκες ηλικίας  $\geq 55$  χωρίς ιστορικό καρκίνου, στεφανιαίας νόσου ή αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων <sup>(49)</sup>. Η επίπτωση του καρκίνου του μαστού, του προστάτη και του ορθού δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (ομάδα βιταμίνης D και placebo). Μειωμένη επίπτωση εμφάνισης της νόσου και θνησιμότητας εμφανίστηκε, ωστόσο, στους συμμετέχοντες με φυσιολογικό βάρος εν συγκρίσει με τους υπέρβαρους ή παχύσαρκους και στους Αφροαμερικανούς (23% μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου).

Μια πιθανή ερμηνεία της ασυμβατότητας των ευρημάτων των επιδημιολογικών μελετών με τις διεξαχθείσες κλινικές μελέτες κρύβεται στο status της βιταμίνης D των συμμετεχόντων. Πιο συγκεκριμένα, σε αρκετές κλινι-

κές μελέτες δεν έχει ληφθεί υπόψη το αρχικό status της βιταμίνης D των συμμετεχόντων (δηλαδή τα επίπεδα της βιταμίνης D προ της έναρξης συμπληρωματικής λήψης της), κάτι που καθορίζει το status της βιταμίνης D στο πέρας των μελετών.

Για την διερεύνηση αυτής της θεωρίας συνδυάστηκαν δύο κοόρτες γυναικών άνω των 55 ετών (μια εκ των οποίων αφορούσε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη και η άλλη αφορούσε μια πληθυσμιακή μελέτη παρατήρησης), στις οποίες εξετάσθηκε η συσχέτιση της επίπτωσης καρκίνου, σε σχέση με τα επίπεδα 25-OH-βιταμίνης D του πλάσματος των συμμετεχόντων <sup>(50)</sup>. Σε αυτή την μελέτη, η επίπτωση όλων των μορφών καρκίνου ήταν μειωμένη κατά 77% στα άτομα με επίπεδα 25-OH-βιταμίνης D πλάσματος >40 ng/ml, εν συγκρίσει με άτομα με επίπεδα 25-OH-βιταμίνης D πλάσματος <20 ng/ml (Εικόνα 14.9). Επιπροσθέτως, άτομα στα οποία κατά την διάρκεια της μελέτης τα επίπεδα 25-OH-βιταμίνης D πλάσματος υπερέβησαν τα 40 ng/ml εμφάνισαν μειωμένη επίπτωση καρκίνου κατά 71%. Ως εκ τούτου, διατυπώνεται η άποψη ότι το όριο των 40 ng/ml αποτελεί το σημείο κλειδί της μείωσης επίπτωσης της νόσου

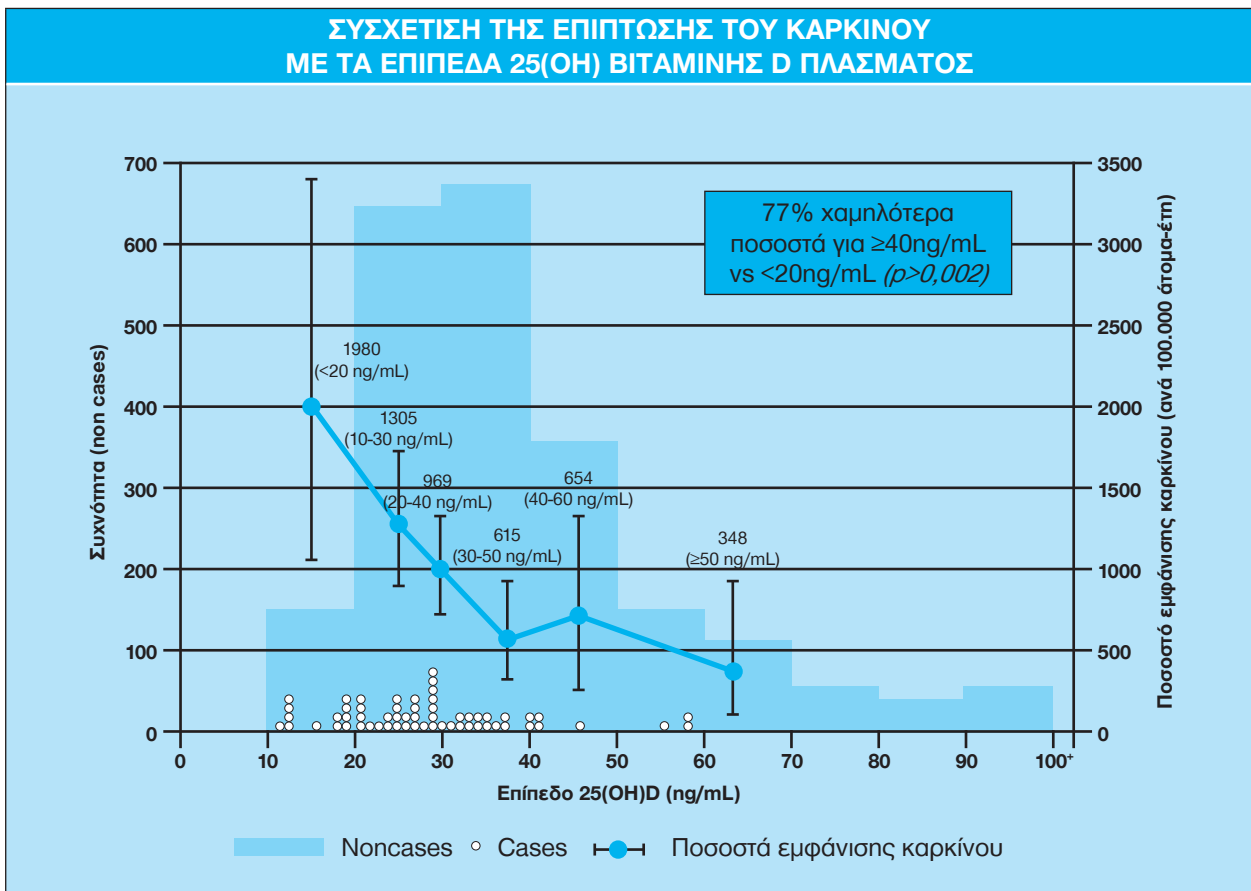
και η μη επίτευξη του σε αρκετές κλινικές μελέτες εξηγεί την αποτυχία αυτών να συνδέσουν την αύξηση των επιπέδων D του πλάσματος με την μείωση της επίπτωσης του καρκίνου.

Με βάση τα παραπάνω, προκύπτει αβίαστα το συμπέρασμα ότι απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για να καθορισθεί εάν η ανεπάρκεια της βιταμίνης D αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο και εάν η συμπληρωματική λήψη της, σε συνδυασμό με την βελτίωση του status της βιταμίνης D, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου <sup>(47,52)</sup> ή βελτιώνει την απόκριση στην αγωγή σε πάσχοντες από την νόσο <sup>(53)</sup>.

**Βιταμίνη D και ανοσολογική λειτουργία**

Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι η βιταμίνη D διαδραματίζει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην λειτουργία του ανοσοποιητικού, καθώς:

1. όλα τα κύτταρα του ανοσοποιητικού (T-Cells, B-Cells, αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα) εκφράζουν τον VDR υποδοχέα,



**Εικόνα 14.9: Συσχέτιση της επίπτωσης του καρκίνου με τα επίπεδα 25(OH) Βιταμίνης D πλάσματος.** Η επίπτωση όλων των μορφών καρκίνου ήταν μειωμένη κατά 77% στα άτομα με επίπεδα 25(OH) βιταμίνης D πλάσματος >40ng/ml, εν συγκρίσει με άτομα με επίπεδα 25(OH) βιταμίνης D πλάσματος <20ng/ml.

2. όλα τα κύτταρα του ανοσοποιητικού (T-Cells, B-Cells, αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα) διαθέτουν την ικανότητα σύνθεσης της ενεργού μορφής της βιταμίνης D (παρακρινής/αυτοκρινής βιοσυνθετική οδός).

Επιπροσθέτως, τα επίπεδα της ενεργού μορφής της βιταμίνης D σε κυτταρικό επίπεδο μπορεί να διαφέρουν από τα συστηματικά επίπεδα, καθώς η σύνθεσή τους εξαρτάται από την δράση της εξωνεφρικής 1α-υδροξυλάσης, η ενεργότητα της οποίας δεν εξαρτάται από την PTH<sup>(54)</sup>. Αντιθέτως, εξαρτάται από τα επίπεδα της 25-OH-βιταμίνης D του πλάσματος και των κυτταροκινών, όπως η IFN- $\gamma$ , IL-1 ή TNF- $\alpha$ <sup>(55)</sup>. Το γεγονός αυτό καθιστά την σύνθεση της ενεργού μορφής της βιταμίνης D στο ανοσολογικό περιβάλλον ως μια ξεχωριστή, αυτορρυθμιζόμενη βιολογική λειτουργία.

Η ενεργός μορφή της βιταμίνης D εμφανίζει πολλαπλές δράσεις επί των κυττάρων του ανοσοποιητικού και της ανοσολογικής απόκρισης (**Εικόνα 14.10**).

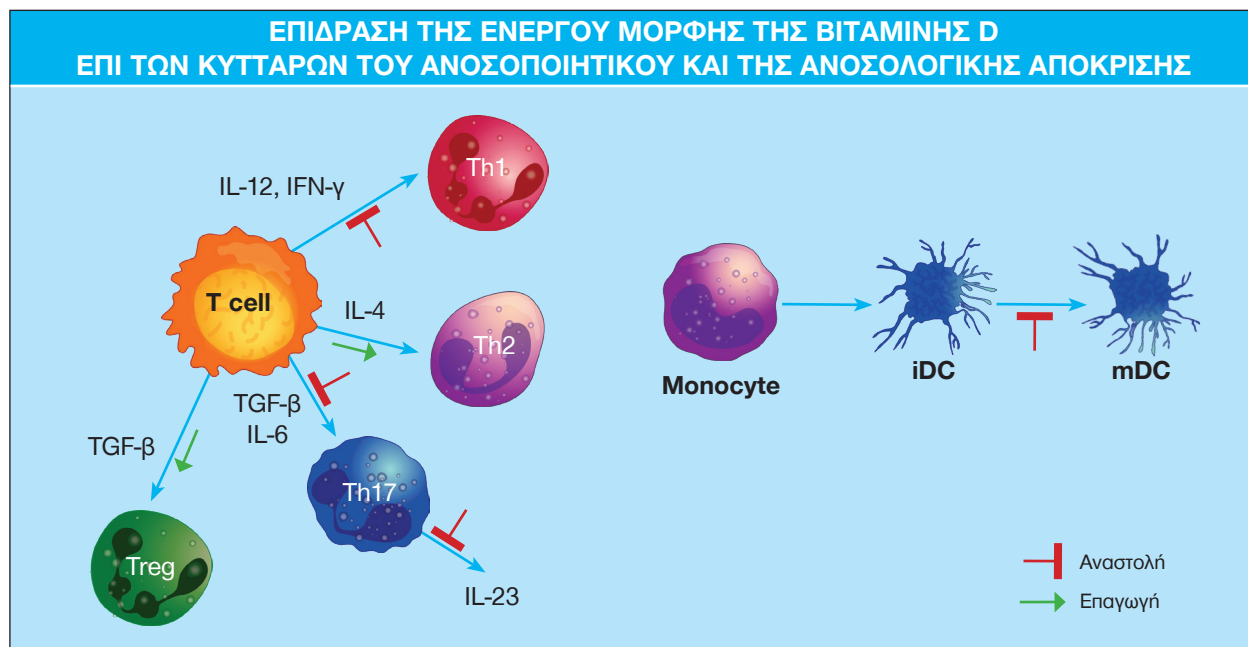
1. Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των B-Cells και την παραγωγή ανοσοσφαιρινών<sup>(56,57)</sup>.
2. Μειώνει τον πολλαπλασιασμό των T-Cells<sup>(58)</sup>.
3. Προκαλεί στροφή της απόκρισης από Th1 σε Th2<sup>(59,60)</sup>.
4. Μειώνει την Th17 απόκριση, με αποτέλεσμα την μείωση της παραγωγής των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-17 και IL-23<sup>(61,62)</sup>.

5. Διευκολύνει την επαγωγή των Tregs<sup>(63-66)</sup>.
6. Δρα στα μονοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα (DCs), αναστέλλοντας την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών (όπως IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 και TNFa<sup>(67)</sup>), την διαφοροποίηση και την ωρίμανση των DCs<sup>(68-70)</sup>.
7. Συμβάλλει στην παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων (όπως οι καθελιδίνη και οι βήτα-ντεφενσίνες).

Η στενή σχέση βιταμίνης D και ανοσολογικής απόκρισης την έθεσε στο επίκεντρο έρευνας, σχετικά με τον ρόλο που διαδραματίζει στην πρόληψη και την πρόγνωση αυτοάνοσων και λοιμωδών νοσημάτων.

### Βιταμίνη D και αυτοανοσία

Σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες ανευρέθη συσχέτιση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D με την αύξηση κινδύνου εκδήλωσης αυτοάνοσων και αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, ο διαβήτης τύπου I, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, το βρογχικό άσθμα, η ψωρίαση και ο συστηματικός λύκος<sup>(71)</sup>. Όσον αφορά στον διαβήτη τύπου I, φαίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση της χαμηλής ενδομήτριας έκθεσης στην βιταμίνη D (ως αποτέλεσμα ανεπάρκειας βιταμίνης D της μητέρας) με ανάπτυξη παγκρεατικής αυτοανοσίας στην μετέπειτα ζωή<sup>(72)</sup>. Επιπροσθέτως, σε αρκετές μελέτες περιγράφεται ανάλογη συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της ανεπάρκειας της βιταμίνης D και της ενεργότητας / βαρύτητας των νοσημάτων αυτών<sup>(73-76)</sup>.



Εικόνα 14.10: Επίδραση της ενεργού μορφής της Βιταμίνης D επί των κυττάρων του ανοσοποιητικού και της ανοσολογικής απόκρισης.

### Βιταμίνη D και λοιμώξεις

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης των ιογενών λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού, της γρίπης <sup>(77,78)</sup> και της φυματίωσης <sup>(79)</sup>, ενώ η αποκατάσταση των επιπέδων της βιταμίνης D σε πάσχοντες από φυματίωση μειώνει την βαρύτητα της λοίμωξης <sup>(79)</sup>.

### Βιταμίνη D και νευρολογικές παθήσεις

Ο VDR, όπως και τα ένζυμα που υδροξυλιώνουν και αποδομούν την χοληκαλσιφερόλη (25-υδροξυλάση, 1α-υδροξυλάση και 24-CYP24A1, αντίστοιχα), εκφράζονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα <sup>(80-82)</sup>. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται ότι το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι σε θέση να συνθέσει την δική του ενεργό βιταμίνη D, η οποία, δρώντας αυτοκρινώς ή παρακρινώς ως νευροστεροειδές, ρυθμίζει την νευροδιαβίβαση, την νευρογένεση, την συναπτογένεση, την κάθαρση του αμυλοειδούς και την ρύθμιση της απόπτωσης των νευρώνων <sup>(83-85)</sup>.

### Βιταμίνη D και σκλήρυνση κατά πλάκας

Η σκλήρυνση κατά πλάκας αποτελεί μια χρόνια απομυελινωτική νόσο του ΚΝΣ. Είναι η συχνότερη νευρολογική πάθηση σε νεαρούς ενήλικες, προσβάλλοντας ετησίως περίπου 2,5 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Αν και αγνώστου αιτιολογίας, θεωρείται ως πολυπαραγοντικό νόσημα, στο οποίο παθοφυσιολογικό ρόλο διαδραματίζουν η γενετική προδιάθεση, περιβαλλοντικοί παράγοντες και η διαταραχή της ανοσιακής απόκρισης <sup>(86)</sup>. Ένας εκ των συνθετέστερα εμφανιζόμενων περιβαλλοντικών παραγόντων που σχετίζονται με την ΣΚΠ είναι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D <sup>(88-91)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί άμεση συσχέτιση μεταξύ του γεωγραφικού πλάτους και του επιπολασμού της ΣΚΠ, γεγονός που υποδηλώνει παθοφυσιολογική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία/σύνθεσης της βιταμίνης D και της ανάπτυξης της MS <sup>(92)</sup>. Άλλες μελέτες κατέδειξαν μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΚΠΣ με την αύξηση της πρόσληψης βιταμίνης D <sup>(93)</sup> και μειωμένα επίπεδα 25(OH)D πλάσματος σε πάσχοντες από ΣΚΠ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες <sup>(94)</sup>. Ο τρόπος με τον οποίο η βιταμίνη D επηρεάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου δεν έχει διευκρινιστεί. Σε γονιδιακό επίπεδο έχει περιγραφεί συσχέτιση του κινδύνου ανάπτυξης της νόσου με:

- μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς γονιδίων, που κωδικοποιούν ένζυμα μεταβολισμού της βιταμίνης D <sup>(95,96)</sup> (CYP27B1 και CYP24A1)
- και πολυμορφισμούς στο γονίδιο του VDR <sup>(97-100)</sup>.

Επιπροσθέτως, φαίνεται ότι η βιταμίνη D επηρεάζει τον

κίνδυνο εμφάνισης της νόσου μέσω της ρύθμισης έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με την ανοσιακή απόκριση (όπως το HLA-DRB1 \* 1501 αλληλίο) <sup>(101)</sup>. Σε κυτταρικό επίπεδο, η βιταμίνη D επηρεάζει το φλεγμονώδες και το προφίλ των κυτταροκινών (αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των B-Cells και την παραγωγή ανοσοσφαιρινών <sup>(56,57)</sup> / μειώνει τον πολλαπλασιασμό των T-Cells <sup>(58)</sup> / προκαλεί στροφή της απόκρισης από Th1 σε Th2 <sup>(59,60)</sup> / μειώνει την Th17 απόκριση, με αποτέλεσμα την μείωση της παραγωγής των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-17 και IL-23 <sup>(61,62)</sup> / διευκολύνει την επαγωγή των Tregs <sup>(63-66)</sup>). Ενδιαφέρον είναι επίσης το γεγονός ότι, ενώ η λοίμωξη από τον ιό Epstein Barr (EBV) φαίνεται να είναι μια απαραίτητη (αλλά όχι αναγκαία) προϋπόθεση για την ανάπτυξη ΣΚΠ των ενηλίκων <sup>(102)</sup>, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, λόγω διαταραχής της ανοσιακής απόκρισης έναντι του ιού <sup>(102-105)</sup>.

Εκτός του κινδύνου εμφάνισης, η ανεπάρκεια βιταμίνης D φαίνεται ότι επηρεάζει επίσης την βαρύτητα και την πιθανότητα υποτροπών της νόσου <sup>(88)</sup>. Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ (RRMS), η βαρύτητα της ανεπάρκειας της βιταμίνης D σχετίζεται με σοβαρότερο υπολειπόμενο έλλειμμα μετά την ανάρρωση, όπως αυτό καθορίστηκε από την κλίμακα EDSS (Expanded Disability Status Scale). Επιπροσθέτως, ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με προϊούσες μορφές MS, εν συγκρίσει με την RRMS, γεγονός που υποδηλώνει ότι το status της βιταμίνης D θα μπορούσε να έχει προγνωστικό ρόλο στην MS <sup>(106,107)</sup>.

Αν και έχουν διεξαχθεί μελέτες για τον ρόλο της συμπληρωματικής-θεραπευτικής χορήγησης της βιταμίνης D σε άτομα υψηλού κινδύνου ή σε πάσχοντες από ΣΚΠ, δεν έχει καθοριστεί κάποιο συγκεκριμένο σχήμα που να περιλαμβάνει προτεινόμενη δοσολογία, διάρκεια χορήγησης και βέλτιστα επίπεδα βιταμίνης D πλάσματος (τα οποία είναι διαφορετικά από αυτά που θεωρούνται βέλτιστα για την σκελετική υγεία) <sup>(108)</sup>. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση, οι Pierrot-Deseilligny και συν. <sup>(109)</sup> πρότειναν μια ρεαλιστική και πρακτική προσέγγιση για την συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D<sub>3</sub> σε πάσχοντες από ΣΚΠ. Το σχήμα αφορά στην χορήγηση 2.000–4.000 IU βιταμίνης D/ημερησίως σε όλους τους τύπους ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων γυναικών <sup>(110)</sup>. Τα πλεονεκτήματα του συγκεκριμένου δοσολογικού σχήματος και οι στόχοι της συμπληρωματικής χορήγησης περιλαμβάνουν, σύμφωνα με τους συγγραφείς:

1. την εύκολη διόρθωση της ανεπάρκειας βιταμίνης D στο σύνολο των ασθενών αυτών και την εύκολη επίτευξη του στόχου των 30-60 ng/MI <sup>(111)</sup>,
2. την ασφάλεια θεραπευτικού σχήματος, καθώς αυτό το σχήμα διασφαλίζει πολύ λίγες ανεπιθύμη-

τες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της υπερασβεστιασίας,

3. την πρόληψη οστεοπόρωσης και την μείωση των λοιμώξεων <sup>(112)</sup>,
4. και τον έλεγχο της φλεγμονώδους απόκρισης <sup>(111)</sup>.

#### **Βιταμίνη D και νευρογνωστικές διαταραχές**

Επιδημιολογικές μελέτες περιγράφουν συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της 25(OH)D και των παραμέτρων της γνωστικής λειτουργίας, όπως η μνήμη, ο προσανατολισμός και οι επιτελικές λειτουργίες <sup>(113-115)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, η υποβιταμίνωση D σχετίζεται με διαταραχή εξειδικευμένων γνωστικών και επιτελικών λειτουργιών, όπως η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, η γνωστική ευελιξία και η μνήμη εργασίας <sup>(116)</sup>. Σε ηλικιωμένους ενήλικες που ζούσαν μόνοι τους, οι χαμηλές συγκεντρώσεις 25(OH)D του πλάσματος έδειξαν να σχετίζονται σημαντικά με την εμφάνιση γνωστικών διαταραχών <sup>(117)</sup>. Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη σε 1.766 ηλικιωμένους ενήλικες ανευρέθη αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της 25(OH)D του πλάσματος και της επίπτωσης των γνωστικών διαταραχών <sup>(118)</sup>. Επιπροσθέτως, τα άτομα με επίπεδα 25(OH)D <20 ng/mL είχαν κατά 230% υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης γνωστικών διαταραχών, εν συγκρίσει με αυτά που είχαν επίπεδα 25(OH)D >20 ng/mL. Η ίδια ομάδα συγγραφέων έδειξε ότι η έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας κατά την διάρκεια μιας τριετούς και εξαετούς παρακολούθησης ήταν μεγαλύτερη σε ηλικιωμένους που είχαν αρχικά έλλειψη βιταμίνης D <sup>(119)</sup>. Βραχείας διάρκειας μελέτες, που αφορούσαν σε συμπληρωματική λήψη βιταμίνης D από ηλικιωμένους για τέσσερις εβδομάδες, ανέδειξαν οφέλη σε συγκεκριμένες παραμέτρους της γνωστικής λειτουργίας, όπως οι εκτελεστικές λειτουργίες και η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών <sup>(131,132)</sup>. Η χορήγηση δόσεων που υπερβαίνουν την ανώτερη ημερήσια ανεκτή δόση, όπως π.χ. 7.000 IU/ημέρα, φαίνεται να μην παρέχει κανένα επιπλέον όφελος <sup>(133)</sup>, εν συγκρίσει με δόσεις που γεινιάζουν στην ΣΗΠ (800-1.200 IU/ημέρα) <sup>(134)</sup>.

#### **Βιταμίνη D και νόσος Alzheimer (AD)**

Η νόσος του Alzheimer (AD) αποτελεί μια νευροεκφυλιστική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από προοδευτικές και μη αναστρέψιμες γνωστικές διαταραχές και διαταραχές της συμπεριφοράς. Αποτελεί το συχνότερο αίτιο άνοιας και το χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα της νόσου είναι η διαταραχή της πρόσφατης μνήμης. Την τελευταία δεκαετία, πληθώρα δεδομένων αναδεικνύουν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της νόσου και της βιταμίνης D. Η βιταμίνη D έχει νευροπροστατευτικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της AD μέσω:

- της ρυθμιστικής δράσης επί του νευρικού αυξητι-

κού παράγοντα (NGF) και των νευροδιαβιβαστών <sup>(120,121)</sup>,

- της αύξησης της κάθαρσης του αμυλοειδούς <sup>(122,123)</sup>,
- της αντιφλεγμονώδους και ανοσοτροποποιητικής της δράσης <sup>(124,125)</sup>,
- και της ρυθμιστικής της δράσης επί της ομοιοστασίας του ασβεστίου <sup>(126)</sup>.

Ένα ποσοστό περίπου 70%-90% των πασχόντων από AD εμφανίζει ανεπάρκεια βιταμίνης D <sup>(127)</sup>, ενώ η ανεπάρκεια βιταμίνης D αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης AD <sup>(128,113)</sup>. Επιπροσθέτως, η αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης βιταμίνης D μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης AD σε ηλικιωμένες γυναίκες <sup>(129)</sup>. Θεραπευτικά, η συγχρόνηση βιταμίνης D και μεμαντίνης υπερτερεί έναντι της μεμαντίνης ως μονοθεραπείας στην επιβράδυνση της γνωσιακής έκπτωσης σε ασθενείς με AD <sup>(130)</sup>.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα σχετικά με τον ρόλο που διαδραματίζει η βιταμίνη D στην εμφάνιση νευρογνωστικών διαταραχών και AD στους ηλικιωμένους, θεωρείται απαραίτητο όλοι οι ηλικιωμένοι να έχουν φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D.

#### **Βιταμίνη D και νόσος Parkinson (PD)**

Η νόσος Parkinson (PD) αποτελεί μια νευροεκφυλιστική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από προοδευτική εκφύλιση και απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων. Τα χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα της νόσου περιλαμβάνουν τρόμο, δυσκαμψία, βραδυκινησία και διαταραχές της ισορροπίας και του συντονισμού των κινήσεων. Όπως και στις προαναφερθείσες νευρολογικές παθήσεις, την τελευταία δεκαετία πληθώρα δεδομένων αναδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ της νόσου και της βιταμίνης D. Η βιταμίνη D έχει νευροπροστατευτικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της PD μέσω:

- της έμμεσης αναστολής σύνθεσης του NO (νιτρικού οξέος), το οποίο δρα οξειδωτικά επί των νευρώνων,
- της έμμεσης σύνθεσης της γλουταθειόνης, η οποία δρα ως αντιοξειδωτικό στους νευρώνες,
- και της ρυθμιστικής δράσης επί του νευρικού αυξητικού παράγοντα (NGF), της νευροτροφίνης-3 (NT3) και του νευρικού αυξητικού παράγοντα της νευρογλοίας (GDNF) <sup>(135-137)</sup>.

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D δεν φαίνεται να έχει επίπτωση στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου <sup>(138)</sup>. Αντιθέτως, οι πάσχοντες από PD εμφανίζουν σε μεγάλο ποσοστό ανεπάρκεια ή έλλειψη βιταμίνης D <sup>(139-145)</sup>, η βαρύτητα της οποίας είναι ανάλογη της βαρύ-

τπτας της νόσου <sup>(146,147)</sup>. Αν και δεν έχει διευκρινιστεί αν η έλλειψη της βιταμίνης είναι απόρροια της νόσου (π.χ. λόγω μειωμένης έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία) ή αν συμβάλει στην επιδείνωση της νόσου, η χορήγηση βιταμίνης D και η βελτίωση του status της σε πάσχοντες από PD συνοδεύεται από βελτίωση των αντιδράσεων στα τεστ ισορροπίας <sup>(148)</sup> και από επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου <sup>(149)</sup>.

### Βιταμίνη D και καρδιαγγειακή νόσος

Παλαιότερες μελέτες παρατήρησης ανέδειξαν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων 25(OH)D του πλάσματος και της αρτηριακής επασβέσωσης <sup>(150,151)</sup>. Σε πιο πρόσφατες μελέτες παρατήρησης περιγράφηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ επιπέδων 25(OH)D του πλάσματος <30 ng/mL και υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου <sup>(152)</sup>. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί δράσης της βιταμίνης D στην προστασία του καρδιαγγειακού φαίνεται ότι είναι πλειοτροπικοί και περιλαμβάνουν:

- Τη μείωση του σχηματισμού και της φλεγμονής της αθηρωματικής πλάκας (μέσω ρυθμιστικής δράσης στην λειτουργία των μακροφάγων και των λεμφοκυττάρων του αγγειακού τοιχώματος και της αναστολής σχηματισμού των αφρωδών κυττάρων) <sup>(153)</sup>.
- Την πρόκληση αγγειογένεσης (μέσω αύξησης έκφρασης του VEGF και αύξησης της δράσης της Pro-matrix metalloproteinase-2) <sup>(154)</sup>.
- Τη μείωση των επιπέδων της PTH, που συνεπάγεται βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και μείωση της κυκλοφορίας αρκετών πρωτεϊνών οξειάς φάσης <sup>(155)</sup>.
- Τη ρυθμιστική δράση στον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης <sup>(156)</sup>.

### Βιταμίνη D και γονιμότητα

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι στις βόρειες χώρες παρατηρείται εποχιακή διακύμανση των ποσοστών εγκυμοσύνης με αιχμή το καλοκαίρι και το φθινόπωρο, στις εποχές δηλαδή με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις 25(OH)D πλάσματος <sup>(157)</sup>. Πράγματι, πληθώρα δημοσιεύσεων και ανασκοπήσεων αναδεικνύουν τον πιθανό ρόλο της βιταμίνης D στην γυναικεία γονιμότητα <sup>(157-163)</sup>.

Πιο συγκεκριμένα:

- Επίπεδα βιταμίνης D του πλάσματος >30 ng/mL προ της σύλληψης σε γυναίκες με ιστορικό προηγηθείσας αποβολής σχετίζονται με μείωση του κινδύνου αποβολής και με αύξηση της πιθανότητας κλινικής και τελειόμνης κύησης, εν συγκρίσει με γυναίκες

με χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D <sup>(164,165)</sup>.

- Γυναίκες που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή με επάρκεια βιταμίνης D εμφανίζουν υψηλότερη πιθανότητα κλινικής και τελειόμνης κύησης, εν συγκρίσει με γυναίκες με έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D <sup>(163,166,167)</sup>.

Ο ρόλος της βιταμίνης D στην γυναικεία υπογονιμότητα έχει εξεταστεί και σε πάσχουσες από σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και ενδομητρίωση, δύο παθήσεις που αποτελούν συχνά αίτια υπογονιμότητας. Σε ορισμένες μελέτες παρατήρησης (όχι όμως σε όλες), οι πάσχουσες εμφάνιζαν έλλειψη βιταμίνης D <sup>(157,162)</sup>.

Εκτός της γυναικείας γονιμότητας, αρκετές μελέτες συνδέουν το status της βιταμίνης D με την ανδρική γονιμότητα <sup>(168-172)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης και χειρότερη ποιότητα σπέρματος, αν και η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνοδεύτηκε από βελτίωση των παραπάνω ευρημάτων <sup>(170,171)</sup>.

### Βιταμίνη D και επιπλοκές κύησης

Η σύνοψη όλων των διαθέσιμων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (RCTs) και των μετα-αναλύσεων αυτών οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D κατά την κύηση βελτιώνει το status της βιταμίνης D και του ασβεστίου, συμβάλλοντας στην σκελετική υγεία της μητέρας και την σκελετική ανάπτυξη του κυήματος. Τα δεδομένα των RCTs και των μετα-αναλύσεων των RCTs σχετικά με τον ρόλο που διαδραματίζει η χορήγηση βιταμίνης D στην κύηση και στην:

1. φυσιολογική ενδομήτρια ανάπτυξη και πρόληψη της καθυστέρησης αυτής,
2. μείωση της νεογνικής και βρεφικής θνησιμότητας,
3. μείωση της πιθανότητας τοκετού με καισαρική τομή,
4. μείωση της πιθανότητας εμφάνισης προεκλαμψίας,
5. μείωση της πιθανότητας εμφάνισης διαβήτη κύησης

παραμένουν αντικρουόμενα <sup>(173)</sup>.

Ωστόσο, πρέπει να υπογραμμιστεί ότι στα περισσότερα από τα παραπάνω δεδομένα τα στοιχεία είναι οριακά υπέρ των ωφέλιμων επιδράσεων της βιταμίνης D. Επιπλέον, σε ορισμένες από τις παραπάνω μελέτες, όταν έγινε επαναξιολόγηση των αποτελεσμάτων βάσει των επιπέδων της βιταμίνης D των εγκύων, τα οφέλη από την χορήγηση βιταμίνης D έγιναν στατιστικά σημαντικά <sup>(174)</sup>. Τέλος, θα πρέπει να επισημανθεί η ανάγκη σχεδιασμού περισσότερων μελετών, που να εξετάζουν τα οφέλη της συμπληρωματικής λήψης και της βελτίωσης του status της βιταμίνης D προ της σύλληψης, καθώς οι πρώτες



εβδομάδες της κύησης είναι εξαιρετικά σημαντικές για την περαιτέρω πορεία της, όπως φαίνεται από άλλες ανεπάρκειες είτε μικροθρεπτικών συστατικών (φυλλικό οξύ) είτε ορμονών (υποθυρεοειδισμός).

### **Βιταμίνη D και ανάπτυξη πλακούντα, εμβρυϊκός προγραμματισμός και επιγενετική τροποποίηση**

Επιδημιολογικά στοιχεία έχουν αναδείξει την συσχέτιση μεταξύ συμβάντων της ενδομήτρου ζωής και του κινδύνου εμφάνισης νοσημάτων στην ενήλικη ζωή <sup>(175-177)</sup>. Η συσχέτιση αυτή αναφέρεται ως «εμβρυϊκός προγραμματισμός» ή «αναπτυξιακή προέλευση της υγείας και της νόσου». Ως εκ τούτου, η έγκαιρη αναγνώριση των παραγόντων εκείνων που επηρεάζουν την φυσιολογική ενδομήτριο ανάπτυξη μπορεί να διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο στον σχεδιασμό στρατηγικών για την προάσπιση της δημόσιας υγείας και την πρόληψη σοβαρών νοσημάτων στον γενικό πληθυσμό <sup>(178,179)</sup>. Ένας τέτοιος παράγοντας θεωρείται το status της βιταμίνης D, καθώς η βιταμίνη D διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην φυσιολογική εμφύτευση της βλαστοκύστης και την ανάπτυξη του πλακούντα. Πιο συγκεκριμένα, η 1,25-(OH)<sub>2</sub>D ασκεί ρυθμιστική δράση σε βασικά γονίδια-στόχους που σχετίζονται με την εμφύτευση, όπως το Homeobox A10 (HOXA10) <sup>(180)</sup>, ενώ ασκεί τοπικά ισχυρή ανοσοκατασταλτική δράση στο φθαρτό <sup>(181)</sup>, βοηθώντας στην βελτίωση της ανοχής στην εμφύτευση.

Εκτός της εμφύτευσης του πλακούντα, η βιταμίνη D διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον εμβρυϊκό προγραμματισμό μέσω της ρυθμιστικής δράσης στην ενδομήτρια έκφραση γονιδίων (επιγενετική τροποποίηση), τα οποία συμμετέχουν στην φυσιολογική ενδομήτριο ανάπτυξη και στην συσχετιζόμενη εκδήλωση κινδύνου νόσου στην μετέπειτα ζωή <sup>(182,183,184)</sup>.

### **Βιταμίνη D και σακχαρώδης διαβήτης**

#### **Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I (ΣΔ I)**

Η έλλειψη βιταμίνης D στους πρώτους μήνες της ζωής συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΣΔ I στην διάρκεια της ζωής <sup>(212)</sup>. Φαίνεται, επίσης, ότι υπάρχει μια θετική δόσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ της αναπλήρωσης με βιταμίνη D στην πρώτη νεογνική ηλικία (ή ακόμη νωρίτερα στην διάρκεια της κύησης <sup>(72)</sup>) και μείωσης του κινδύνου για εμφάνιση δεικτών αυτοανοσίας και ανάπτυξης ΣΔ I στην μετέπειτα ζωή <sup>(212)</sup>. Μια μετα-ανάλυση υποστηρίζει ξεκάθαρα την αναπλήρωση στους πρώτους μήνες της ζωής και προκρίνει αυξημένες δόσεις (>2.000

IU) έναντι χαμηλότερων δόσεων για την πρόληψη της νόσου <sup>(213)</sup>. Σε μελέτες παρατήρησης έχει διαπιστωθεί ότι άτομα με ΣΔ1 και καλό γλυκαιμικό έλεγχο έχουν υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D από άτομα με φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο <sup>(214)</sup>.

#### **Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II (ΣΔ II)**

Η βιταμίνη D είναι σημαντική για την επαρκή έκκριση ινσουλίνης σε απάντηση στην γλυκόζη και την τροποποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης, στοιχεία βασικά της παθογένειας του ΣΔ II. Επιπροσθέτως, τα β κύτταρα εκφράζουν τον VDR υποδοχέα και μπορούν να ενεργοποιήσουν την βιταμίνη D <sup>(208,209)</sup>. Σε κλινικό επίπεδο οι περισσότερες μελέτες διαστρωμάτωσης δείχνουν αντίστροφη σχέση των επιπέδων βιταμίνης D με δείκτες που συσχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου (από την παιδική ηλικία έως την ενήλικη ζωή) και με δείκτες μεταβολικού συνδρόμου <sup>(211)</sup>.

Οι μελέτες αναπλήρωσης με βιταμίνη D, ωστόσο, έδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά τόσο στην πρόληψη όσο και στην γλυκαιμική ρύθμιση του ΣΔ II. Σε ό,τι αφορά στην συσχέτιση της χορήγησης βιταμίνης D και της πρόληψης της νόσου, τα αντιφατικά αποτελέσματα πιθανόν οφείλονται στο ότι η εκτίμηση των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D γίνεται στην έναρξη της μελέτης, ενώ για την πρόληψη της νόσου είναι μάλλον σημαντικότερη η διατήρηση επαρκών επιπέδων βιταμίνης D σε όλη την διάρκεια της ζωής (από τη βρεφική έως την ενήλικη ζωή) <sup>(207)</sup>. Σε ό,τι αφορά στην γλυκαιμική ρύθμιση, η αναπλήρωση με βιταμίνη D είχε όφελος σε υποομάδες ασθενών (π.χ. ασθενείς με κακή γλυκαιμική ρύθμιση ή σοβαρή έλλειψη βιταμίνης D) <sup>(210)</sup>.

### **Ενδείξεις καθορισμού του status της Βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό**

Παρά την αυξημένη επίπτωση της ανεπάρκειας ή/και της έλλειψης της βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό και την ύπαρξη επιστημονικών δεδομένων που την σχετίζουν με πληθώρα εξωσκελετικών νοσημάτων, δεν συνιστάται επί του παρόντος screening των επιπέδων της βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Endocrine Society <sup>(191)</sup>, η μέτρηση των επιπέδων της βιταμίνης D του πλάσματος συνιστάται σε άτομα που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας βιταμίνης D (**Πίνακας 14.10**).

### **Διατροφικές συστάσεις Βιταμίνης D**

Οι διατροφικές συστάσεις της βιταμίνης D στις ΗΠΑ (συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη, FNB (**Πίνακας 14.11**)) και στην Ευρωπαϊκή Ένωση (επαρκής πρόσληψη, EFSA

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	
Ραχίτιδα	Έγχρωμοι ή Λατινοαμερικανικής καταγωγής
Οστεομαλακία	Κύηση και Γαλουχία
Οστεοπόρωση	Ηλικιωμένοι με ιστορικό πτώσεων
Χρόνια Νεφρική Νόσος	Ηλικιωμένοι με ιστορικό μη τραυματικών καταγμάτων
Ηπατική Ανεπάρκεια	Παχύσαρκα παιδιά και ενήλικες (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )
<b>Σύνδρομα Δυσασπορρόφησης</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Κυστική ίνωση</li> <li>• Φλεγμονώδης Νόσος Εντέρου</li> <li>• Νόσος Crohn</li> <li>• Βαριατρική Χειρουργική</li> <li>• Ακτινική Εντερίτιδα</li> </ul>	<b>Άτομα που πάσχουν από κοκκιωματώδη νοσήματα</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Σαρκοείδωση</li> <li>• Φυματίωση</li> <li>• Ιστοπλάσμωση</li> <li>• Κοκκιδιομύκωση</li> <li>• Βηρηλλίωση</li> </ul>
Υπερπαραθυρεοειδισμός	Λεμφώματα Β-κυτταρικής αρχής
<b>Φαρμακευτική αγωγή που επηρεάζει το Status της D</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αντιεπιληπτικά (φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη)</li> <li>• Γλυκοκορτικοειδή</li> <li>• Αναστολείς της πρωτεάσης (ριτοναβίρη, νελφίναβίρη, ινδιναβίρη)</li> <li>• Κετοκοναζόλη</li> <li>• Χολεστυραμίνη</li> <li>• Κολεστιπόλη</li> <li>• Ορλιστάτη</li> <li>• Σουκραλφάτη</li> </ul>	

Πίνακας 14.10: Ενδείξεις μέτρησης των επιπέδων της Βιταμίνης D.

(Πίνακας 14.12)) καθορίστηκαν με βάση την διασφάλιση της σκελετικής υγείας στον υγιή πληθυσμό. Για τον λόγο αυτό ο επιθυμητός στόχος των επιπέδων βιταμίνης D πλάσματος που χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό των διατροφικών συστάσεων ήταν τα 20 ng/ml<sup>(19)</sup>.

Η Endocrine Society δημοσίευσε αντίστοιχες διατροφικές συστάσεις, στις οποίες ωστόσο γίνεται διαχωρισμός της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης με βάση το εάν ο επιθυμητός στόχος είναι η σκελετική υγεία ή η επίτευξη επιπέδων βιταμίνης D πλάσματος >30 ng/ml (Πίνακας 14.13).

### Διατροφικές συστάσεις στην κύηση και γαλουχία

Στους πίνακες των διατροφικών συστάσεων του FNB και της EFSA φαίνεται ότι δεν υπάρχει διαφορά στις συστάσεις που αφορούν στην πρόσληψη της βιταμίνης D στην κύηση, σε σχέση με την πρόσληψη της βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό των ενηλίκων γυναικών. Σύμφωνα όμως με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Endocrine

Society, οι έγκυες θεωρούνται ως πληθυσμός υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ανεπάρκειας βιταμίνης D και ως εκ τούτου οι καθημερινές απαιτήσεις σε D για την επίτευξη επιπέδων βιταμίνης D πλάσματος >30 ng/ml είναι υψηλότερες (Πίνακας 14.13). Επιπροσθέτως, η υψηλότερη διατροφική λήψη βιταμίνης D διασφαλίζει υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D πλάσματος και ως εκ τούτου μειωμένη πιθανότητα επιπλοκών κατά την διάρκεια της κύησης<sup>(174)</sup>.

Όσον αφορά στην γαλουχία, έχει αποδειχθεί ότι όταν οι προσλήψεις βιταμίνης D από θηλάζουσες μητέρες είναι οι βέλτιστες, δηλαδή όταν τα επίπεδα της 25(OH)D της μητέρας είναι >30 ng/ml, τα επίπεδα του μητρικού γάλακτος φθάνουν σε «φυσιολογικά» επίπεδα, παρέχοντας 400 IU βιταμίνης D ημερησίως στο βρέφος<sup>(31,32)</sup>. Αν και η ακριβής ποσότητα βιταμίνης D που απαιτείται να λαμβάνει η μητέρα για να επιτευχθεί η ισοδυναμία με τις 400 IU, που απαιτούνται για το νεογνό, δεν είναι γνωστή, υπολογίζεται ότι κυμαίνεται από 2.000<sup>(31,191)</sup> έως 6.400 IU ημερησίως<sup>(32)</sup>.

## ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-70 έτη	>70 έτη
Άνδρες	400 IU*	400 IU*	600 IU	600 IU	600 IU	800 IU
Γυναίκες	400 IU*	400 IU*	600 IU	600 IU	600 IU	800 IU
Κύηση					600 IU	
Γαλουχία					600 IU	

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη

Πηγή: Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.

Πίνακας 14.11: Συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη Βιταμίνης D σύμφωνα με το FNB.

ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D  
(ADEQUATE INTAKE - AI)

Ηλικία	Επαρκής Ημερήσια Πρόσληψη (Adequate Intake - AI)	
7-11 μήνες	400 IU	
1-3 έτη	600 IU*	
4-6 έτη	600 IU*	
7-10 έτη	600 IU*	
11-14 έτη	600 IU*	
15-17 έτη	600 IU*	
>18έτη	Άνδρες	600 IU*
	Γυναίκες	600 IU*
Κύηση	600 IU*	
Γαλουχία	600 IU*	

\* Υπό συνθήκες υποθετικής ελάχιστης ενδογενούς συνθέσεως βιταμίνης D. Επί ενδογενούς σύνθεσης βιταμίνης D, η απαίτηση για διατροφική βιταμίνη D είναι μικρότερη ή μπορεί να είναι και μηδενική.

Πηγή: Dietary reference values for vitamin D EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)

Πίνακας 14.12: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Βιταμίνης D σύμφωνα με την EFSA.

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D  
ΕΠΙΘΥΜΗΤΟΣ ΣΤΟΧΟΣ

Ηλικιακή/πληθυσμιακή ομάδα	Υγεία Σκελετού	Επίπεδα πλάσματος >30ng/ml
0-1 έτη	400 IU	1.000 IU
1-18 έτη	600 IU	1.000 IU
19-50 έτη	600 IU	1.500 - 2.000 IU
50-70 έτη	600 IU	1.500 - 2.000 IU
>50 έτη	800 IU	1.500 - 2.000 IU
Κύηση/Γαλουχία	600 IU	1.500 - 2.000 IU
Παχύσαρκοι		
Άτομα που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με: • Αντιεπιληπτικά (φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη) • Γλυκοκορτικοειδή • Αναστολείς της πρωτεάσης (ριτοναβίρη, νελφίναβιρη, ινδιναβίρη) • Κετοκοναζόλη	Απαιτείται ημερησίως, διπλάσια-τριπλάσια ποσότητα βιταμίνης D του αντίστοιχου ηλικιακού γκρουπ	

Πίνακας 14.13: Συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη Βιταμίνης D σύμφωνα με την Endocrine Society.

## Θεραπεία έλλειψης ή ανεπάρκειας Βιταμίνης D

Οι κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης βιταμίνης D που έχουν εκδοθεί από διάφορες επιστημονικές εταιρείες εμφανίζουν σημαντική ανομοιογένεια, δημιουργώντας σύγχυση στον ιατρικό κόσμο ως προς τις ενδείξεις και την απαιτούμενη δοσολογία. Στην παρούσα ενότητα περιγράφεται η φυσιολογία της αύξησης των επιπέδων της 25(OH)D του πλάσματος. Με βάση αυτή την προσέγγιση ο κλινικός μπορεί να εξατομικεύσει την χορήγηση D αναλόγως των επιθυμητών επιπέδων. Επιπροσθέτως, παρουσιάζονται κατευθυντήριες οδηγίες της Endocrine Society και της Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας.

### Χρησιμοποιούμενες μορφές Βιταμίνης D

Η αποκατάσταση των επιπέδων βιταμίνης D του πλάσματος γίνεται ως επί το πλείστον με την από του στόματος χορήγηση βιταμίνης D<sub>3</sub> (χοληκαλσιφερόλη). Η εργοκαλσιφερόλη είναι λιγότερο αποτελεσματική στην αποκατάσταση και διατήρηση των επιπέδων της 25(OH)D του πλάσματος, καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής της 25(OH)D<sub>2</sub> είναι μικρότερος από τον χρόνο ημίσειας ζωής της 25(OH)D<sub>3</sub>. Αυτό το χαρακτηριστικό της φαρμακοκινητικής της, όμως, την καθιστά ως την ασφαλέστερη μορφή για χορήγηση σε υψηλότερες δόσεις, καθώς διασφαλίζει ότι η πιθανή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών θα έχει μικρότερη διάρκεια. Οι άλλοι μεταβολίτες, όπως η αλφακαλσιδόλη ή η καλσιτριόλη, είναι ισχυρότεροι μεν, αλλά συσχετίζονται με περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως υπερασβεσταιμία και ασβεστιουρία, και ως εκ τούτου η χορήγησή τους απαιτεί συχνό εργαστηριακό έλεγχο του ασβεστίου αίματος και ούρων. Για τον λόγο αυτό συνιστώνται μόνον σε ειδικές περιπτώσεις, όπως σε χρόνια νεφρική νόσο, υποπαραθυρεοειδισμό και ανθεκτικές ραχίτιδες.

### Φυσιολογία αύξησης των επιπέδων της 25(OH)D του πλάσματος

Η από του στόματος χορήγηση βιταμίνης D συνοδεύεται από την αύξηση των επιπέδων 25(OH)D πλάσματος με ρυθμό 0,01 ng/ml/ιου περίπου <sup>(185)</sup>, κάτι που σημαίνει ότι η λήψη 100 IU/βιταμίνης D ημερησίως αυξάνει τα επίπεδα 25(OH)D κατά 1 ng/ml περίπου <sup>(186)</sup> (Πίνακας 14.14). Ο ρυθμός αυτός αύξησης των επιπέδων βιταμίνης D του πλάσματος ισχύει και στα παιδιά <sup>(187,188)</sup>. Σε παχύσαρκους ασθενείς, όμως, η απαιτούμενη δοσολογία είναι 2-3 φορές μεγαλύτερη, εν συγκρίσει με ασθενείς φυσιολογικού βάρους με αντίστοιχα επίπεδα βιταμίνης D του πλάσματος <sup>(189,190)</sup>.

Με βάση τον πίνακα 14.14, ο κλινικός μπορεί να σχε-

διάσει το θεραπευτικό σχήμα αποκατάστασης των επιπέδων, εξατομικεύοντάς το στο αρχικό status της βιταμίνης D του ασθενούς και στα επιθυμητά επίπεδα βιταμίνης D του πλάσματος κατόπιν της από του στόματος αποκατάστασης. Επί παραδείγματι, σε έναν ασθενή με επίπεδα 25(OH)D πλάσματος 15 ng/ml απαιτούνται 1.500 IU βιταμίνης D<sub>2</sub> ή βιταμίνης D<sub>3</sub> ημερησίως για την επίτευξη του στόχου των 30 ng/ml. Μόλις επιτευχθεί ο θεραπευτικός στόχος των 30 ng/ml, απαιτείται δόση συντήρησης 1.000-2.000 IU ημερησίως για την διατήρηση των επιπέδων πάνω από το επιθυμητό όριο. Η μη χορήγηση δόσης συντήρησης θα οδηγήσει σταδιακά στην εκ νέου εμφάνιση ανεπάρκειας, καθώς οι παράγοντες που προϋπήρχαν στην ζωή του ασθενούς (π.χ. μειωμένη έκθεση στην UV, φαρμακευτική αγωγή κ.λ.π.) και οδήγησαν στην αρχική εμφάνιση της ανεπάρκειας εξακολουθούν να υφίστανται, αυξάνοντας τον κίνδυνο επανεμφάνισής της <sup>(186)</sup>.

### Κατευθυντήριες οδηγίες Endocrine Society

Το 2011, η Endocrine Society εξέδωσε συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες προσέγγισης και θεραπείας των ασθενών με έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D (Πίνακας 14.15). Οι οδηγίες αυτές αφορούν στην διόρθωση των επιπέδων της βιταμίνης D τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και σε συγκεκριμένες υποκατηγορίες αυτού (παχύσαρκοι ασθενείς, άτομα με σύνδρομο δυσαπορρόφησης, ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή που επηρεάζει τον μεταβολισμό της βιταμίνης D, ασθενείς με εξωνεφρική παραγωγή 1,25-(OH)<sub>2</sub>D, άτομα με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό).

### Κατευθυντήριες οδηγίες Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας

Το 2019, εκδόθηκαν για πρώτη φορά από την Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την χορήγηση της βιταμίνης D στον Ελληνικό πληθυσμό (Πίνακας 14.16). Οι οδηγίες αυτές περιλαμβάνουν:

1. δοσολογικά σχήματα αναπλήρωσης και υποκατάστασης της βιταμίνης D στους ενήλικες,
2. οδηγίες σχετικά με την υποκατάσταση με βιταμίνη D για την πρόληψη και θεραπεία του μετεγχειρητικού υποπαραθυρεοειδισμού σε ενήλικες,
3. οδηγίες σχετικά με την πρόληψη και θεραπεία της σπιτογενούς ραχίτιδας,
4. οδηγίες σχετικά με την χορήγηση βιταμίνης D για την διατήρηση της υγείας του μυοσκελετικού συστήματος,

**ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΗ ΑΥΞΗΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ 25 (OH) D ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ  
ΑΝΑΛΟΓΩΣ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΔΟΣΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D**

Ημερήσια δόση Βιταμίνης D από του στόματος	Κατά προσέγγιση αναμενόμενη αύξηση επιπέδων 25 (OH) D πλάσματος μετά από 3 μήνες σε ασθενείς φυσιολογικού σωματικού βάρους
100 IU	1 ng/mL
200 IU	2 ng/mL
400 IU	4 ng/mL
800 IU	8 ng/mL
1.000 IU	10 ng/mL
2.000 IU	20 ng/mL

*Πηγή: Moyad MA. Vitamin D: a rapid review: dosage of vitamin D needed to achieve 35 to 40 ng/ml (90–100 nmol/L). www.medscape.com. Accessed August 4, 2010.*

**Πίνακας 14.14:** Εκτιμώμενη αύξηση επιπέδων 25 (OH) D πλάσματος αναλόγως της χορηγούμενης δόσης Βιταμίνης D.

- οδηγίες σχετικά με την χορήγηση βιταμίνης D σε εξωσκελετικά νοσήματα,
- οδηγίες σχετικά με την χορήγηση βιταμίνης D σε ειδικές καταστάσεις (κύηση, γαλουχία, χρόνια νεφρική νόσο, άτομα σε φαρμακευτική θεραπεία).

### Ημερήσια χορήγηση χαμηλής δόσης έναντι της εβδομαδιαίας ή μηνιαίας ή ετήσιας χορήγησης υψηλών δόσεων

Η επιλογή χαμηλότερων καθημερινών ή υψηλότερων εβδομαδιαίων/μηνιαίων/ετησίων δόσεων βιταμίνης D για την θεραπεία της έλλειψης και της ανεπάρκειας της βιταμίνης D αποτέλεσε αντικείμενο επιστημονικού debate. Οι υψηλές εβδομαδιαίες ή μηνιαίες ή ετήσιες δόσεις συνιστούν ευκολότερο δοσολογικό σχήμα και διασφαλίζουν υψηλότερη συμμόρφωση του ασθενούς. Εντούτοις, φαίνεται ότι η ημερήσια χορήγηση χαμηλών δόσεων πλεονεκτεί, καθώς χαρακτηρίζεται από εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας.

Συγκεκριμένα, παρά το ότι η εβδομαδιαία ισόποση της ημερησίας χορήγησης βιταμίνης D έχει το ίδιο αποτέλεσμα στην συγκέντρωση της 25(OH)D με την καθημερινή χορήγηση χαμηλών δόσεων, οι διακυμάνσεις της είναι πολύ μεγαλύτερες από ότι στις ημερήσιες, οι οποίες προσομοιάζουν αυτών της ενδογενούς παραγωγής. Πιο συγκεκριμένα, η χρόνια χορήγηση ημερησίας χαμηλής δόσης βιταμίνης D έχει ως αποτέλεσμα την σταθερή αύξηση της 25(OH)D, η οποία φθάνει σε ένα σταθερό επίπεδο σε τρεις-τέσσερις μήνες, ενώ η οξεία χορήγηση μεγάλων δόσεων σε μεγάλα μεσοδιαστήματα έχει ως αποτέλεσμα μια ποικιλία ρυθμών αύξησης και μείωσης των συγκεντρώσεων. Αυτές οι απότομες αυξομειώσεις στην συγκέντρωση της 25(OH)D, που επιτυγχάνονται με τις μεγάλες δόσεις, έχουν αντίκτυπο στον οστικό μεταβολισμό<sup>(203)</sup>.

Επιπροσθέτως, η χορήγηση υψηλών μηνιαίων δόσεων έχει συσχετιστεί με στατιστικά σημαντική αύξηση των πτώσεων στους ηλικιωμένους<sup>(202)</sup>, ενώ η χορήγηση υψηλών ετήσιων δόσεων (300.000 IU ή 500.000 IU) σχετίζονται με αύξηση των πτώσεων και των καταγμάτων<sup>(204,205)</sup>. Αποτέλεσμα αυτών να θεωρούνται πλέον οι πτώσεις και τα κατάγματα ως νέα παρενέργεια των υψηλών δόσεων της βιταμίνης D.

### Ασφάλεια λήψης Βιταμίνης D

Οι πληροφορίες που περιγράφονται στην παρούσα ενότητα αφορούν στην χοληκαλσιφερόλη και όχι στις φαρμακευτικές μορφές βιταμίνης D.

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από την λήψη βιταμίνης D εξαρτάται από την λαμβανόμενη δόση και από τα επίπεδα 25(OH)D του πλάσματος.

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την λαμβανόμενη δόση

Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια από την από του στόματος λήψη βιταμίνης D είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές (μετεωρισμός, διάρροια). Η συχνότητα εμφάνισής τους περιγράφεται στο 2%-3% των ασθενών που λαμβάνουν χοληκαλσιφερόλη και αυξάνεται σε δόσεις άνω των 10.000 IU ημερησίως. Η πιθανότητα εμφάνισης ασβεστιουρίας και υπερασβεστιαμίας αυξάνεται σε ημερήσιες δόσεις άνω των 8.000 IU. Η χορήγηση υψηλών μηνιαίων δόσεων έχει συσχετιστεί με στατιστικά σημαντική αύξηση των πτώσεων στους ηλικιωμένους<sup>(203)</sup>, ενώ η χορήγηση υψηλών ετήσιων δόσεων (300.000 IU ή 500.000 IU) σχετίζονται με αύξηση των πτώσεων και των καταγμάτων<sup>(204,205)</sup>.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΛΛΕΙΨΗΣ Η ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D (ENDOCRINE SOCIETY, 2011)		
Αποκατάσταση της έλλειψης ή ανεπάρκειας Βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό		
Ηλικία	Σύσταση	Δόση Συντήρησης
0-1 έτους	2.000 IU βιταμίνης D <sub>2</sub> ή D <sub>3</sub> ημερησίως, για 6 εβδομάδες ή 5.0000 IU βιταμίνης D <sub>2</sub> ή D <sub>3</sub> μια φορά εβδομαδιαίως, για 6 εβδομάδες.	Μόλις τα επίπεδα 25(OH)D ορού υπερβούν τα 30 ng/mL, συνιστάται δόση συντήρησης 400-1.000 IU ημερησίως.
1-18 ετών	2.000 IU βιταμίνης D <sub>2</sub> ή D <sub>3</sub> ημερησίως, για 6 εβδομάδες ή 5.0000 IU βιταμίνης D <sub>2</sub> ή D <sub>3</sub> μια φορά εβδομαδιαίως, για 6 εβδομάδες.	Μόλις τα επίπεδα 25(OH)D ορού υπερβούν τα 30 ng/mL, συνιστάται δόση συντήρησης 600-1.000 IU ημερησίως.
>18 ετών	6.000 IU βιταμίνης D <sub>2</sub> ή D <sub>3</sub> ημερησίως, για 6 εβδομάδες ή 5.0000 IU βιταμίνης D <sub>2</sub> ή D <sub>3</sub> μια φορά εβδομαδιαίως για 8 εβδομάδες.	Μόλις τα επίπεδα 25(OH)D ορού υπερβούν τα 30 ng/mL, συνιστάται δόση συντήρησης 1500-2.000 IU ημερησίως.
Αποκατάσταση της έλλειψης ή ανεπάρκειας Βιταμίνης D σε ειδικές υποκατηγορίες πληθυσμού		
Κατηγορία	Σύσταση	Δόση Συντήρησης
Παχυσαρκία Σύνδρομο δυσαπορρόφησης Φαρμακευτική αγωγή που επηρεάζει τον μεταβολισμό της βιταμίνης D	6.000 - 10.000 IU βιταμίνης D <sub>2</sub> ή D <sub>3</sub> ημερησίως, για 6 εβδομάδες	Μόλις τα επίπεδα 25(OH)D ορού υπερβούν τα 30 ng/mL, συνιστάται δόση συντήρησης 3.000-6.000 IU ημερησίως
Ασθενείς με αυξημένη εξωνεφρική παραγωγή 1,25 (OH) <sub>2</sub> D  1. Κοκκιωματώδεις παθήσεις (σαρκοειδωση, φυματίωση)  2. Χρόνιες εν τω βάθει μυκητιασικές λοιμώξεις  3. Ορισμένοι ασθενείς με λέμφωμα Β κυτταρικής αρχής	Οι ασθενείς αυτοί παράγουν υψηλές ποσότητες 1,25 (OH) <sub>2</sub> D, εξωνεφρικά, κάτι που αυξάνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και τον κίνδυνο εμφάνισης υπερασβεστιαϊμίας και ασβεστιουρίας. Στους ασθενείς αυτούς:  1. Τα επιθυμητά επίπεδα βιταμίνης D πλάσματος κατόπιν θεραπείας είναι 20-30 ng/ml.  2. Συνιστάται τακτικός έλεγχος επιπέδων βιταμίνης D και ασβεστίου πλάσματος, καθώς επίπεδα βιταμίνης D πλάσματος > 30 ng/ml σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπερασβεστιαϊμίας και ασβεστιουρίας.	
Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός	Σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και ανεπάρκεια ή έλλειψη βιταμίνης D συνιστάται διόρθωση των επιπέδων με ταυτόχρονη παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου του πλάσματος. Στην πλειονότητα των ασθενών αυτών δεν θα αυξηθούν περαιτέρω τα επίπεδα ασβεστίου του πλάσματος, αντιθέτως μπορεί να ελαττωθούν τα επίπεδα της PTH.	

Πίνακας 14.15: Κατευθυντήριες οδηγίες αποκατάστασης της έλλειψης ή ανεπάρκειας Βιταμίνης D από την Endocrine Society (2011).

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ  
(ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ, 2019)**

**Ένδεια και ανεπάρκεια Βιταμίνης D στους ενήλικες: Δοσολογικά σχήματα αναπλήρωσης και υποκατάστασης <sup>(1)</sup>**

1. Δεν ενδείκνυται ο έλεγχος των επιπέδων της βιταμίνης D στο γενικό πληθυσμό.
2. Η μέτρηση των επιπέδων της βιταμίνης D συνιστάται σε άτομα που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας βιταμίνης D. Οι κατηγορίες πληθυσμού που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας βιταμίνης D είναι οι ίδιες με αυτές που έχει καθορίσει η Endocrine Society <sup>(191)</sup> (Πίνακας 14.15).
3. Πριν από την αντιμετώπιση της έλλειψης ή ανεπάρκειας της βιταμίνης D συνιστάται βιοχημικός έλεγχος, ο οποίος εκτός της 25(OH) βιταμίνης D, πρέπει να περιλαμβάνει και τη μέτρηση της παραθορμόνης (PTH), καθώς και των επιπέδων ασβεστίου, φωσφόρου, λευκωματίνης και κρεατινίνης.
4. Για την επίτευξη και διατήρηση επαρκών θεραπευτικών συγκεντρώσεων 25(OH) D, με βάση τα διαθέσιμα σκευάσματα στην Ελληνική επικράτεια, προτείνεται η χορήγηση χοληκαλσιφερόλης (Cholecalciferol). Η χορήγηση αλφακαλσιδόλης ή καλσιτριόλης, συνιστώνται μόνον σε ειδικές περιπτώσεις, όπως σε χρόνια νεφρική νόσο, υποπαραθυρεοειδισμό και ανθεκτικές Ραχίτιδες.
5. Οι συγκεντρώσεις 25(OH) βιταμίνης D που θεωρούνται φυσιολογικές είναι :
  - $\geq 20$  ng/ml ( $\geq 50$  nmol/L) στο γενικό πληθυσμό
  - $\geq 30$  ng/ml ( $\geq 75$  nmol/L) σε ασθενείς με οστεοπόρωση
6. Το δοσολογικό σχήμα καθορίζεται από τις αρχικές τιμές μέτρησης και τον θεραπευτικό στόχο.

Αρχική μέτρηση συγκεντρώσεων 25(OH) Βιταμίνης D	Δοσολογικό σχήμα αποκατάστασης
$\leq 10$ ng/ml	25.000 – 6.0000 IU εβδομαδιαίως ή 4.000 – 8.000 IU ημερησίως, για 8-12 εβδομάδες
10-20 ng/ml	800 – 1.000 IU ημερησίως για 8-12 εβδομάδες
20-30 ng/ml	600 – 800 IU ημερησίως

7. Η επανάληψη της μέτρησης της 25(OH)D, συνιστάται μετά από 3 - 4 μήνες.
  - Εάν δεν έχει επιτευχθεί ο στόχος τροποποιείται η δόση (συνήθως διπλασιάζεται).
  - Επί επίτευξης του θεραπευτικού στόχου συνιστάται ημερήσια δόση συντήρησης 1.000 – 4.000 IU.
8. Επανεκτίμηση των συγκεντρώσεων, μετά την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου, συνιστάται μετά από ένα έτος ή νωρίτερα.
9. Επί αποτυχίας αύξησης των επιπέδων της 25(OH)D, συνιστάται έλεγχος για σύνδρομο δυσαπορρόφησης π.χ. κοιλιοκάκη.

**Η θέση της υποκατάστασης με Βιταμίνη D στην πρόληψη και θεραπεία μετεγχειρητικού υποπαραθυρεοειδισμού σε ενήλικες**

**Προεγχειρητικά**

Προτείνουμε την μέτρηση ασβεστίου, PTH και η 25(OH) βιταμίνη D πριν από ολική θυρεοειδεκτομή.

- Εάν το ασβέστιο είναι κάτω από τα φυσιολογικά όρια ή στα κατώτερα φυσιολογικά, πρέπει να διορθώνεται προεγχειρητικά με συμπληρώματα ασβεστίου.
- Εάν το ασβέστιο είναι υψηλό, ακόμη και οριακά, πρέπει να μετράται η PTH, για τον αποκλεισμό λανθάνοντος πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, που θα μπορούσε να θεραπευθεί συγχρόνως με τη θυρεοειδεκτομή.
- Υψηλά προεγχειρητικά επίπεδα PTH οφείλονται συνήθως σε έλλειψη βιταμίνης D (δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός). Η έλλειψη βιταμίνης D μπορεί να είναι βαριά ( $<10$  ng/ml), μετρία (10 - 20 ng/ml) ή ήπια (20 - 30 ng/ml). Προτείνουμε τη χορήγηση 50.000 – 60.000 IU D<sub>3</sub> εβδομαδιαίως ή 6.000 – 8.000 IU D<sub>3</sub> ημερησίως για να πετύχουμε ταχεία διόρθωση των επιπέδων της 25(OH) βιταμίνη D.

	<p><b>Μετεγχειρητικά</b> Συνιστάται η χορήγηση:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ανθρακικού ασβεστίου από 500 - 625 mg έως 1.000 - 1.250 mg, 2-3 φορές ημερησίως,</li> <li>• προσθέτοντας καλσιτριόλη 0,5 - 1 μg ή αλφακαλσιδόλη 1 μg ημερησίως.</li> </ul> <p>Σε βαρεία υπασβεσταιμία απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις και ενδεχομένως, ασβέστιο ενδοφλεβίως.</p> <p>Ασθενείς με νόσο Graves χρειάζονται ιδιαίτερη φροντίδα προ- και μετεγχειρητικώς λόγω πιθανότητας εμφάνισης του «συνδρόμου του πεινώντος οστού». Επίσης, μετεγχειρητικώς θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα του ασβεστίου για αποφυγή επανεμφάνισης της υπασβεσταιμίας.</p> <p>Σε χρόνιο μετεγχειρητικό υποπαραθυρεοειδισμό, χορηγούνται:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.500 mg στοιχειακού ασβεστίου (σπάνιως χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις) σε διηρημένες δόσεις,</li> <li>• καλσιτριόλη 0,25 μg ημερησίως (σπάνια 0,25 - 4 μg ημερησίως) ή αλφακαλσιδόλη 0,25 - 3 μg ημερησίως (σπάνια &gt;3 μg ημερησίως). Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί χοληκαλσιφερόλη, λόγω του μακρού χρόνου ημισείας ζωής, με εξατομίκευση των ημερησίων δόσεων.</li> </ul>
<p><b>Βιταμίνη D και μυοσκελετική υγεία: Οστεοπόρωση, κατάγματα, πτώσεις<sup>(1)</sup></b></p>	<p>Σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε κίνδυνο για έλλειψη βιταμίνης D, η χορήγηση 800 - 1.000 IU την ημέρα βελτιώνει τη μυϊκή μάζα και λειτουργία, την απορρόφηση ασβεστίου, και έχει «αντιοστεοαπορροφητικό» όφελος, με αποτέλεσμα μείωση των πτώσεων και των καταγμάτων.</p>
<p><b>Πρόληψη και αντιμετώπιση σπιογενούς ραχίτιδας<sup>(2)</sup></b></p>	<p><b>Πρόληψη σπιογενούς Ραχίτιδας</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Συνιστάται ο έλεγχος της 25(OH)D μόνο σε παιδιά υψηλού κινδύνου και όχι στον γενικό πληθυσμό. Στην ομάδα αυτή ανήκουν παιδιά με: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση ραχίτιδας, πχ: αποκλειστικός μητρικός θηλασμός διάρκειας &gt; 6 μηνών, ρουχισμός που καλύπτει μεγάλη επιφάνεια του σώματος, χορτοφαγία, παχυσαρκία, χαμηλή διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου, ιστορικό ραχίτιδας στο παρελθόν</li> <li>• Συμπτώματα και σημεία ραχίτιδας: πχ σκελετικές παραμορφώσεις, οστικά άλγη που διαρκούν &gt;3 μήνες</li> <li>• Συμπτώματα και σημεία μυϊκής αδυναμίας: καθυστέρηση στη βάδιση, μυοκαρδιοπάθεια σε βρέφος, δυσκολία στις σκάλες</li> <li>• Ευρήματα από τον βιοχημικό ή ακτινολογικό έλεγχο: ↓ Ca, ↓ P, ↑ ALP, οστεοπενία ή αλλοιώσεις ραχίτιδας σε ακτινογραφία, αυτόματα κατάγματα</li> <li>• Παιδιά με παθήσεις που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της βιταμίνης D: χρόνια ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, σύνδρομο δυσαπορρόφησης (πχ κοιλιοκάκη), αντιεπιληπτική αγωγή με φάρμακα πρώτης γενιάς (πχ καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη)</li> </ul> </li> <li>2. Συνιστάται η άσκηση σε εξωτερικούς χώρους και η διατήρηση του βάρους σε φυσιολογικά πλαίσια.</li> <li>3. Συνιστάται ο έλεγχος όλης της οικογένειας του παιδιού που νοσεί.</li> <li>4. Σε βρέφη ηλικίας 0 - 12 μηνών συνιστάται: <ul style="list-style-type: none"> <li>• η καθημερινή λήψη D<sub>2</sub> ή D<sub>3</sub>, σε δόση 400 IU / ημέρα και</li> <li>• η έγκαιρη εισαγωγή των στερεών τροφών</li> </ul> </li> <li>5. Σε παιδιά &gt;1 έτους συνιστάται: <ul style="list-style-type: none"> <li>• λήψη τουλάχιστον 600 IU / ημέρα βιταμίνης D, είτε μέσω της τροφής, είτε με κάποιο συμπλήρωμα</li> </ul> </li> <li>6. Σχετικά με την έκθεση στον ήλιο σε σχέση με τη βιταμίνη D, δεν έχουν καθοριστεί σαφείς οδηγίες. Είναι γνωστό ότι αρκούν πέντε λεπτά έκθεσης του προσώπου και των άνω άκρων, τρεις φορές / εβδομάδα, ώστε να παραχθεί επαρκής ποσότητα της βιταμίνης. Μη αποτελεσματική κρίνεται η έκθεση στον ήλιο, όταν γίνεται τον χειμώνα, πριν τις 10πμ ή μετά τις 3μ.μ., σε άτομα με σκουρόχρωμο δέρμα ή όταν οι ακτίνες του ηλίου διέρχονται γυάλινες επιφάνειες, πχ τζάμια παραθύρων. Σχετικά με τον δείκτη προστασίας των αντηλιακών, δείκτης &gt;30 SPF ελαττώνει τη σύνθεση βιταμίνης D<sub>3</sub> από το δέρμα κατά 95-98%. Η ελάττωση αυτή είναι δυνατόν να παρατηρηθεί ακόμα και με χαμηλότερους δείκτες προστασίας.</li> </ol>



**Θεραπεία σπιτογενούς ραχίτιδας**

1. Η χορήγηση της βιταμίνης D από το στόμα είναι προτιμότερη της ενδομυϊκής, αφού αποκαθιστά πιο γρήγορα τα επίπεδα της βιταμίνης.
2. Στην περίπτωση χορήγησης μεγάλων δόσεων (σχήμα Stoss), η D<sub>3</sub> πλεονεκτεί της D<sub>2</sub>, επειδή έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής. Αν όμως πρόκειται να δοθεί σχήμα καθημερινής χορήγησης, τότε η D<sub>2</sub> και η D<sub>3</sub> έχουν ισοδύναμη δράση.
3. Δεν έχει ένδειξη η χορήγηση καλσιτριόλης στη συγκεκριμένη μορφή ραχίτιδας.
4. Η ελάχιστη διάρκεια θεραπείας ορίζεται στους τρεις μήνες. Μερικά παιδιά μπορεί να χρειαστούν πιο παρατεταμένη αγωγή.
5. Η ελάχιστη ημερήσια θεραπευτική δόση βιταμίνης D ορίζεται στις 2.000 IU /d, ανεξαρτήτως ηλικίας.
6. Η χορήγηση βιταμίνης D πρέπει να συνδυάζεται με λήψη τουλάχιστον 500 mg ασβεστίου ημερησίως, είτε μέσω της τροφής, είτε με τη χρήση συμπληρωμάτων, ανεξαρτήτως σωματικού βάρους ή ηλικίας.
7. Προτείνονται συγκεκριμένα σχήματα θεραπείας και συντήρησης για τιμές 25(OH)D <12 ng/ml

**Θεραπεία σπιτογενούς ραχίτιδας**

Ηλικία	Ημερήσια δόση	Εφάπαξ Δόση (σχήμα Stoss)	Συντήρηση
<3 μήνες	2.000 IU	-	400 IU ημερησίως
3-12 μήνες	2.000 IU	50.000 IU	400 IU ημερησίως
12 μήνες-12 έτη	3.000-6.000 IU	150.000 IU	600 IU ημερησίως
>12 έτη	300.000 IU	300.000 IU	600 IU ημερησίως

**Βιταμίνη D και Εξωσκελετικά νοσήματα<sup>(9)</sup>****Αυτοάνοσα νοσήματα**

- Δεν προτείνεται καθολική αναπλήρωση σε άτομα που πάσχουν από αυτοάνοσα νοσήματα ή σε άτομα υψηλού κινδύνου με στόχο την πρόληψη της νόσου.
- Συνιστάται να αποφεύγεται η ανεπάρκεια βιταμίνης D σε άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων.
- Ανάλογα με την ηλικία συνιστώνται 800-2.000 IU βιταμίνης D ημερησίως, (αθροιστικά από την έκθεση στον ήλιο, τη διατροφή ή τα διατροφικά συμπληρώματα), ώστε να μη συντελεί η έλλειψη βιταμίνης D στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου.
- Σε άτομα με επάρκεια βιταμίνης D, δεν συνιστάται η αναπλήρωση, για πρόληψη ή θεραπεία της νόσου.

**Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I (ΣΔΙ)**

- Δεν προτείνεται καθολική αναπλήρωση σε άτομα που πάσχουν από ΣΔΙ ή σε άτομα υψηλού κινδύνου με στόχο την πρόληψη της νόσου.
- Συνιστάται να αποφεύγεται η ανεπάρκεια βιταμίνης D σε άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΣΔΙ.
- Ανάλογα με την ηλικία συνιστώνται 1.000-2.000 IU βιταμίνης D ημερησίως, (αθροιστικά από την έκθεση στον ήλιο, τη διατροφή ή τα διατροφικά συμπληρώματα), ώστε να μη συντελεί η έλλειψη βιταμίνης D στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου.
- Σε άτομα με επάρκεια βιταμίνης D, δεν συνιστάται η αναπλήρωση, για πρόληψη ή θεραπεία της νόσου.

**Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II (ΣΔΙΙ)**

- Δεν προτείνεται καθολική αναπλήρωση σε άτομα που πάσχουν από ΣΔΙΙ ή σε άτομα υψηλού κινδύνου με στόχο την πρόληψη της νόσου.
- Συνιστάται να αποφεύγεται η ανεπάρκεια βιταμίνης D σε άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΣΔΙΙ.

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ανάλογα με την ηλικία συνιστώνται 1.500 - 2.000 IU βιταμίνης D ημερησίως (για ηλικίες από 50 - 70 έτη), αθροιστικά από την έκθεση στον ήλιο, τη διατροφή ή τα διατροφικά συμπληρώματα, ώστε να μη συντελεί η έλλειψη βιταμίνης D στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου.</li> <li>• Σε άτομα με επάρκεια βιταμίνης D, δεν συνιστάται η αναπλήρωση, για πρόληψη ή θεραπεία της νόσου.</li> </ul>
	<b>Καρδιαγγειακά νοσήματα (KAN)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δεν προτείνεται η αναπλήρωση με βιταμίνη D με στόχο την πρόληψη ή τη θεραπεία της καρδιαγγειακής νόσου.</li> <li>• Η προτεινόμενη απαιτούμενη ποσότητα βιταμίνης D, ώστε να μην παρατηρείται έλλειψη βιταμίνης D σε άτομα υψηλού κινδύνου ή σε πάσχοντες από ΚΑΝ είναι η ίδια όπως στον γενικό πληθυσμό (&gt;800 IU ημερησίως αθροιστικά από την έκθεση στον ήλιο, τη διατροφή ή τα διατροφικά συμπληρώματα).</li> <li>• Δεν συνιστάται η αναπλήρωση σε άτομα με επάρκεια βιταμίνης D για πρόληψη ή θεραπεία της νόσου.</li> </ul>
	<b>Νεοπλασίες</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δεν προτείνεται η αναπλήρωση με βιταμίνη D με στόχο την πρόληψη ή τη θεραπεία των νεοπλασιών.</li> <li>• Τα δεδομένα που προέρχονται από μελέτες παρατήρησης και τυχαίοποιημένες μελέτες παρέμβασης, είναι μάλλον αρνητικά για την πρόληψη, αλλά υπάρχουν ενδείξεις για καλύτερες εκβάσεις και λιγότερες υποτροπές όταν επιτυγχάνονται επίπεδα &gt;30 ng/ml.</li> <li>• Επομένως, &gt;1.000 IU ημερησίως αθροιστικά από την έκθεση στον ήλιο, τη διατροφή ή τα διατροφικά συμπληρώματα είναι η προτεινόμενη απαιτούμενη ποσότητα βιταμίνης D, ώστε να υπάρχει επάρκεια βιταμίνης D.</li> <li>• Προς το παρόν, δε συνιστάται η αναπλήρωση σε άτομα με επάρκεια βιταμίνης D για πρόληψη ή θεραπεία της νόσου.</li> </ul>
<b>Βιταμίνη D και ειδικές καταστάσεις<sup>(4)</sup></b>	<b>Κύηση και γαλουχία</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Συνιστάται ελάχιστη πρόσληψη 600 IU βιταμίνης D ημερησίως σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες, είτε μέσω διατροφής και ηλιακής έκθεσης, είτε συμπληρωμάτων διατροφής.</li> <li>• Συστήνεται η συστηματική εκτίμηση της 25(OH)D στο 1<sup>ο</sup> και 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης</li> <li>• Σε περίπτωση ανεπάρκειας βιταμίνης D στην κύηση και τον θηλασμό, συστήνεται η χορήγηση 1.000 - 4.000 βιταμίνης D ημερησίως.</li> <li>• Ως ελάχιστη τιμή συγκέντρωσης 25(OH)D κατά την κύηση προτείνονται τα 20 ng/ml. Υπάρχει συσχέτιση οφέλους σε εκβάσεις όπως η μείωση πιθανότητας πρόωρου τοκετού, γέννησης λιποβαρών νεογνών και λοιμώξεων αναπνευστικού στους απογόνους (ηλικίας έως 3 έτη), με συγκεντρώσεις 25(OH)D <math>\geq</math> 30 ng/ml.</li> <li>• Η υποκατάσταση ρουτίνας με βιταμίνη D στην κύηση και τον θηλασμό χωρίς να προηγείται μέτρηση της 25(OH)D, δεν συστήνεται με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, καθώς αυτή θα πρέπει να τεκμηριωθεί σε μελλοντικές τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες.</li> </ul>
	<b>Χρόνια νεφρική νόσος</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δε συνιστάται η θεραπεία υποκατάστασης με βιταμίνη D σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (σταδίου 3 και 4) για τη μείωση της συγκέντρωσης PTH και καρδιαγγειακών επιπλοκών.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Προτείνεται η μέτρηση 25(OH)D σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (σταδίου 3 και 4) με επιβεβαιωμένη οστική νόσο (οστεοπόρωση, οστεομαλακία) και αντίστοιχα θεραπεία υποκατάστασης με χοληκαλσιφερόλη και εργοκαλσιφερόλη, με στόχο τη συγκέντρωση 25(OH)D <math>\geq 30</math> ng/ml, για την αντιμετώπιση δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού.</li> <li>• Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (στάδιο 5) συστήνεται η θεραπεία με καλσιτριόλη, αλφακαλσιδόλη ή παρακαλσιπόλη για την αντιμετώπιση της οστικής νόσου.</li> </ul>										
	<b>Παχυσαρκία</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δε συνιστάται η συστηματική θεραπεία υποκατάστασης με βιταμίνη D στην παχυσαρκία.</li> <li>• Η προτεινόμενη συγκέντρωση 25(OH)D ορίζεται ως <math>\geq 30</math> ng/ml και ενδέχεται να εξατομικευθεί με βάση την συνυπάρχουσα πάθηση, λαμβάνοντας υπόψη την εποχιακή διακύμανση της συγκέντρωσης 25(OH)D.</li> <li>• Τα διαθέσιμα δεδομένα αναδεικνύουν την ανάγκη έως και διπλάσιας δοσολογίας υποκατάστασης με βιταμίνη D, για την επίτευξη επάρκειας, σε παχύσαρκους συγκριτικά με φυσιολογικού βάρους ασθενείς.</li> </ul>										
	<b>Φαρμακευτικά αίτια υποβιταμίνωσης D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Προτείνεται η συστηματική εκτίμηση της συγκέντρωσης 25(OH)D σε ασθενείς υπό χρόνια αγωγή με αντιεπιληπτικά, γλυκοκορτικοειδή, αντιρετροικούς παράγοντες αντιμικησιακά (κετοκοναζόλη), χολεστυραμίνη.</li> <li>• Σε ασθενείς όπου διαπιστώνεται συγκέντρωση 25(OH)D <math>\leq 30</math> ng/ml, προτείνεται η υποκατάσταση με βιταμίνη D, σε εξατομικευμένη βάση και λαμβάνοντας υπόψη την εποχιακή διακύμανση της συγκέντρωσης 25(OH)D.</li> <li>• Τα διαθέσιμα δεδομένα αναδεικνύουν την ανάγκη έως και διπλάσιας δοσολογίας υποκατάστασης με βιταμίνη D, για την επίτευξη επάρκειας, σε αυτούς τους ασθενείς.</li> </ul>										
	<b>Σύνδρομο δυσαπορρόφησης</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Συνιστάται ο ετήσιος έλεγχος των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D, προτιμότερα στο τέλος του χειμώνα, μέσω της εκτίμησης των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, <math>\geq 30</math> ng/ml να κρίνονται ως επαρκείς.</li> <li>• Η προτεινόμενη δοσολογία υποκατάστασης ποικίλει:</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ένδειξη</th> <th>Δοσολογία Υποκατάστασης</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Βρέφη με κυστική ίνωση και σύνδρομο δυσαπορρόφησης</td> <td>400-2.000 IU</td> </tr> <tr> <td>Παιδιά έως 10 ετών με κυστική ίνωση και σύνδρομο δυσαπορρόφησης</td> <td>800-2.000 IU</td> </tr> <tr> <td>Παιδιά άνω των 10 ετών και ενήλικες με κυστική ίνωση και σύνδρομο δυσαπορρόφησης</td> <td>800-4.000 IU</td> </tr> <tr> <td>Βαριατρικές επεμβάσεις</td> <td>2.000-6.000 IU</td> </tr> </tbody> </table>	Ένδειξη	Δοσολογία Υποκατάστασης	Βρέφη με κυστική ίνωση και σύνδρομο δυσαπορρόφησης	400-2.000 IU	Παιδιά έως 10 ετών με κυστική ίνωση και σύνδρομο δυσαπορρόφησης	800-2.000 IU	Παιδιά άνω των 10 ετών και ενήλικες με κυστική ίνωση και σύνδρομο δυσαπορρόφησης	800-4.000 IU	Βαριατρικές επεμβάσεις	2.000-6.000 IU
Ένδειξη	Δοσολογία Υποκατάστασης											
Βρέφη με κυστική ίνωση και σύνδρομο δυσαπορρόφησης	400-2.000 IU											
Παιδιά έως 10 ετών με κυστική ίνωση και σύνδρομο δυσαπορρόφησης	800-2.000 IU											
Παιδιά άνω των 10 ετών και ενήλικες με κυστική ίνωση και σύνδρομο δυσαπορρόφησης	800-4.000 IU											
Βαριατρικές επεμβάσεις	2.000-6.000 IU											

(1) Κωνσταντίνος Μαυρουδής, Ενδοκρινολόγος, τ. Συντονιστής Διευθυντής Ενδοκρινολογίας Διαβήτη & Μεταβολισμού, ΓΝΑ «Ασκληπιείο Βούλας»  
(2) Δρ Άρτεμις Δουλγεράκη Παιδίατρος, MD, PhD, MRCPCH, Διευθύντρια του τμήμα νοσημάτων μεταβολισμού οστών και μετάλλων, Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού  
(3) Καλλιόπη Κώτσα, Επίκουρη Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού- Α Παθολογική Κλινική Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη  
(4) Δρ. Σπύρος Καρράς, Ενδοκρινολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού- Α Παθολογική Κλινική Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Πίνακας 14.16: Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης της Βιταμίνης D στον ελληνικό πληθυσμό. Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρία, 2019.

### Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τα επίπεδα 25(OH)D του πλάσματος

**Επίπεδα που υπερβαίνουν τα 50 ng/ml:** σε ορισμένες αντικρουόμενες μελέτες έχει περιγραφεί αύξηση πτώσεων και καταγμάτων στους ηλικιωμένους, αύξηση του καρκίνου του προστάτη και του παγκρέατος, αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και αύξηση της θνησιμότητας οιασδήποτε αιτιολογίας σε συγκεντρώσεις 25(OH)D του πλάσματος που υπερβαίνουν τα 50 ng/ml<sup>(19)</sup>. Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι η EFSA θεωρεί ως NOAEL τα επίπεδα 25(OH)D ορού 80 ng/ml.

**Επίπεδα που υπερβαίνουν τα 80 ng/ml:** σύμφωνα με την EFSA, τα επίπεδα 25(OH)D ορού 80 ng/ml θεωρούνται ως NOAEL. Πάνω από αυτά τα επίπεδα αυξάνεται ο κίνδυνος ασβεστιουρίας και υπερασβεστιαμίας. Η ασβεστιουρία αποτελεί το πρώτο κλινικό εύρημα, αυξάνοντας την πιθανότητα νεφρολιθίασης, ενώ η υπερασβεστιαμιά αυξάνει την πιθανότητα επασβέστωσης του αγγειακού τοιχώματος και των μαλακών μορίων. Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι η χρόνια λήψη από του στόματος βιταμίνης D σε δόση 8.000 IU δεν προκαλεί υπέρβαση του ορίου των 80 ng/ml<sup>(215,216)</sup>.

**Επίπεδα που υπερβαίνουν τα 100 ng/ml:** από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, επίπεδα βιταμίνης D πλάσματος, που κυμαίνονταν μεταξύ 280 ng/ml και 400 ng/ml, σχετίστηκαν με εμφάνιση τοξικότητας (υπερβιταμίνωση D). Οι συγκεντρώσεις αυτές είναι πολύ υψηλότερες από το όριο των 100 ng/ml, το οποίο έχει καθοριστεί ως όριο τοξικότητας τόσο από την Endocrine Society όσο και από το Institute of Medicine και περιγράφηκαν σε άτομα που λάμβαναν καθημερινά για μεγάλο χρονικό διάστημα δόση 40.000-50.000 IU. Η δόση αυτή είναι κατά πολύ υψηλότερη τόσο από το ανώτατο επίπεδο ανεκτή πρόσληψης όσο και από το επίπεδο που χρησιμοποιείται θεραπευτικά για την διόρθωση της έλλειψης ή της ανεπάρκειας της βιταμίνης D<sup>(192)</sup>. Ο μηχανισμός τοξικότητας περιλαμβάνει αύξηση στην συγκέντρωση όλων των μεταβολιτών της βιταμίνης D, υπέρβαση της δεσμευτικής ικανότητας της VDBP και αύξηση του «ελεύθερου» κλάσματος της 1,25-(OH)<sub>2</sub>D, το οποίο δρα ανεξέλεγκτα στους ιστούς-στόχους. Η τοξικότητα από την λήψη βιταμίνης D εκδηλώνεται με υπερασβεστιαμιά (πολυουρία, πολυδιψία, δυσκοιλιότητα, σύγχυση και λήθαργο), υπερφωσφαταιμία, ασβεστιουρία, καρδιακές αρρυθμίες, σμίκρυνση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, δυσκοιλιότητα, κατάθλιψη και σύγχυση.

Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν έχει περιγραφεί υπερβιταμίνωση D, οφειλόμενη σε έκθεση στον ήλιο, λόγω των αυτορρυθμιστικών μηχανισμών, οι οποίοι προφυλάσσουν από την υπερβολική ενδογενή παραγωγή χοληκαλσιφερόλης.

Σε παιδιά πάσχοντα από ιδιοπαθή υπερασβεστιαμιά της παιδικής ηλικίας<sup>(13)</sup>, μπορεί να προκληθεί τοξικότητα από την λήψη βιταμίνης D σε πολύ χαμηλές ημερήσιες

δόσεις (500 IU)<sup>(193)</sup>. Η γενετική αυτή νόσος χαρακτηρίζεται από μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την παραγωγή του CYP24A1, με αποτέλεσμα διαταραχή στον φυσιολογικό καταβολισμό της 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sup>(13)</sup>.

### Θεραπευτική αντιμετώπιση υπερβιταμίνωσης D

Σε ήπια (Ca <12 mg/dl) και σε μέτρια (Ca 12-14 mg/dl) υπερασβεστιαμιά, η οποία συνοδεύεται από ήπια συμπτώματα συνιστάται:

1. Άμεση διακοπή λήψης της βιταμίνης D.
2. Αποφυγή παραγόντων, οι οποίοι αυξάνουν την συγκέντρωση ασβεστίου ορού (θειαζιδικά διουρητικά, αφυδάτωση, πρόσληψη ασβεστίου, φάρμακα όπως το λίθιο).
3. Διασφάλιση επαρκούς ενυδάτωσης του οργανισμού (προτείνεται η λήψη τουλάχιστον έξι-οκτώ ποτηριών νερού ημερησίως).

Σε βαριά υπερασβεστιαμιά (Ca>14 mg/dl), απαιτείται άμεση αντιμετώπιση, η οποία περιλαμβάνει:

1. Ενυδάτωση, χορηγώντας ισότονο διάλυμα φυσιολογικού ορού (NaCl 0,9%) (200-300 ml/ώρα IV) και τροποποιώντας την δόση, ώστε να διατηρείται μια αποβολή ούρων 100-150 ml/ώρα, απαραίτητη για την νεφρική αποβολή ασβεστίου.
2. Σε πάσχοντες από καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να χορηγηθούν και διουρητικά της αγκύλης, διαφορετικά δεν συνιστώνται.
3. Συγχορήγηση ζολενδρονικού οξέος (4 mg) σε ενδοφλέβια έγχυση, διάρκειας 15-20 λεπτών.
4. Σε ειδικές, πολύ βαριές περιπτώσεις μπορεί να χρειασθεί αιμοδιάλυση.

### Αντενδείξεις

Η χορήγηση βιταμίνης D αντενδείκνυται σε άτομα με υπερασβεστιαμιά, ασβεστιουρία και ενδείξεις υπερβιταμίνωσης D.

### Προφυλάξεις

Η χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης D σε πάσχοντες από σαρκοειδωση, φυματίωση, λεμφώματα Β-κυτταρικής αρχής και σε νεογνά πάσχοντα από υποδόρια νέκρωση του λίπους πρέπει να γίνεται με προσοχή λόγω αύξησης του κινδύνου υπερασβεστιαμίας. Σε πάσχοντες από σαρκοειδωση και φυματίωση υπάρχει αυξημένη μετατροπή της 25(OH)D σε 1,25-(OH)<sub>2</sub>D από τα μακροφάγα κύτταρα του κοκκίωματος. Παρομοίως, σε πάσχοντες από ορισμένα λεμφώματα Β-κυτταρικής αρχής παρουσιάζεται αυξημένη μετατροπή της 25(OH)D σε 1,25-(OH)<sub>2</sub>D από τα νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα. Στα πάσχοντα νεογνά από υποδόρια νέκρωση του

λίπους παρατηρείται εκτεταμένη ενδογενής σύνθεση 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sup>(21)</sup>.

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D μπορεί να καλύψει κλινικά τον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και ως εκ τούτου η χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης D σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να προκαλέσει υπερασβεσταιμία<sup>(218)</sup>. Πριν από την αντιμετώπιση της έλλειψης ή ανεπάρκειας της βιταμίνης D συνιστάται μέτρηση της παραθορμόνης (PTH).

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η βιταμίνη D χορηγείται άφοβα τόσο στην κύηση όσο και στην γαλουχία. Το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης (UL), σύμφωνα με το FNB και την EFSA, στην κύηση και στην γαλουχία είναι 4.000 IU ημερησίως.

### Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)

Το ανώτατο επίπεδο ημερήσιας ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL) είναι το μέγιστο όριο της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης του συγκεκριμένου θρεπτικού συστατικού (από όλες τις πηγές, συμπεριλαμβανομένων των συμπληρωμάτων διατροφής), το οποίο εκτιμάται ότι είναι απίθανο να προκαλέσει κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών στην υγεία των ανθρώπων. Χρησιμοποιεί στο να αποθαρρύνει δυνητικά επικίνδυνες πρακτικές, όπως η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής για αυτοθεραπεία. Ο καθορισμός του UL γίνεται λαμβάνοντας υπόψη μελέτες, στις οποίες χορηγήθηκε το εκάστοτε μικροθρεπτικό συστατικό και στις οποίες είτε παρατηρήθηκαν (lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL)) είτε όχι (no-observed-adverse-effect level

(NOAEL)) ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εν προκειμένω, για τον καθορισμό του UL της βιταμίνης D, τόσο αυτού που καθορίστηκε στην Ευρώπη (EFSA) όσο και αυτού που καθορίστηκε στις ΗΠΑ (FNB), οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ελήφθησαν υπόψη αφορούν στην εμφάνιση ασβεστιουρίας και υπερασβεσταιμίας. Πιο συγκεκριμένα, το FNB, βασιζόμενο σε μελέτη στην οποία η ημερήσια πρόσληψη 5.000 IU βιταμίνης D οδήγησε σε αύξηση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D του πλάσματος μεταξύ 40 - 60 ng/mL και εφαρμόζοντας συντελεστή αβεβαιότητας 20% σε αυτή την τιμή πρόσληψης, καθόρισε ως UL τις 4.000 IU ημερησίως για άτομα 9 ετών και άνω.

Αντίστοιχα, στην EFSA ελήφθησαν ως NOAEL τα επίπεδα 25(OH)D ορού 80 ng/ml και η ημερήσια πρόσληψη 8.000 IU βιταμίνης D. Εφαρμόζοντας ως παράγοντα αβεβαιότητας το 2, καθόρισε ως UL τις 4.000 IU ημερησίως για άτομα άνω των 11 ετών.

Η αναλυτική καταγραφή των UL στον γενικό πληθυσμό, όπως αυτό καθορίστηκε από την EFSA και από το FNB, καταγράφονται στον [Πίνακα 14.17](#).

Σύμφωνα με τις συστάσεις της Endocrine Society, το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης σε άτομα που ανήκουν σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ανεπάρκειας βιταμίνης D είναι υψηλότερο των αντίστοιχων επιπέδων της EFSA και του IOM ([Πίνακας 14.18](#)), καθώς αντιπροσωπεύουν προσλήψεις που δύνανται να χρησιμοποιηθούν θεραπευτικά<sup>(191)</sup>. Τα επίπεδα αυτά πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο υπό ιατρική επίβλεψη.

### Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις της βιταμίνης D με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περι-

#### ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟΝ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

Οργανισμός	Ηλικία	Ανώτατο Επίπεδο Ανεκτής Πρόσληψης
EFSA (European Food Safety Authority)	0-2 ετών	2.000 IU
	3-10 ετών	2.000 IU
	11-17 ετών	4.000 IU
	>18 ετών	4.000 IU
FNB (Food and Nutrition Board)	0-6 μηνών	1.000 IU
	6 μηνών -1 έτους	1.500 IU
	1-3 ετών	2.500 IU
	4-8 ετών	3.000 IU
	9-13 ετών	4.000 IU
	>14 ετών	4.000 IU

Πίνακας 14.17: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Βιταμίνης D σύμφωνα με την EFSA και το FNB.

γράφονται στον **πίνακα 14.19**.

### Βιταμίνη D και Μαγνήσιο

Η αύξηση του μαγνησίου του πλάσματος αυξάνει την έκκριση της PTH<sup>(219)</sup>, η οποία με την σειρά της αυξάνει την σύνθεση της 1,25-(OH)<sub>2</sub>D. Αντίστοιχα, η έλλειψη μαγνησίου προκαλεί μειωμένη έκκριση PTH, μειωμένη συγκέντρωση 1,25-(OH)<sub>2</sub>D πλάσματος και υπασβεσταιμία. Ο μηχανισμός αυτός εξηγεί γιατί οι ασθενείς με υποπαρα-

θυρεοειδισμό μπορεί να είναι ανθεκτικοί στην θεραπεία με βιταμίνη D, εκτός εάν συγχρηνηθεί μαγνήσιο<sup>(220)</sup>.

### Βιταμίνη D και Βιταμίνη A

Πειράματα σε ποντίκια έδειξαν ότι η βιταμίνη A ασκεί ανταγωνιστική δράση επί της δράσης της βιταμίνης D. Η ανταγωνιστική αλληλεπίδραση εντοπίζεται πιθανώς σε κυτταρικό επίπεδο, καθώς τόσο το ρετινύλιο όσο και η 1,25-(OH)<sub>2</sub>D συνδέονται με τον RXR υποδοχέα.

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΕ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D		
Οργανισμός	Ηλικία	Ανώτατο Επίπεδο Ανεκτής Πρόσληψης
Endocrine Society (2011)	0-6 μηνών	2.000 IU
	6 μηνών-1 έτους	2.000 IU
	1-3 ετών	4.000 IU
	4-8 ετών	4.000 IU
	9-13 ετών	4.000 IU
	>14 ετών	10.000 IU

Πίνακας 14.18: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Βιταμίνης D, σύμφωνα με την Endocrine Society (2011).

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
<b>Αναστολείς της πρωτεάσης (ριτοναβίρη, νελφίναβίρη, ινδιναβίρη)</b> <b>Σιμετιδίνη</b>	Αναστολή της υδροξυλίωσης της βιταμίνης D στο ήπαρ με αποτέλεσμα μείωση των επιπέδων της 25 (OH) D πλάσματος.
<b>Αντιεπιληπτικά (φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη)</b>	Αύξηση του καταβολισμού της 25 (OH) D πλάσματος με αποτέλεσμα μείωση των επιπέδων της. Επιπροσθέτως ανταγωνίζονται την δράση της D στην εντερική απορρόφηση του ασβεστίου.
<b>Θειαζιδικά διουρητικά</b>	Αύξηση του κινδύνου υπερασβεσταιμίας λόγω αύξησης της επαναπρόσληψης του ασβεστίου.
<b>Κολεσπιόλη</b> <b>Ορλιστάτη</b> <b>Σουκραλαφάτη</b> <b>Υγρή παραφίνη</b> <b>Χολεστυραμίνη</b>	Μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης D.
<b>Παράγωγα της βιταμίνης D (καλσιποτριόλη)</b>	Κίνδυνος τοξικότητας.
<b>Κετοκοναζόλη</b>	Αναστολή του καταβολισμού της 1,25 (OH) <sub>2</sub> D και αύξηση των επιπέδων της.
<b>Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα</b>	
<b>Ασβέστιο</b>	Ενίσχυση της δράσης του ασβεστίου στην οστεοπόρωση. Αύξηση του κινδύνου υπερασβεσταιμίας.
<b>Olestra (υποκατάστατο λίπους)</b>	Αναστολή της απορρόφησης της βιταμίνης D.

Πίνακας 14.19: Αλληλεπιδράσεις Βιταμίνης D.

## Βιβλιογραφία

1. M.F. Hoosick, Resurrection of vitamin D deficiency and rickets, *J. Clin. Invest.* 116 (2006) 20622072.
2. M.F. Holick, Vitamin D deficiency, *N. Engl. J. Med.* 357 (2007).
3. B. Dawson-Hughes, S.S. Harris, A.H. Lichtenstein, G. Dolnikowski, N.J. Palermo, H. Rasmussen, Dietary fat increases vitamin D-3 absorption, *J. Acad. Nutr. Diet.* 115 (2015) 225-230.
4. B.W. Hollis, C.J. Wagner, M.K. Drezner, N.C. Binkley, Circulating vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D in humans: an important tool to define adequate nutritional vitamin D status, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 103 (2007) 631634.
5. V.F. Logan, A.R. Gray, M.C. Peddie, M.J. Harper, L.A. Houghton, Long-term vitamin D3 supplementation is more effective than vitamin D2 in maintaining serum 25-hydroxyvitamin D status over the winter months, *Br. J. Nutr.* 109 (2013) 10821088.
6. R.P. Heaney, K.M. Davies, T.C. Chen, M.F. Holick, M.J. Barger-Lux, Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol, *Am. J. Clin. Nutr.* 77 (2003) 204210.
7. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet.* 1998 Mar 14;351(9105):805-6.
8. J.W. Pike, M.B. Meyer, Fundamentals of vitamin D hormone regulated gene expression, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 144 (2014) 5 11.
9. A.W. Norman, Mini review: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor, *Endocrinology* 147 (2006) 55425548.
10. C.S. Hii, A. Ferrante, The non-genomic actions of vitamin D, *Nutrients* 8 (2016) 135.
11. A.W. Norman, W.H. Okamura, J.E. Bishop, H.L. Henry, Update on biological actions of 1- $\alpha$ , 25(OH) $_2$ -vitamin D $_3$  (rapid effects and 24R, 25(H) $_2$ -vitamin D $_3$ , *Mol. Cell Endocrinol.* 197(2002) 113.
12. G. Jones, D.E. Prosser, The activating enzymes of vitamin D metabolism (25- and 1 $\alpha$ -hydroxylases), in: D. Feldman, J.W. Pike, J.S. Adams (Eds.), *Vitamin D*, Academic Press, Waltham, MA, 2011, pp. 2342.
13. G. Jones, D.E. Prosser, M. Kaufmann, 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D, *Arch. Biochem. Biophys.* 523 (2012) 918.
14. A.S. Dusso, A.J. Brown, E. Slatopolsky, Vitamin D, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 289 (2005) F8F28.
15. H.F. DeLuca, Overview of general physiologic features and functions of vitamin D, *Am. J. Clin. Nutr.* 80 (2004) 1689s1696s.
16. M. Hewison, Vitamin D and the immune system, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 39 (2010) 365379.
17. P.T. Liu, S. Stenger, L. Huiying, L. Wenzel, B.H. Tan, S.R. Krutzik, et al., Toll-like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response, *Science* 311 (2006) 17701773.
18. F. Baeke, T. Takiishi, H. Korf, C. Gysemans, C. Mathieu, Vitamin D: modulator of the immune system, *Cur. Opin. Pharmacol.* 10 (2010) 482496.
19. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
20. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. FoodData Central 2019.
21. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003;362:1389-400.
22. Mattila PH, Piironen VI, Uusi-Rauva EJ, Koivisto PE. Vitamin D contents in edible mushrooms. *J Agric Food Chem* 1994;42:2449-53.
23. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1710S-6S.
24. C.M. Swanson, C.M. Nielson, S. Shrestha, C.G. Lee, E. Barrett-Connor, I. Jans, et al., Osteoporotic fractures in men (MrOS) study research group, higher 25(OH)D $_2$  is associated with lower 25(OH)D $_3$  and 1,25(OH) $_2$ D $_3$ , *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99 (2014)27362744.
25. B.W. Hollis. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D deficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D, *J. Nutr.* 135 (2005) 317322.
26. A.R. Webb, O. Engelsen, Calculated ultraviolet exposure levels for a healthy vitamin D status, *Photochem. Photobiol.* 82 (2006) 16971703.
27. E.H. Livingston, S. Lee, Percentage of burned body surface area determination in obese and nonobese patients, *J. Surg. Res.* 91(2000) 106\_110.
28. European code against cancer <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/>
29. J. Christopher Gallagher, Vitamin D and Aging *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013 Jun; 42(2): 319–332.
30. C.F. Munns, N. Shaw, M. Kiely, B.L. Specker, T.D. Thacher, K. Ozono, et al., Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101 (2016) 394415.
31. K.M. March, N.N. Chen, C.D. Karakochuk, A.W. Shand, S.M. Innis, P. von Dadelszen, et al., Maternal vitamin D supplementation at 50  $\mu$ g/day protects against low serum 25-hydroxyvitamin D infants at 8 weeks of age, *Am. J. Clin. Nutr.* 102 (2015)402410.
32. B.W. Hollis, C.L. Wagner, C.R. Howard, M. Ebeling, J.R. Shary, P.G. Smith, et al., Maternal versus infant vitamin D supplementation during lactation: a randomized controlled trial, *Pediatrics* 136(4) (2015) 625634.
33. C. Paterson, Vitamin D deficiency: a diagnosis often missed, *Br. J. Hosp. Med.* 72 (2011) 456462.
34. M.F. Holick, E.S. Siris, N. Binkley, M.K. Beard, A. Khan, J.T. Katzer, et al., Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90 (2005) 32153224.
35. Richard Eastell, Clifford J Rosen, Dennis M Black, Angela M Cheung, M Hassan Murad, Dolores Shoback, *Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 104, Issue 5, May 2019, Pages 1595–1622,
36. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007 Aug 25;370(9588):657-66.
37. A. Avenell, J.C. Mak, D. O'Connell, Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in postmenopausal women and older men, *Cochrane Database Syst. Rev.* 4 (2014) CD0000227.
38. Weaver CM et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016 Jan;27(1):367-76.
39. M. Wacker, M.F. Holick, Vitamin D—effects on skeletal and extra skeletal health and the need for supplementation, *Nutrients*5 (2013) 111148.
40. Cranney C, Horsely T, O'Donnell S, Weiler H, Ooi D, Atkinson S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D. Evidence Report/Technology Assessment No. 158 prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02.0021. AHRQ Publication No. 07-E013. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
41. Webb AR, Kline L, Holick MF. Infl-

- ence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>: Exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D<sub>3</sub> synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373-8.]
42. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1075-81.
  43. Pappa HM, Bern E, Kamin D, Grand RJ. Vitamin D status in gastrointestinal and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:176-83.
  44. Malone M. Recommended nutritional supplements for bariatric surgery patients. *Ann Pharmacother* 2008;42:1851-8.
  45. Compher CW, Badellino KO, Boulata JI. Vitamin D and the bariatric surgical patient: a review. *Obes Surg* 2008;18:220-4.
  46. Davis CD. Vitamin D and cancer: current dilemmas and future research needs. *Am J Clin Nutr* 2008;88:565S-9S
  47. Davis CD, Hartmuller V, Freedman M, Hartge P, Picciano MF, Swanson CA, Milner JA. Vitamin D and cancer: current dilemmas and future needs. *Nutr Rev* 2007;65:S71-S74.
  48. E.T. Jacobs, L.N. Kohler, A.G. Kunihiro, P.W. Jurutka, Vitamin D and colorectal, breast, and prostate cancers: a review of the epidemiological evidence, *J. Cancer* 7 (2016) 232240.
  49. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al., on behalf of the VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019;380:33-44.
  50. S.L. McDonnell, C. Baggerly, C.B. French, L.L. Baggerly, C.F. Garland, E.D. Gorham, et al., Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations > 40 ng/ml are associated with >65% lower cancer risk: Pooled Analysis of Randomized Trial and Prospective Cohort Study, *PLoS One* 11 (2016) e0152441
  51. Stolzenberg-Solomon RZ, Vieth R, Azad A, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, et al. A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers. *Cancer Res* 2006;66:10213-9.
  52. Davis CD, Dwyer JT. The 'sunshine vitamin': benefits beyond bone? *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1563-5.
  53. M. Rita I. Young, Ying Xiong Influence of vitamin D on cancer risk and treatment: Why the variability? *Trends Cancer Res.* 2018; 13: 43–53.
  54. Wu S, et al. Splice variants of the CYP27b1 gene and the regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> production. *Endocrinology.* 2007;148(7):3410–8.
  55. van Etten E, et al. Regulation of vitamin D homeostasis: implications for the immune system. *Nutr Rev.* 2008;66(10 Suppl 2):S125–34.
  56. Lemire JM, et al. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest.* 1984;74(2):657–61.
  57. Chen S, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007;179(3):1634–47.
  58. Bhalla AK, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits antigen-induced T cell activation. *J Immunol.* 1984;133(4):1748–54.
  59. Mattner F, et al. Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Eur J Immunol.* 2000;30(2):498–508
  60. Boonstra A, et al. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol.* 2001;167(9):4974–80.
  61. Tang J, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol.* 2009;182(8):4624–32
  62. Daniel C, et al. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;324(1):23–33.
  63. Gregori S, et al. Regulatory T cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol.* 2001;167(4):1945–53.
  64. Barrat FJ, et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med.* 2002;195(5):603–16.
  65. Gorman S, et al. Topically applied 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> enhances the suppressive activity of CD4+CD25+ cells in the draining lymph nodes. *J Immunol.* 2007;179(9):6273–83.
  66. Penna G, et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4+Foxp3+ regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Blood.* 2005;106(10):3490–7.
  67. Almerighi C, et al. 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *Cytokine.* 2009;45(3):190–7
  68. Piemonti L, et al. Vitamin D<sub>3</sub> affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* 2000;164(9):4443–51.
  69. Griffin MD, et al. Dendritic cell modulation by 1alpha,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogs: a vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(12):6800–5.
  70. Szeles L, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is an autonomous regulator of the transcriptional changes leading to a tolerogenic dendritic cell phenotype. *J Immunol.* 2009;182(4):2074–83.
  71. Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. *Cell Immunol.* 2005;233(2):115–24
  72. Fronczak CM, et al. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care.* 2003;26(12):3237–42.
  73. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(5):532–7.
  74. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain.* 2009;132(Pt 5):1146–60.
  75. Smolders J, et al. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14(9):1220–4.
  76. Craig SM, et al. Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(2):275–81.
  77. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA., Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009;169(4):384–90.
  78. Laaksi I, et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(3):714–7.
  79. M.E. Hejazi, F. Modarresi-Ghazani, T. Entezari-Maleki, A review of vitamin D effects on common respiratory diseases: asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and tuberculosis, *J. Res. Pharm. Pract.* 5 (2016) 715.
  80. Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N., Berger F., Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol. Metab.* 2002;13:100–105.
  81. Balden R., Selvamani A., Sohrabji



- F. Vitamin D deficiency exacerbates experimental stroke injury and dysregulates ischemia-induced inflammation in adult rats. *Endocrinology*. 2012;153:2420–2435.
82. Eyles D.W., Smith S., Kinobe R., Hewison M., McGrath J.J. Distribution of the vitamin D receptor and 1  $\alpha$ -hydroxylase in human brain. *J. Chem. Neuroanat.* 2005;29:21–30. doi: 10.1016/j.jchemneu.2004.08.006
  83. Cui X., Pelekanos M., Liu P.Y., Burne T.H., McGrath J.J., Eyles D.W. The vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantia nigra and its ontogenesis in rat midbrain. *Neuroscience*. 2013;23:677–687.
  84. Cui X., Pelekanos M., Burne T.H., McGrath J.J., Eyles D.W. Maternal vitamin D deficiency alters the expression of genes involved in dopamine specification in the developing rat mesencephalon. *Neurosci. Lett.* 2010;486:220–223.
  85. Kesby J.P., Cui X., O'Loan J., McGrath J.J., Burne T.H., Eyles D.W. Developmental vitamin D deficiency alters dopamine-mediated behaviors and dopamine transporter function in adult female rats. *Psychopharmacology*. 2010;208:159–168.
  86. Multiple sclerosis and vitamin D: an update. VanAmerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH *Eur J Clin Nutr.* 2004 Aug; 58(8):1095-109.
  87. Ascherio A., Munger K.L., Simon K.C. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010;9:599–612.
  88. Simpson S.L., Jr., Taylor B., Blizzard L. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in MS. *Ann. Neurol.* 2010;68:193–203.
  89. Ruina T.F., Hop W.C., de Rijke Y.B., Buljevac D., Hintzen R.Q. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;79:261–266.
  90. Munger L., Levin L.I., Hollis B.W., Howards N.S., Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006;296:2832–2838.
  91. Mowry E., Krupp L., Milazzo M. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset MS. *Ann. Neurol.* 2010;67:618–624. doi: 10.1002/ana.21972.
  92. Simpson S., Jr., Blizzard L., Otahal P., van der Mei I., Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: A meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2011;82:1132–1141.
  93. Munger K.L., Zhang S.M., O'Reilly E., Hernan Olek M.J., Willett W.C., Ascherio A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62:60–65
  94. Mazdeh M., Seifirad S., Kazemi N., Seifrabie M.A., Dehghan A., Abbasi H. Comparison of vitamin D3 serum levels in new diagnosed patients with multiple sclerosis versus their healthy relatives. *Acta Med. Iran.* 2013;51:289–292.
  95. Ramagopalan S.V., Dymment D.A., Cader M.Z., Morrison K.M., Disanto G., Morahan J.M., Berlanga-Taylor A.J., Handel A., de Luca G.C., Sadovnick A.D., et al. Rare variants in the CYP27B1 gene are associated with multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2011;70:881–886.]
  96. 69. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Wellcome Trust Case Control Consortium. Sawcer S., Hellenthal G., Pirinen M., Spencer C.C., Patsopoulos N.A., Moutsianas L., Dilthey A., Su Z., et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011;476:214–219.
  97. Fukazawa T., Yabe I., Kikuchi S., Sasaki H., Hamada T., Miyasaka K., Tashiro K. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with multiple sclerosis in Japanese. *J. Neurol. Sci.* 1999;166:47–52.
  98. Niino M., Fukazawa T., Yabe I., Kikuchi S., Sasaki H., Tashiro K. Vitamin D receptor gene polymorphism in multiple sclerosis and the association with HLA class II alleles. *J. Neurol. Sci.* 2000;177:65–71.
  99. Partridge J.M., Weatherby S.J., Woolmore J.A., Highland D.J., Fryer A.A., Mann C.L., Boggild M.D., Olliver W.E., Strange R.C., Hawkins C.P. Susceptibility and outcome in MS: Associations with polymorphisms in pigmentation-related genes. *Neurology*. 2004;62:2323–2325.
  100. Steckley J.L., Dymment D.A., Sadovnick A.D., Risch N., Hayes C., Ebers G.C. Genetic analysis of vitamin D related genes in Canadian multiple sclerosis patients. *Neurology*. 2000;54:729–732.
  101. Agliardi C., Guerini F.R., Saresella M., Caputo D., Leone M.A., Zanzottera M., Bolognesi E., Marventano I., Barizzone N., Fasano M.E., et al. Vitamin D receptor (VDR) gene SNPs influence VDR expression and modulate protection from multiple sclerosis in HLA-DRB1\*15-positive individuals. *Brain Behav. Immun.* 2011;25:1460–1467.
  102. The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis. Goodin DS *PLoS One.* 2009; 4(2):e4565.
  103. Holmoy T. Vitamin D status modulates the immune response to Epstein Barr virus: Synergistic effect of risk factors in multiple sclerosis. *Med. Hypotheses*. 2008;70:66–69.
  104. Hayes C.E., Acheson E.D. A unifying multiple sclerosis etiology linking virus infection, sunlight, and vitamin D, through viral interleukin-10. *Med. Hypotheses*. 2008;71:85–90.
  105. Grant W.B. Hypothesis-ultraviolet-B irradiance and vitamin D reduce the risk of viral infections and thus their sequelae, including autoimmune diseases and some cancers. *Photochem. Photobiol.* 2008;84:356–365.
  106. Van der Mei I.A., Ponsonby A.L., Dwyer T., Blizzard L., Taylor B.V., Kilpatrick T., Butzkueven H., McMichael A.J. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J. Neurol.* 2007;254:581–590
  107. Smolders J., Menheere P., Kessels A., Damoiseaux J., Hupperts R. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2008;14:1220–1224.
  108. Rosen C.J. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:248–254.
  109. Pierrot-Deseilligny C., Souberbielle J.C. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2017;14:35–45.
  110. Wagner C.L., Hollis B.W., Kotsa K., Fakhoury H., Karras S.N. Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy, neonatal and postnatal complications. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017;18:307–322.
  111. Pierrot-Deseilligny C., Rivaud-Péchoux S., Clerson P., de Paz R., Souberbielle J.C. Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2012;5:187–198.
  112. Pierrot-Deseilligny C., Souberbielle J.C. Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2013;6:81–116.
  113. Llewellyn D.J., Langa K.M., Lang I.A. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2009;22:188–195. doi: 10.1177/0891988708327888.
  114. Buell J.S., Scott T.M., Dawson-Hughes B., Dallal G.E., Rosenberg I.H., Folstein M.F., Tucker K.L. Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009;64:888–895. doi: 10.1093/gerona/glp032.
  115. Lee S.J., Lee H.K., Kweon Y.S., Lee C.T., Lee K.U. The impact of executive function on emotion recognition and emotion experience in patients with schizophrenia. *Psychiatry Investig.* 2009;6:156–162. doi: 10.4306/

- pi.2009.6.3.156.
116. Balion C., Griffith L.E., Striffler L., Henderson M., Patterson C., Heckman G., Llewellyn D.J., Raina P. Vitamin D, cognition, and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2012;79:1397–1405
  117. Peterson A., Mattek N., Clemons A., Bowman G.L., Buracchio T., Kaye J., Quinn J. Serum vitamin D concentrations are associated with falling and cognitive function in older adults. *J. Nutr. Health Aging*. 2012;16:898–901.
  118. Llewellyn D.J., Langa K.M., Lang I.A. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2009;22:188–195
  119. Llewellyn D.J., Lang I.A., Langa K.M., Muniz-Terrera G., Phillips C.L., Cherubini A., Ferrucci L., Melzer D. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch. Intern. Med.* 2010;170:1135–1141.
  120. Brown J., Bianco J.I., McGrath J.J., Eyles D.W. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci. Lett.* 2003;343:139–143. doi: 10.1016/S0304-3940(03)00303-3.
  121. Veenstra T.D., Fahnstock M., Kumar R. An AP-1 site in the nerve growth factor promoter is essential for 1, 25-dihydroxyvitamin D3-mediated nerve growth factor expression in osteoblasts. *Biochemistry*. 1998;37:5988–5994.
  122. Durk M.R., Han K., Chow E.C.Y., Ahrens R., Henderson J.T., Fraser P.E., Pang K.S. 1a, 25-Dihydroxyvitamin D3 reduces cerebral amyloid- $\beta$  accumulation and improves cognition in mouse models of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2014;34:7091–7101.
  123. Ito S., Ohtsuki S., Nezu Y., Koitabashi Y., Murata S., Terasaki T. 1a, 25-Dihydroxyvitamin D3 enhances cerebral clearance of human amyloid- $\beta$  peptide (1–40) from mouse brain across the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS*.
  124. Baeke F., Takiishi T., Korf H., Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010;10:482–496.
  125. Krishnan A.V., Feldman D. Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol: Implications for prostate cancer chemoprevention and treatment. *Endocr. Relat. Cancer*. 2010;17:R19–R38.
  126. Brewer L.D., Thibault V., Chen K.C., Langub M.C., Landfield P.W., Porter N.M. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with down-regulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J. Neurosci.* 2001;21:98–108.
  127. Annweiler C., Beauchet O. Vitamin D-mentia: Randomized clinical trials should be the next step. *Neuroepidemiology*. 2011;37:249–258
  128. Annweiler C., Dursun E., Féron F., Gezen-Ak D., Kalueff A.V., Littlejohns T., Llewellyn D.J., Millet P., Scott T., Tucker K.L., et al. Vitamin D and cognition in older adults: Updated international recommendations. *J. Intern. Med.* 2015;277:45–57.
  129. Annweiler C., Rolland Y., Schott A.M., Blain H., Vellas B., Herrmann F.R., Beauchet O. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of Alzheimer's disease: A 7-year follow-up. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2012;67:1205–1211.
  130. Annweiler F., Herrmann R., Fantino B., Brugg B., Beauchet O. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: A pre-post pilot study. *Cogn. Behav. Neurol.* 2012;25:121–127.
  131. Przybelski R., Agrawal S., Krueger D., Engelke J.A., Walbrun F., Binkley N. Rapid correction of low vitamin status in nursing home residents. *Osteoporos. Int.* 2008;19:1621–1628
  132. Annweiler C., Montero-Odasso M., Llewellyn D.J., Richard-Devantoy S., Duque G., Beauchet O. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J. Alzheimers Dis.* 2013;37:147–171.
  133. Stein M.S., Scherer S.C., Ladd K.S., Harrison L.C. A randomized controlled trial of high-dose vitamin D2 followed by intranasal insulin in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2011;26:477–484.
  134. Annweiler C., Beauchet O. Vitamin D and cognition: Recommendations for future trials. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2013;61:1049–1050. doi: 10.1111/jgs.12287.
  135. Naveilhan P., Neveu I., Wion D., Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neuroreport*. 1996;7:2171–2175.
  136. Musiol I.M., Feldman D. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induction of nerve growth factor in L929 mouse fibroblasts: Effect of vitamin D receptor regulation and potency of vitamin D3 analogs. *Endocrinology*. 1997;138:12–18.
  137. Neveu I., Naveilhan P., Baudet C., Brachet P., Metsis M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates NT-3, NT-4 but not BDNF mRNA in astrocytes.
  138. Larsson S.C., Singleton A.B., Nalls M.A., Richards J.B., International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC) No clear support for a role for vitamin D in Parkinson's disease: A Mendelian randomization study. *Mov. Disord.* 2017;32:1249–1252.
  139. Sato Y., Honda Y., Iwamoto J., Kanoko T., Satoh K. Abnormal bone and calcium metabolism in immobilized Parkinson's disease patients. *Mov. Disord.* 2005;20:1598–1603.
  140. Topal K., Paker N., Bugdayci D., Ozer F., Tekdos D. Bone mineral density and vitamin D status with idiopathic Parkinson's Disease. *Osteoporos. Int.* 2010;21:S141–S142.
  141. Sato Y., Kikuyama M., Oizumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson's disease. *Neurology*. 1997;49:1273–1278. doi: 10.1212/WNL.49.5.1273.
  142. Abou-Raya S., Helmii M., Abou-Raya A. Bone and mineral metabolism in older adults with Parkinson's disease. *Age Ageing*. 2009;38:675–680.
  143. Evatt M.L., DeLong M.R., Kumari M., Auinger P., McDermott M.P., Tangpricha V., Parkinson Study Group DATATOP Investigators High prevalence of hypovitaminosis D status in patients with early Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2011;68:314–319.
  144. Senel K., Alp F., Baykal T., Melikoglu M., Erdal A., Ugur M. Preliminary study: Is there a role of vitamin D in Parkinson disease? *Osteoporos. Int.* 2011;22:S167.
  145. Van den Bos F., Speelman A.D., van Nimwegen M., van der Schouw Y.T., Backx F.J., Bloem B.R., Munneke M., Verhaar H.J. Bone mineral density and vitamin D status in Parkinson's disease patients. *J. Neurol.* 2013;260:754–760
  146. Rimmelzwaan L.M., van Schoor N.M., Lips P., Berendse H.W., Eekhoff E.M. Systematic Review of the Relationship between Vitamin D and Parkinson's Disease. *J. Parkinsons Dis.* 2016;6:29–37.
  147. Ding H., Dhima K., Lockhart K.C., Locascio J.J., Hoising A.N., Duong K., Trisini-Lipsanopoulos A., Hayes M.T., Sohur U.S., Wills A.M., et al. Unrecognized vitamin D3 deficiency is common in Parkinson disease: Harvard Biomarker Study. *Neurology*. 2013;81:1531–1537
  148. Peterson A.L., Mancini M., Horak F.B. The relationship between balance control and vitamin D in Parkinson's disease—a pilot study. *Mov. Disord.* 2013;28:1133–1137.
  149. Suzuki M., Yoshioka M., Hashimoto M., Murakami M., Noya M., Takahashi D., Urashima M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;97:1004–1013.
  150. Doherty TM, Tang W, Dascalos S, et al. Ethnic origin and serum levels of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 are inde-

- pendent predictors of coronary calcium mass measured by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 1997;96(5):1477–1481.
151. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation*. 1997;96(6):1755–1760.
  152. Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*. 2010;106(7):963–968
  153. Arnson Y, Itzhaky D, Mosseri M, et al. Vitamin D inflammatory cytokines and coronary events: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* (Published online January 12, 2013).
  154. Grundmann M, Haidar M, Placzko S, et al. Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;303(9):29.
  155. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galitto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006;29(3):722–724.
  156. Tamez H, Kalim S, Thadhani RI. Does vitamin D modulate blood pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(2):204–209.
  157. Muscogiuri G., Altieri B., de Angelis C., Palomba S., Pivonello R., Colao A., Orio F. Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2017;18:273–283.
  158. Lerchbaum E., Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 2014;26:145–150.
  159. Irani M., Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: A systematic review. *Fertil. Steril*. 2014;102:460–468. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.046.
  160. Moslehi N., Mirmiran P., Tehrani F.R., Azizi F. Current evidence on associations of nutritional factors with ovarian reserve and timing of menopause: A systematic review. *Adv. Nutr*. 2017;8:597–612.
  161. Skowrońska P., Pastuszek E., Kuczyński W., Jaszczół M., Kuć P., Jakiel G., Woławek-Potocka I., Łukaszuk K. The role of vitamin D in reproductive dysfunction in women—A systematic review. *Ann. Agric. Environ. Med*. 2016;23:671–676. doi: 10.5604/12321966.1226865.
  162. Trummer C., Pilz S., Schwetz V., Obermayer-Pietsch B., Lerchbaum E. Vitamin D, PCOS and androgens in men: A systematic review. *Endocr. Connect*. 2018;7:R95–R113. doi: 10.1530/EC-18-0009.
  163. Chu J., Gallos I., Tobias A., Tan B., Eapen A., Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod*. 2018;33:65–80
  164. Mumford S.L., Garbose R.A., Kim K., Kissell K., Kuhr D.L., Omosigho U.R., Perkins N.J., Galai N., Silver R.M., Sjaarda L.A., et al. Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: A prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 doi: 10.1016/S2213-8587(18)30153-0.
  165. Hewison M. The earlier the better: Preconception vitamin D and protection against pregnancy loss. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 doi: 10.1016/S2213-8587(18)30178-5.
  166. Zhao J., Huang X., Xu B., Yan Y., Zhang Q., Li Y. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2018;16:13. doi: 10.1186/s12958-018-0324-3.
  167. Lv S.S., Wang J.Y., Wang X.Q., Wang Y., Xu Y. Serum vitamin D status and in vitro fertilization outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2016;293:1339–1345. doi: 10.1007/s00404-016-4058-1.
  168. Blomberg Jensen M. Vitamin D and male reproduction. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2014;10:175–186. doi: 10.1038/nrendo.2013.262.
  169. Lorenzen M., Boisen I.M., Mortensen L.J., Lanske B., Juul A., Blomberg Jensen M. Reproductive endocrinology of vitamin D. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2017;453:103–112. doi: 10.1016/j.mce.2017.03.023.
  170. Boisen I.M., Bøllehuus Hansen L., Mortensen L.J., Lanske B., Juul A., Blomberg Jensen M. Possible influence of vitamin D on male reproduction. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2017;173:215–222. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.023.
  171. Blomberg Jensen M., Lawaetz J.G., Petersen J.H., Juul A., Jørgensen N. Effects of vitamin D supplementation on semen quality, reproductive hormones, and live birth rate: A randomized clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2018;103:870–881. doi: 10.1210/je.2017-01656.
  172. Lerchbaum E., Pilz S., Trummer C., Schwetz V., Pachernegg O., Heijboer A.C., Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and testosterone in healthy men: A randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2017;102:4292–4302.
  173. Stefan Pilz, Armin Zittermann, Rima Obeid, Andreas Hahn, Pawel Pludowski, Christian Trummer, Elisabeth Lerchbaum, Faustino R. Pérez-López, Spyridon N. Karras, and Winfried März: The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data, *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Oct; 15(10): 2241.
  174. Hollis B.W., Wagner C.L. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Res*. 2017;5:17030.
  175. Dror DK. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and post-natal outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23(6):422–42646.
  176. Morris GS, Zhou Q, Hegsted M, Keenan MJ. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27(6):1245–1250.
  177. Kim BG, Chang SK, Kim SM, Hwang JS, Jung JW. Dilated cardiomyopathy in a 2-month-old infant: a severe form of hypocalcemia with vitamin d deficient rickets. *Korean Circ J*. 2010;40(4):201–203.
  178. Jansson T, Powell TL. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clin Sci*. 2007;113(1):1–13.
  179. Hossein-nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(6):567–579.
  180. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig*. 2004;11(5):263–271
  181. Ma R, Gu Y, Zhao S, Sun J, Groome LJ, Wang Y. Expressions of vitamin D metabolic components VDBP, CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1, and VDR in placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(7):E928–E935.
  182. Karlic H, Varga F. Impact of vitamin D metabolism on clinical epigenetics. *Clin Epigenetics*. 2011;2(1):55–61.
  183. Martin R, Harvey NC, Crozier SR, et al. Placental calcium transporter (PMCA3) gene expression predicts intrauterine bone mineral accrual. *Bone*. 2007;40(5):1203–1208.
  184. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses*. 2010;74(1):71–75.
  185. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ 2003 Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 77:204–210.
  186. Moyad MA. Vitamin D: a rapid review: dosage of vitamin D needed to achieve 35 to 40 ng/ml (90–100 nmol/L). [www.medscape.com](http://www.medscape.com). Accessed August 4, 2010.

187. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, Cox JE 2008 Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2716–2721
188. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, Maalouf J, Salamoun M, Khalife H, Choucair M, Arabi A, Vieth R 2006 Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: 1928 Holick et al. Guidelines on Vitamin D Deficiency *J Clin Endocrinol Metab*, July 2011, 96(7):1911–1930
189. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA 2008 Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared to 2000–2004. *Am J Clin Nutr* 88:1519–1527
190. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF 2000 Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 72:690–693
191. M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari, C.M. Gordon, D.A. Hanley, R.P. Heaney, et al., Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96 (2011) 1911–1930.
192. J.N. Hathcock, A. Shao, R. Vieth, R.P. Heaney, Risk assessment for vitamin D, *Am. J. Clin. Nutr.* 85 (2007) 618.
193. K.P. Schlingmann, M. Kaufmann, S. Weber, A. Irwin, C. Goos, U. John, et al., Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia, *N. Engl. J. Med.* 365 (2011) 4104–21.
194. Ganji V, Zhang X, Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and prevalence estimates of hypovitaminosis D in the U.S. population based on assay-adjusted data. *J Nutr.* 2012;142(3):498–507
195. Greene-Finestone LS, Berger C, de Groh M, et al. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int.* 2011;22(5):1389–1399.
196. Gonzalez-Gross M, Valtuena J, Breidenassel C, et al. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr.* 2012;107(5):755–764.
197. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):671–680
198. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3152–3157.
199. Singh RJ, Taylor RL, Reddy GS, Grebe SK. C-3 epimers can account for a significant proportion of total circulating 25-hydroxyvitamin D in infants, complicating accurate measurement and interpretation of vitamin D status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):3055–3061.
200. Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clin Endocrinol.* 2012;77(1):26–35.
201. Cristina Palacios and Lilliana Gonzalez. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 October; 144PA: 138–145.
202. Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: a randomized clinical trial. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173:317–22.
203. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;383:146–55.
204. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2017 Dec 26;318(24):2466–2482
205. Bouillon, R. *Endocrinology: Adult and Pediatric* (eds Jameson, J. L. & De Groot, L. J.) 1018–1037.e7 (Elsevier, 2016).
206. Θεραπευτικές οδηγίες χορήγησης της βιταμίνης D στον Ελληνικό πληθυσμό. Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρία 2019, σελ.95 “ Εξωσκελετικές δράσεις της βιταμίνης D” Καλλιόπη Κώτσα.
207. Θεραπευτικές οδηγίες χορήγησης της βιταμίνης D στον Ελληνικό πληθυσμό. Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρία 2019, σελ.101 “ Εξωσκελετικές δράσεις της βιταμίνης D” Καλλιόπη Κώτσα.
208. Cheng Q, Boucher BJ, Leung PS. Modulation of hypovitaminosis D-induced islet dysfunction and insulin resistance through direct suppression of the pancreatic isletrenin - angiotensin system in mice. *Diabetologia* 2013; 56(3):553–562.
209. Tepper S, Shahar DR, Geva D, et al. Differences in homeostatic model assessment (HOMA) values and insulin levels after vitamin D supplementation in healthy men: a double-blind randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(6):633–637.
210. Krul-Poel YH, Ter Wee M, Lips P, et al. Management of Endocrine Disease: The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(1):R1–R14.
211. Boucher BJ. Inadequate Vitamin D status: Does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'? *Br J Nutr.* 1998; 79(4):315–327.
212. Van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: the odd couple. *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24(11):561–568.
213. Zepitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008;93(6):512–517
214. Lamichhane AP, Crandell JL, Jaacks LM, et al. Longitudinal associations of nutritional factors with glycated hemoglobin in youth with type 1 diabetes: the SEARCH Nutrition Ancillary Study. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(6):1278–1285.
215. Tjellesen L, Hummer L, Christiansen C, Rodbro P. Serum concentration of vitamin-d metabolites during treatment with vitamin-D2 and vitamin-D3 in normal premenopausal women. *Bone Miner* 1986;1:407–13.
216. R Vieth, P C Chan, G D MacFarlane. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr.* 2001 Feb;73(2):288–94.
217. Celia Rodd, Paul Goodyer. Hypercalcemia of the newborn: etiology, evaluation, and management. *Pediatric Nephrology* volume 13, pages 542–547 (1999).
218. K R Johnson, J Jobber, B J Stonawski. Prophylactic vitamin D in the elderly *Age Ageing.* 1980 May;9(2):121–7.
219. Rude RK, Bethune JE, Singer FR. Renal tubular maximum for magnesium in normal, hyperparathyroid and hypoparathyroid man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51:1425–1431.
220. Fatemi S, Ryzen E, Flores J, Endres DB, Rude RK. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:1067–1072.



## 15. Βιταμίνη E

### Εισαγωγή

Η βιταμίνη E ανακαλύφθηκε το 1922 από τους Evans και Bishop, οι οποίοι παρατήρησαν την μείωση της αναπαραγωγικής ικανότητας επίμυων, που σιτίζονταν με τροφή ελεύθερης λίπους, πρωτεϊνών, υδατανθράκων και μετάλλων. Η προσθήκη φυτικών τροφών στο διαιτολόγιο των επίμυων συνοδεύτηκε από αποκατάσταση της αναπαραγωγικής ικανότητας και απεδόθη σε έναν καινοφανή διατροφικό παράγοντα που ονομάστηκε βιταμίνη E.

Σήμερα, ο όρος «βιταμίνη E» χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια ομάδα χημικά συγγενών λιποδιαλυτών τοκοχρωμανολών, η οποία περιλαμβάνει οκτώ φυσικώς απαντώμενα απαραίτητα διατροφικά συστατικά (τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες) με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση <sup>(1)</sup>.

Οι τοκοφερόλες και οι τοκοτριενόλες συντίθενται από ανώτερα φυτά και κυανοβακτήρια και η βασική δομική μονάδα τους περιλαμβάνει ένα σύστημα χρωμανικού δακτυλίου με μία ισοπρενοειδή πλευρική αλυσίδα δεκαέξι ατόμων άνθρακα. Οι τοκοτριενόλες διαφέρουν από τις αντίστοιχες τοκοφερόλες στην ύπαρξη κορεσμένου δεσμού στην πλευρική αλυσίδα. Αναλόγως του αριθμού και της θέσης της μεθυλομάδας στον χρωμανικό δακτύλιο, διακρίνουμε τέσσερις επιμέρους βιταμερή: α-, β-, γ- και δ-τοκοτριενόλες και τοκοφερόλες, αντίστοιχα **(Εικόνα 15.1)**.

Για κάθε τοκοφερόλη υπάρχουν οκτώ στερεοϊσομερή (RRR, RSR, RRS, RSS, SRR, SSR, SRS, SSS), ενώ για κάθε τοκοτριενόλη μόνο δύο (R- ή S-). Οι τοκοφερόλες που απαντώνται στην φύση είναι τα RRR-στερεοϊσομερή, ενώ οι συνθετικές αποτελούνται από ένα ισομοριακό μίγμα και των οκτώ στερεοϊσομερών, ονομαζόμενο all rac (ρακεμικό) μίγμα.

Η πλέον δραστική βιολογικά μορφή είναι η α-τοκοφερόλη, ακολουθούμενη από την β-, γ- και δ-τοκοφερόλη. Αυτό συμβαίνει, γιατί η δραστικότητα των τοκοφερολών εξαρτάται από τον αριθμό των μεθυλομάδων στον χρωμανικό δακτύλιο. Η α-τοκοφερόλη διαθέτει τον μεγαλύτερο αριθμό μεθυλομάδων (τρεις), αποτελώντας έτσι την ισχυρότερη βιολογικά δραστική μορφή **(Εικόνα 15.2)**. Η β-, η γ- και η δ-τοκοφερόλη έχουν περίπου το 45%, 13% και 0,4% της ενεργότητας της α μορφής, αντίστοιχως.

Η α-τοκοφερόλη διακρίνεται σε φυσική και συνθετική. Η α-τοκοφερόλη που ανευρίσκεται στην φύση αποτελεί το RRR-στερεοϊσομερές και παραδοσιακά αναφέρεται ως d-α-τοκοφερόλη. Η χημικά συντιθέμενη μορφή απο-

τελεί ένα ισομοριακό μίγμα και των οκτώ στερεοϊσομερών (RRR, RSR, RRS, RSS, SRR, SSR, SRS, SSS), που ονομάζεται all-rac-α-τοκοφερόλη (all-rac-α-tocopherol) και παραδοσιακά αναφέρεται ως dl-α-τοκοφερόλη. Η dl-α-τοκοφερόλη παρουσιάζει μειωμένη βιολογική δραστικότητα (ανά mg), εν συγκρίσει με την αντίστοιχη της d-α-τοκοφερόλης, κάτι που εξηγείται από τον ηπατικό μεταβολισμό των τοκοφερολών.

Συγκεκριμένα, ενώ όλα τα επιμέρους στερεοϊσομερή παρουσιάζουν in vitro ισόποση αντιοξειδωτική δράση, στον ανθρώπινο οργανισμό βιολογική δράση εμφανίζουν μόνο οι 2R-στερεοϊσομερείς μορφές (RSR-, RRS-, RSS). Η διαφορά μεταξύ in vitro & in vivo βιολογικής δράσης των στερεοϊσομερών μορφών της dl-α-τοκοφερόλης οφείλεται στην επιλεκτική δέσμευση των 2R-στερεοϊσομερών μορφών (RSR-, RRS-, RSS) από την πρωτεΐνη μεταφοράς της α-τοκοφερόλης στο ήπαρ (α-tocopherol transfer protein/α-TTP). Η δέσμευση από την α-TTP είναι προαπαιτούμενο για την είσοδο στην συστηματική κυκλοφορία και την βιολογική δράση. Το γεγονός αυτό εξηγεί γιατί η dl-α-τοκοφερόλη παρουσιάζει μειωμένη βιολογική δραστικότητα ανά mg, εν συγκρίσει με την αντίστοιχη της d-α-τοκοφερόλης.

Εκτός των 2R-στερεοϊσομερών μορφών της dl-α-τοκοφερόλης, η α-TTP δεσμεύει επιλεκτικά και την RRR-α-τοκοφερόλη (d-α-τοκοφερόλη) <sup>(1-5)</sup>. Ως εκ τούτου, η RRR-α-τοκοφερόλη (d-α-τοκοφερόλη) και οι 2R-στερεοϊσομερείς μορφές της dl-α-τοκοφερόλης αποτελούν τις μορφές εκείνες, οι οποίες εμφανίζουν την κύρια βιολογική δραστικότητα στον ανθρώπινο οργανισμό <sup>(1-5)</sup>.

Η μειωμένη βιολογική δραστικότητα της dl-α-τοκοφερόλης σε σύγκριση με την d-α-τοκοφερόλη αποτυπώνεται με τον τύπο <sup>(14)</sup>:

$$\text{dl-}\alpha\text{-τοκοφερόλη} = 0.67 \times \text{d-}\alpha\text{-τοκοφερόλη}$$

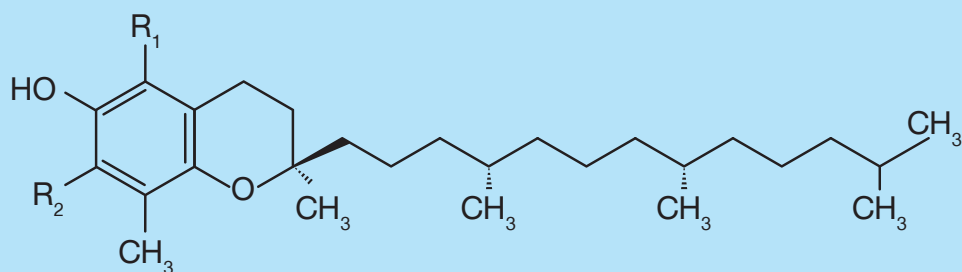
Από τις ακόρεστες μορφές της βιταμίνης E (α-, β-, γ- και δ-τοκοτριενόλες) μόνο η α μορφή παρουσιάζει σημαντική βιολογική ενεργότητα (αντιστοιχεί στο 13% της α-τοκοφερόλης). Η ενεργότητα των β-, γ- και δ-τοκοτριενολών παραμένει άγνωστη. Ως γενικό συμπέρασμα προκύπτει ότι οι τοκοφερόλες έχουν μεγαλύτερη ενεργότητα από τις αντίστοιχες τοκοτριενόλες.

## Μεταβολισμός Βιταμίνης E

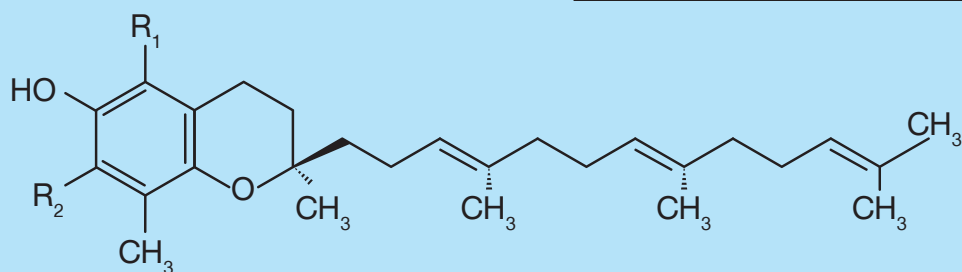
### Απορρόφηση Βιταμίνης E

Η βιταμίνη E (στο σύνολο των επιμέρους ενώσεών της), ως λιποδιαλυτή βιταμίνη, ακολουθεί την εντερική απορρόφηση, τον ηπατικό μεταβολισμό και τις διαδικασίες κνταρικής πρόσληψης των αντίστοιχων λιπόφιλων μο-

## ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΒΙΤΑΜΕΡΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Ε



RRR (2R, 4'R, 8'R)-Τοκοφερόλες



R (2R)-Τοκοτριενόλες

Βιταμερή

	α	β	γ	δ
R <sub>1</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
R <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H

**Εικόνα 15.1: Χημική δομή των βιταμερών της Βιταμίνης Ε.** Η βιταμίνη Ε αποτελεί γενικό όρο που περιλαμβάνει 8 συγγενή ενεργά μόρια: 4 τοκοφερόλες και 4 τοκοτριενόλες. Και οι οκτώ μορφές της βιταμίνης Ε που ανευρίσκονται στη φύση (βιταμερή βιταμίνης Ε), αποτελούνται από έναν αρωματικό δακτύλιο (χρωμανικός δακτύλιος), που περιέχει μια υδροξυλομάδα, και από μια πλευρική αλυσίδα 16 ατόμων άνθρακα. Οι τοκοτριενόλες διαφέρουν από τις αντίστοιχες τοκοφερόλες στην ύπαρξη κορεσμένου δεσμού στην πλευρική αλυσίδα. Αναλόγως του αριθμού και της θέσης της μεθυλομάδας στον χρωμανικό δακτύλιο διακρίνουμε 4 επιμέρους βιταμερή: α-, β-, γ- και δ- τοκοτριενόλες και τοκοφερόλες αντίστοιχα.

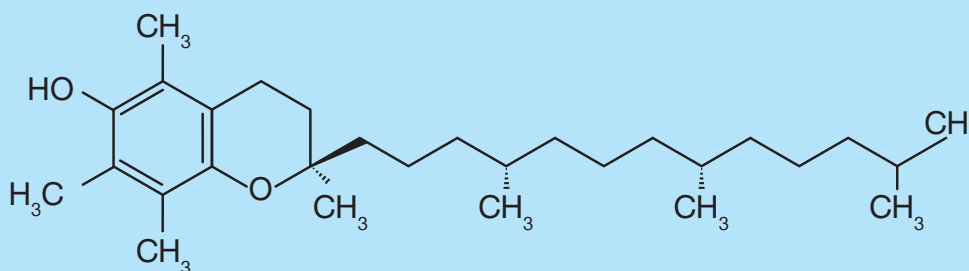
ρίων και λιπιδίων <sup>(7)</sup>. Ως εκ τούτου, η εντερική απορρόφηση της βιταμίνης Ε από την νήστιδα απαιτεί την παρουσία τροφών πλούσιων σε λιπίδια.

Η απορρόφηση της βιταμίνης Ε γίνεται ως ελεύθερη αλκοόλη. Οι εστεροποιημένες μορφές της βιταμίνης Ε πριν την απορρόφηση υπόκεινται σε εκτεταμένη υδρόλυση στο εντερικό τοίχωμα από την παγκρεατική εστεράση ή/και την εστεράση του βλεννογόνου του δωδεκαδάκτυλου.

Το ποσοστό απορρόφησης της βιταμίνης Ε κυμαίνεται από 20%-80% του συνόλου της προσλαμβανόμενης <sup>(7,8)</sup> και είναι χαμηλότερο των άλλων λιποδιαλυτών βιταμινών, όπως της βιταμίνης Α <sup>(9)</sup>. Το μεγάλο εύρος στο

ποσοστό της βιταμίνης Ε, που απορροφάται από τον εντερικό βλεννογόνο, οφείλεται στην ανασταλτική δράση που ασκούν ουσίες που συνυπάρχουν στην τροφή, όπως το ρετινοϊκό οξύ <sup>(10)</sup>, οι φυτικές στερόλες <sup>(11)</sup>, το εικοσιπεντανοϊκό οξύ <sup>(8)</sup>, το αλκοόλ <sup>(8)</sup> και οι διαιτητικές ίνες <sup>(12)</sup>. Η αύξηση της προσλαμβανόμενης ποσότητας συνοδεύεται από μείωση της απορρόφησης από τον εντερικό βλεννογόνο. Σε φαρμακολογικές δόσεις (>200 mg) το ποσοστό της ποσότητας που απορροφάται μειώνεται στο 10% <sup>(14)</sup>. Η απορρόφηση της φυσικής μορφής της α-τοκοφερόλης σε σχέση με την συνθετική δεν εμφανίζει σημαντικές διαφορές σε δόσεις <400 IU. Σε υψηλότερες δόσεις, όμως, η φυσική μορφή της α-τοκοφερόλης απορροφάται καλύτερα. Ο ρυθμός και το ποσοστό απορρόφησης διαφέρει και μεταξύ των

## ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ RRR-α-ΤΟΚΟΦΕΡΟΛΗΣ



RRR-α-Τοκοφερόλη

**Εικόνα 15.2:** Χημική δομή RRR-α-τοκοφερόλης (d-α-τοκοφερόλη). Παρατηρείστε τις 3 μεθυλομάδες στον χρωμανικό δακτύλιο, που προσδίδουν στο μόριο την αυξημένη βιολογική του δραστηριότητα.

διαφόρων τοκοφερολών και τοκοτριενολών και είναι αντίστοιχα της βιολογικής τους δραστηριότητας. Συγκεκριμένα, η εντερική απορρόφηση της α-τοκοφερόλης είναι υψηλότερη σε σύγκριση με τις άλλες μορφές της βιταμίνης E. Η απορρόφηση της γ-τοκοφερόλης φτάνει το 85% της α-τοκοφερόλης.

Για την απορρόφηση της βιταμίνης E απαιτείται ο σχηματισμός κυλομικρού, κάτι που προϋποθέτει φυσιολογική λειτουργία του παγκρέατος και φυσιολογική παραγωγή και έκκριση της χολής. Το κυλομικρό απορροφάται είτε άμεσα μέσω παθητικής διάχυσης είτε με ενεργητική μεταφορά και μέσω της λεμφικής κυκλοφορίας εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία και στο ήπαρ.

### Ηπατικός μεταβολισμός Βιταμίνης E

Κατά τον καταβολισμό των κυλομικρών μέσω της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, ένα ποσοστό της βιταμίνης E μεταφέρεται στους περιφερικούς ιστούς, όπως στους μύς, στον λιπώδη ιστό και τον εγκέφαλο. Τα εναπομείναντα κυλομικρά παραλαμβάνονται από το ήπαρ, όπου η α-τοκοφερόλη δεσμεύεται επιλεκτικά από μια ηπατική πρωτεΐνη, που ονομάζεται πρωτεΐνη μεταφοράς της α-τοκοφερόλης (α-tocopherol transfer protein/α-TTP). Η εκλεκτική προτίμηση της πρωτεΐνης μεταφοράς της α-τοκοφερόλης στην α μορφή έναντι των υπόλοιπων τοκοφερολών οδηγεί τις υπόλοιπες μορφές είτε να καταβολίζονται και να απεκκρίνονται μέσω της χολής είτε να εισέρχονται στην κυκλοφορία και να αποβάλλονται μέσω των ούρων <sup>(7,8)</sup>.

Το γεγονός αυτό καθιστά την α-τοκοφερόλη ως την μορφή εκείνη της βιταμίνης E που ανευρίσκεται σχεδόν αποκλειστικά στο πλάσμα. Ενδεικτικά, η συγκέντρωση στο πλάσμα της γ-τοκοφερόλης είναι σχεδόν το 1/10 της συγκέντρωσης της α-τοκοφερόλης και αντίστοιχα

οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών της γ-τοκοφερόλης στα ούρα είναι μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών της α-τοκοφερόλης.

Η α-τοκοφερόλη, μέσω της πρωτεΐνης μεταφοράς της, ενσωματώνεται στις VLDLs και εξερχόμενη από το ήπαρ εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία <sup>(7,8)</sup>.

### Συστηματική κυκλοφορία Βιταμίνης E

Σε αντίθεση με τις άλλες λιποδιαλυτές βιταμίνες, η βιταμίνη E δεν μεταφέρεται στο πλάσμα με συγκεκριμένη πρωτεΐνη-μεταφορά. Αντιθέτως, σχεδόν το σύνολο αυτής κυκλοφορεί συνδεδεμένο με τις λιποπρωτεΐνες.

Το ποσοστό της α-τοκοφερόλης που συνδέεται με τις λιποπρωτεΐνες είναι 55% - 65% για την LDL, 24% - 27% για την HDL και 8% - 18% για την VLDL <sup>(14)</sup>. Αυτό το σύστημα μεταφοράς έχει ως πλεονέκτημα την αντιοξειδωτική προστασία των λιποπρωτεϊνών και των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, τα οποία μεταφέρονται με παρόμοιους μηχανισμούς <sup>(7,8)</sup>. Εν αντιθέσει με τις λιποπρωτεΐνες, η σύνδεση της α-τοκοφερόλης με τα τριγλυκερίδια ή την χοληστερόλη του αίματος κυμαίνεται σε χαμηλά επίπεδα.

Αξίζει να επισημανθεί ότι η τοκοφερόλη του πλάσματος ανταλλάσσεται ταχέως μεταξύ των λιποπρωτεϊνών και των ερυθροκυττάρων (περίπου το 25% της συνολικής βιταμίνης E στα ερυθροκύτταρα αντικαθίσταται ανά ώρα). Στα ερυθροκύτταρα οι τοκοφερόλες εγκαθίστανται μέσω ειδικών πρωτεϊνών πρόσδεσης στην κυτταρική τους μεμβράνη, συμβάλλοντας στην προστασία τους από το οξειδωτικό στρες.

Η συγκέντρωση των τοκοφερολών στο πλάσμα εξαρτάται από την ποσότητα που εξέρχεται από το ήπαρ και την



ποσότητα που προσλαμβάνεται από τους περιφερικούς ιστούς.

### Ιστική πρόσληψη, κατανομή και αποθήκευση Βιταμίνης Ε

Οι μηχανισμοί της ιστικής πρόσληψης της βιταμίνης Ε δεν έχουν επακριβώς καθοριστεί. Φαίνεται, ωστόσο, ότι εμπλέκονται τουλάχιστον δύο επιμέρους μηχανισμοί. Ο πρώτος αφορά στην πρόσληψη της μεταφερόμενης από λιποπρωτεΐνες βιταμίνης Ε μέσω υποδοχέων και η ενδοκυττάρια είσοδος της βιταμίνης Ε με διάχυση.

Ο δεύτερος αφορά στην υδρόλυση των χυλομικρών και των VLDLs στο πλάσμα από την λιποπρωτεϊνική λιπάση, απ' όπου η βιταμίνη Ε, που απελευθερώνεται μόνη της ή σε συνδυασμό με τα λιπιδικά προϊόντα της υδρόλυσης, ενσωματώνεται στην λιποπρωτεϊνική στιβάδα των κυττάρων.

Η βιταμίνη Ε παρουσιάζει μια καθολική κατανομή στον οργανισμό, καθώς ενσωματώνεται στις κυτταρικές μεμβράνες και τα κυτταρικά οργανίδια. Η περιεκτικότητα των ιστών σε α-τοκοφερόλη εξαρτάται από την περιεκτικότητά τους σε λίπος. Το μεγαλύτερο μέρος της βιταμίνης Ε αποθηκεύεται στον λιπώδη ιστό και στο ήπαρ σε μη εστεροποιημένη μορφή. Σε μικρότερες ποσότητες αποθηκεύεται και σε άλλα όργανα, όπως στην καρδιά, τους πνεύμονες, τον σπλήνα, το πάγκρεας, τους όρχεις και τα επινεφρίδια.

Η συγκέντρωση της βιταμίνης Ε στον λιπώδη ιστό αυξάνεται γραμμικά με την πρόσληψή της και ο λιπώδης ιστός αποτελεί την κύρια θέση αποθήκευσης. Εν αντιθέσει με τους υπόλοιπους, η αποθήκευση της βιταμίνης Ε στον λιπώδη ιστό δεν γίνεται στις μεμβράνες αλλά στο κυτταρόπλασμα. Σε περιόδους χαμηλής πρόσληψης κινητοποιείται αργά από τα λιποκύτταρα, με αποτέλεσμα η συγκέντρωση της βιταμίνης Ε στον λιπώδη ιστό να εμφανίζεται σχεδόν φυσιολογική ακόμα και με κλινικά συμπτώματα ανεπάρκειας.

### Καταβολισμός Βιταμίνης Ε

Ο καταβολισμός της α-τοκοφερόλης περιλαμβάνει την αποδόμηση της πλευρικής της αλυσού, λαμβάνει χώρα στο ήπαρ και οδηγεί στην παραγωγή υδατοδιαλυτών μεταβολικών που αποβάλλονται στα ούρα. Η πλειονότητα των υπόλοιπων τοκοφερολών είτε καταβολίζονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται μέσω της χολής είτε εισέρχονται στην κυκλοφορία και αποβάλλονται μέσω των ούρων <sup>(7,8)</sup>.

Ο μεταβολισμός της βιταμίνης Ε απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 15.3**.

## Βιολογικός ρόλος Βιταμίνης Ε

### Βιολογικός ρόλος α-τοκοφερόλης

#### Φυσική vs Συνθετική α-τοκοφερόλη

Όπως σημειώθηκε στην αρχή του κεφαλαίου, για κάθε τοκοφερόλη υπάρχουν οκτώ στερεοϊσομερή (RRR, RSR, RRS, RSS, SRR, SSR, SRS, SSS). Οι τοκοφερόλες που απαντώνται στην φύση είναι τα RRR-στερεοϊσομερή, ενώ οι συνθετικές αποτελούνται από ένα ισομοριακό μίγμα και των οκτώ στερεοϊσομερών, ονομαζόμενο all rac (ρακεμικό) μίγμα.

Με βάση αυτόν τον κανόνα, η α-τοκοφερόλη που ανευρίσκεται στην φύση αποτελεί το RRR-στερεοϊσομερές και παραδοσιακά αναφέρεται ως d-α-τοκοφερόλη. Η χημικά συντιθέμενη μορφή αποτελεί ένα ισομοριακό μίγμα και των οκτώ στερεοϊσομερών (RRR, RSR, RRS, RSS, SRR, SSR, SRS, SSS) που ονομάζεται all-rac-α-τοκοφερόλη (all-rac-α-tocopherol) και παραδοσιακά αναφέρεται ως dl-α-τοκοφερόλη. Η dl-α-τοκοφερόλη χαρακτηρίζεται από μειωμένη βιολογική δραστηριότητα σε σύγκριση με την φυσική μορφή της α-τοκοφερόλης (dl-α-τοκοφερόλη = 0.67 x d-α-τοκοφερόλη) <sup>(14)</sup>. Αυτό συμβαίνει γιατί ενώ όλα τα επιμέρους στερεοϊσομερή παρουσιάζουν ισόποση in vitro αντιοξειδωτική δράση, στον ανθρώπινο οργανισμό βιολογική δράση εμφανίζουν μόνο οι 2R-στερεοϊσομερείς μορφές (RSR-, RRS-, RSS).

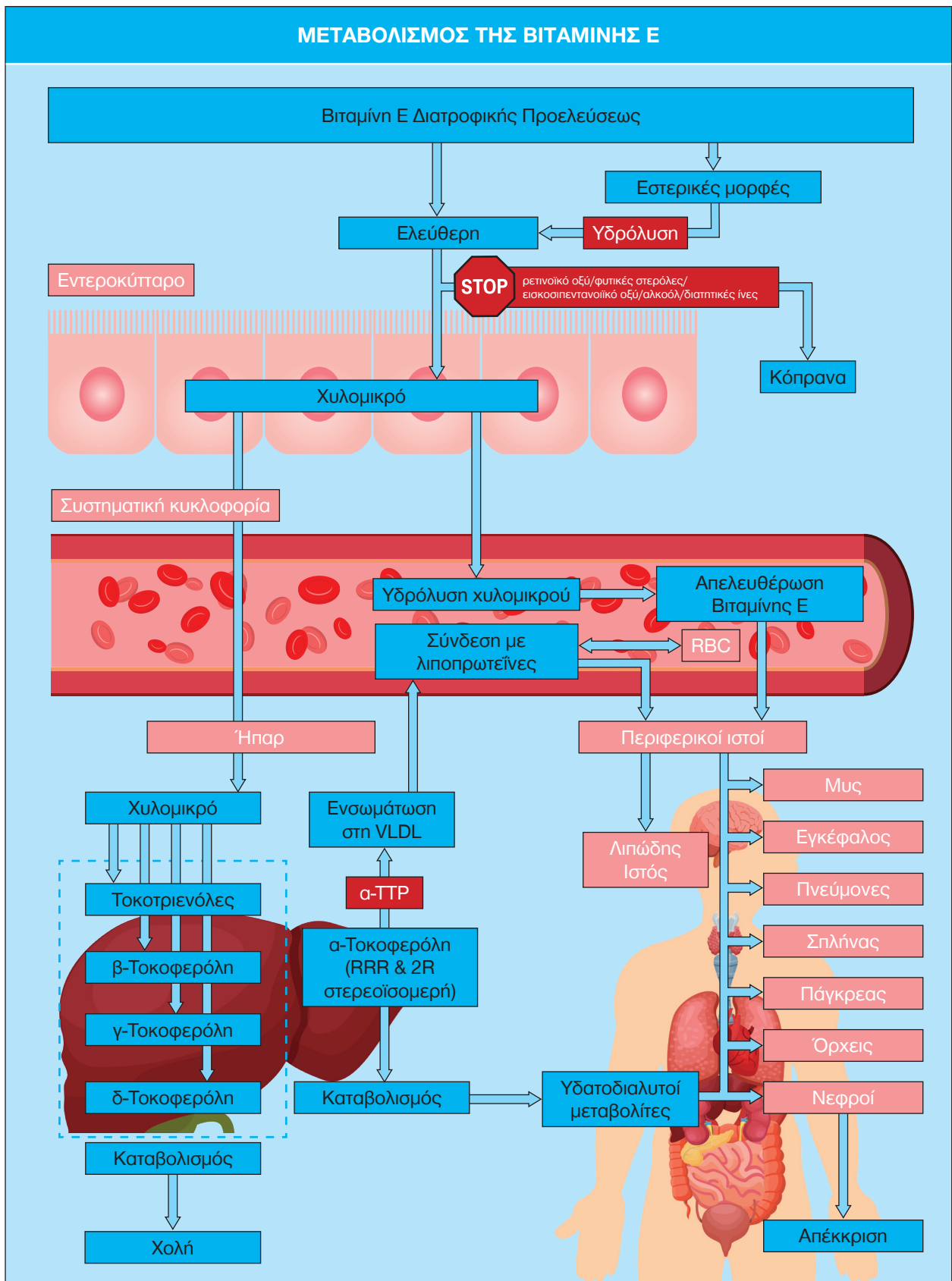
Η διαφορά μεταξύ της in vitro & in vivo βιολογικής δραστηριότητας οφείλεται στον ηπατικό μεταβολισμό της dl-α-τοκοφερόλης, όπου μόνο οι 2R-στερεοϊσομερείς μορφές (RSR-, RRS-, RSS-) δεσμεύονται επιλεκτικά από την πρωτεΐνη μεταφοράς της α-τοκοφερόλης και επανεκκρίνονται στην κυκλοφορία. Αποτελώντας έτσι τις μορφές της dl-α-τοκοφερόλης που ανευρίσκονται στην συστηματική κυκλοφορία, είναι και οι μοναδικές που διαθέτουν βιολογική δραστηριότητα <sup>(1-5)</sup>.

#### Αντιοξειδωτική δράση

Η πλέον μελετημένη και γνωστή βιολογική δράση της βιταμίνης Ε είναι η συμμετοχή της στην εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών. Η βιταμίνη Ε θεωρείται το κατ'εξοχήν μη πολικό αντιοξειδωτικό, προστατεύοντας τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών και τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) από την οξειδωτική βλάβη. Αυτό επιτυγχάνεται με την εξουδετέρωση:

1. των μη λιποειδικών ριζών υπεροξειδίου (ROO)
2. και των λιπεροξειδικών ριζών (LOO)

Λιγότερο ισχυρή αντιοξειδωτική ικανότητα εμφανίζει και έναντι του τερματισμού της οξειδωσης που παράγει



Εικόνα 15.3: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της Βιταμίνης Ε.

ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου (OH·) ή ρίζες αλκοξειδίου (LO ή RO).

Ο πλέον μελετημένος αντιοξειδωτικός μηχανισμός της βιταμίνης E αφορά στην εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών που εμπλέκονται στην λιπιδική υπεροξειδωση (Πίνακας 15.1). Η λιπιδική υπεροξειδωση περιγράφει την επίδραση των ελευθέρων ριζών με τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) των φωσφολιπιδίων, τα οποία αποτελούν τα βασικά συστατικά των μεμβρανών και των λιποπρωτεϊνών.

Η ακολουθία των αντιδράσεων της λιπιδικής υπεροξειδωσης ήταν γνωστή από πολλές δεκαετίες, κυρίως από μελέτες για την οξειδωση διαφόρων ειδών ελαίων, αλλά η κατανόηση της σχέσης τους με αντίστοιχες αντιδράσεις σε βιολογικά συστήματα έγινε πολύ αργότερα.

Εκτεταμένη λιπιδική υπεροξειδωση στις κυτταρικές μεμβράνες προκαλεί αρχικά διαταραχές στην δομή και λειτουργία τους (διαταραχή της ρευστότητάς τους, διαταραχές του μεμβρανικού δυναμικού τους, αύξηση της διαπερατότητάς τους) και εν συνεχεία λύση, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση των κυτταρικών συστατικών στον περιβάλλοντα χώρο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η λιπιδική υπεροξειδωση των LDL λιποπρωτεϊνών, που αποτελεί κομβικό παθοφυσιολογικό γεγονός στην διαδικασία της αθηρογένεσης. Συγκεκριμένα, η διαταραχή στην δομή των LDL λιποπρωτεϊνών οδηγεί σε παράκαμψη των υποδοχέων που ελέγχουν την είσοδό τους στα μακροφάγα και στα λεία μυϊκά κύτταρα. Η αθρόα είσοδος των οξειδωμένων LDL λιποπρωτεϊνών στο εσωτερικό των μακροφάγων και των λείων μυϊκών κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την μετατροπή τους σε αφρώδη κύτταρα, που αποτελούν το κύριο δομικό συστατικό της αθηρωματικής πλάκας.

Λιπιδική υπεροξειδωση μικρότερης βαρύτητας επηρεάζει σημαντικές κυτταρικές λειτουργίες, που αφορούν στην λειτουργία των κυτταρικών υποδοχέων, στην μετάδοση του κυτταρικού σήματος και στην ρύθμιση έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων<sup>(79)</sup>. Ο μηχανισμός με τον οποίο η λιπιδική υπεροξειδωση επηρεάζει αυτές τις λειτουργίες βασίζεται στο γεγονός ότι ένα σημαντικό ποσοστό των τελικών προϊόντων της λιπιδικής υπεροξειδωσης είναι ισχυρά ηλεκτρόφιλα μόρια, τα οποία αντιδρούν με νουκλεόφιλα συστατικά των κυττάρων, όπως για παράδειγμα τα κατάλοιπα αμινοξέων κυστεΐνης, λυσίνης και ιστιδίνης στις πρωτεΐνες. Η οξειδωτική βλάβη των πρωτεϊνών εμπλέκεται στους μοριακούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς μιας σειράς ετερογενών νοσημάτων και στην φυσιολογική διαδικασία της γήρανσης<sup>(80)</sup>.

#### Διατήρηση σταθερότητας κυτταρικών μεμβρανών

Συμπληρωματικά της αντιοξειδωτικής προστασίας επί

των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης, η βιταμίνη E συμβάλλει στην δομική σταθεροποίηση των κυτταρικών μεμβρανών. Οι σταθεροποιητικές λειτουργίες της βιταμίνης E οφείλονται σε αλληλεπιδράσεις με προϊόντα που προκύπτουν από την υδρόλυση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης (λυσο-φωσφολιπίδια και ελεύθερα λιπαρά οξέα) και τα οποία ασκούν αποσταθεροποιητικό ρόλο. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει αποσαφηνιστεί, φαίνεται ότι η βιταμίνη E σχηματίζει σύμπλοκα με τα προϊόντα υδρόλυσης, αδρανοποιώντας τα. Η προστατευτική επίδραση της βιταμίνης E στην δομική και λειτουργική ακεραιότητα των κυτταρικών μεμβρανών επηρεάζει εμμέσως πολλαπλές βιολογικές λειτουργίες.

#### Μεταβολισμός των προσταγλανδινών

Την τελευταία εικοσαετία περιγράφηκε μια άμεση επίδραση της βιταμίνης E επί του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος και της παραγωγής των προσταγλανδινών. Η δράση αυτή της βιταμίνης E δεν σχετίζεται με την προστατευτική της επίδραση επί των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών (αντιοξειδωτική και σταθεροποιητική επίδραση), αλλά επάγεται μέσω της άμεσης επίδρασής της επί της COX-2 και της 5-λιποξυγενάσης. Με αυτόν τον τρόπο, η βιταμίνη E αυξάνει την απελευθέρωση της προστακυκλίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα την πρόκληση αγγειοδιαστολής και την αναστολή συγκόλλησης των αιμοπεταλίων<sup>(6)</sup>.

#### Λοιπές βιολογικές λειτουργίες

Την τελευταία δεκαετία, ένας σημαντικός αριθμός βιβλιογραφικών αναφορών συνδέουν την βιταμίνη E με έναν μεγάλο αριθμό βιολογικών δράσεων, όπως η ρύθμιση της ανοσολογικής λειτουργίας, η μετάδοση του κυτταρικού σήματος (μέσω αναστολής της πρωτεϊνικής κινάσης), η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης (μέσω αναστολής του NF-κB), η διατήρηση της σταθερότητας του mRNA, η πρωτεϊνική μετάφραση και μετα-μεταγραφικές τροποποιήσεις<sup>(1)</sup>.

### Βιολογικός ρόλος των υπόλοιπων μορφών της Βιταμίνης E

#### γ-τοκοφερόλη

Η γ-τοκοφερόλη αποτελεί την πλέον κοινή μορφή τοκοφερόλης στην διαίτα<sup>(82)</sup> και ισχυρότερο αναγωγικό παράγοντα σε σύγκριση με την α-τοκοφερόλη<sup>(83)</sup>. Εντούτοις, ο ηπατικός μεταβολισμός της και η αδυναμία εκλεκτικής δέσμευσης από την α-TTP οδηγούν σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα στο πλάσμα. Το γεγονός αυτό θέτει εν αμφιβόλω την βιολογική χρησιμότητά της<sup>(28)</sup>.

Σε in vitro μελέτες και μελέτες σε ζωικά μοντέλα η γ-τοκοφερόλη και ο κύριος μεταβολίτης της, η γ-καρβοξυ-

ΣΤΑΔΙΑ ΛΙΠΙΔΙΚΗΣ ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΩΣΗΣ		
<b>Έναρξη λιπιδικής υπεροξειδωσης (Αντίδραση 1)</b>	$LH + R \rightarrow L \cdot + RH$	Η ελεύθερη ρίζα R· αντιδρά με το λιποειδές LH από το οποίο αποσπά ένα άτομο υδρογόνου, οπότε σχηματίζεται η ρίζα του λιποειδούς, ενώ η ίδια παύει πλέον να υφίσταται.
<b>Διάδοση λιπιδικής υπεροξειδωσης (Αντίδραση 2)</b>	$L \cdot + O_2 \rightarrow LOO \cdot$	Η ρίζα του λιποειδούς L· αντιδρά με μόρια οξυγόνου σχηματίζοντας την λιπεροξειδική ρίζα (LOO·).
<b>Διάδοση λιπιδικής υπεροξειδωσης (Αντίδραση 3)</b>	$LOO \cdot + LH \rightarrow LOOH + L \cdot$	Η λιπεροξειδική ρίζα αντιδρά με ένα νέο (άθικτο) μόριο λιποειδούς (LH) παρέχοντας υπερόξυ-παράγωγο του λιποειδούς (LOOH), που αποτελεί την «κατεστραμμένη» μορφή του. Συγχρόνως επανασχηματίζεται η ρίζα του λιποειδούς (L·), η οποία επανέρχεται στον κύκλο επαναλαμβάνοντας το καταστρεπτικό της έργο.
<b>Συνολική αντίδραση (Αντίδραση 4)</b>	$LH + O_2 \rightarrow LOOH$	Η αντίδραση 4 είναι το άθροισμα των δύο προηγούμενων αντιδράσεων, που δείχνει ότι στην ουσία έχουμε καταστροφική οξειδωση του λιποειδούς από το οξυγόνο. Είναι αυτονόητο ότι η αντίδραση 4 δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί άμεσα χωρίς την καταλυτική παρουσία της ρίζας L·, η οποία (με τη σειρά της) είναι αποτέλεσμα μιας ελεύθερης ρίζας R· που βρέθηκε στο περιβάλλον των λιποειδών και «πυροδότησε» την έναρξη ενός καταστροφικού κύκλου αντιδράσεων υπεροξειδωσης.
<b>Τερματισμός λιπιδικής υπεροξειδωσης (Αντίδραση 5)</b>	$LOO \cdot + TOH \rightarrow LOOH + TO \cdot$	Ο κύκλος αυτός θα επαναληφθεί έως ότου κάποια αντιοξειδωτική ουσία, όπως η τοκοφερόλη (TOH) δεσμεύσει λιπεροξειδική ρίζα (LOO·) σχηματίζοντας την αντίστοιχη ρίζα (TO·). Η σχηματιζόμενη ρίζα TO· είναι σταθερή και είτε μετασχηματίζεται σε μια σταθερή οξειδωμένη μορφή τοκοφερόλης, είτε ξαναμετατρέπεται σε τοκοφερόλη μέσω αναγωγικών συστημάτων (Οξειδοαναγωγικό σύστημα «αναγέννησης» της τοκοφερόλης). Θα πρέπει να επισημανθεί ότι η λιπεροξειδική ρίζα αντιδρά 1000 φορές ταχύτερα με την α-τοκοφερόλη (αντίδραση 5) παρά με τα πολυακόρεστα λιποειδή (αντίδραση 3) <sup>(15)</sup> . Η τοκοφερόλη μπορεί να εξουδετερώσει και άμεσα την ελεύθερη ρίζα R· ( $R \cdot + TOH \rightarrow RH + TO \cdot$ ), προλαμβάνοντας εξ αρχής τον καταρράκτη της λιπιδικής υπεροξειδωσης.
<b>Οξειδοαναγωγικό σύστημα αναγέννησης τοκοφερόλης</b>	<p>Το οξειδοαναγωγικό σύστημα «αναγέννησης» της α-τοκοφερόλης προκαλεί την αναγέννηση της ρίζας (TO·) σε τοκοφερόλη, προκειμένου να ξαναχρησιμοποιηθεί ως αναγωγικός παράγοντας. Το οξειδοαναγωγικό σύστημα «αναγέννησης» της α-τοκοφερόλης περιλαμβάνει 3 επιμέρους στάδια:</p> <p>1. Δέσμευση της λιπεροξειδικής ρίζας με σχηματισμό ρίζας της α-τοκοφερόλης. 2. Επανασχηματισμός της α-τοκοφερόλης από την γλουταθειόνη (GSH) και την βιταμίνη C με σχηματισμό των αντίστοιχων ριζών ή της οξειδωμένης μορφής της γλουταθειόνης (GSSG). 3. Επανασχηματισμός γλουταθειόνης και της βιταμίνης C από την ανηγμένη μορφή του συνενζύμου NADP (φωσφορικού δινουκλεοτιδίου νικοτιναμιδίου-αδενίνης)</p>	

Πίνακας 15.1: Στάδια της λιπιδικής υπεροξειδωσης και ρόλος της α-τοκοφερόλης.

αιθυλική υδροξυχρωμάνη (γ-CEHC), εμφάνισε ισχυρές αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες <sup>(83)</sup>. Οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες αποδόθηκαν στην αναστολή της COX-2 στα μακροφάγα και φαίνεται ότι συνεισφέρουν στην βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας <sup>(84,85)</sup>.

### Τοκοτριενόλες

Κατ' αντιστοιχία με την γ-τοκοφερόλη, η πλειοψηφία των βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με τον βιολογικό ρόλο των τοκοτριενολών προέρχεται από in vitro πειράματα <sup>(86)</sup>. Αρκετές εξ αυτών περιγράφουν υψηλότερη βιολογική δραστηριότητα εν συγκρίσει με τις τοκοφερόλες, ειδικά στην ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και την επαγωγή της απόπτωσης σε κυτταρικές σειρές κακοηθών κυττάρων <sup>(87)</sup>. Εντούτοις, ο ηπατικός μεταβολισμός τους και η αδυναμία εκλεκτικής δέσμευσης από την α-TTP οδηγούν σε εξαιρετικά χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, επηρεάζοντας την βιολογική τους δράση <sup>(88)</sup>. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής χορήγησης τοκοτριενολών στον άνθρωπο <sup>(86)</sup>.

## Βιταμίνη Ε και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Βιταμίνης Ε

Όπως προαναφέρθηκε, η βιολογική δραστηριότητα της βιταμίνης Ε προκύπτει από το άθροισμα των RRR-, RSR-, RRS- και RSS-ισομερών της α-τοκοφερόλης, τα οποία αποτελούν τις μορφές εκείνες της βιταμίνης Ε που ανευρίσκονται στην συστηματική κυκλοφορία. Οι μονάδες που χρησιμοποιούνται στις διατροφικές συστάσεις και περιγράφουν την βιολογική δραστηριότητα της βιταμίνης Ε ονομάζονται ισοδύναμα RRR-α-τοκοφερόλης (α-tocopherol equivalents/α-TEs) <sup>(14)</sup>. Μια μονάδα α-TE ορίζεται ως ενεργότητα 1 mg RRR-α-τοκοφερόλης (d-α-τοκοφερόλη).

Η Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) έχει καθορίσει για τις Η.Π.Α και τον Καναδά συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) βιταμίνης Ε (περιλαμβάνει τα RRR-, RSR-, RRS- και RSS-ισομερή της α-τοκοφερόλης) **(Πίνακας 15.2)**. Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι ο καθορισμός του RDA της βιταμίνης Ε στηρίχθηκε σε μεγάλο βαθμό στα αποτελέσματα μελετών που διεξήχθησαν την δεκαετία του 1950 σε άνδρες που τρέφονταν με δίαιτα ελλιπή σε βιταμίνη Ε. Ως κύριος δείκτης για τον καθορισμό του RDA χρησιμοποιήθηκε η προληπτική δράση της βιταμίνης Ε επί της επαγόμενης από το οξειδωτικό στρες αιμόλυσης. Η οξειδωτικά επαγόμενη αιμόλυση αποτελεί ένα από τα κύρια συμπτώματα ανεπάρκειας βιταμίνης Ε, γεγονός που σημαίνει ότι το RDA περιγράφει τις ποσότητες βιταμίνης Ε που απαιτούνται για την πρόληψη

της ανεπάρκειας και όχι αυτές που απαιτούνται πιθανώς για την προαγωγή της υγείας και την πρόληψη χρόνιων νοσημάτων.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η EFSA έχει καθορίσει επαρκή ημερήσια πρόσληψη για την βιταμίνη Ε (ως α-τοκοφερόλη) λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων για τον καταρχήν καθορισμό της EAR (μέσης εκτιμώμενης απαίτησης) **(Πίνακας 15.3)**. Η μέση εκτιμώμενη απαίτηση (ή μέση απαίτηση) του εκάστοτε θρεπτικού συστατικού είναι η τιμή πρόσληψης που καλύπτει τις ανάγκες του 50% των ατόμων μιας συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας και φύλου, ενώ η επαρκής πρόσληψη θρεπτικού συστατικού είναι η έμμεσα εκτιμώμενη πρόσληψη που θεωρείται επαρκής για μια συγκεκριμένη ομάδα υγιών ατόμων.

Τα επίπεδα επαρκούς πρόσληψης της βιταμίνης Ε καθορίστηκαν με βάση στοιχεία από σύγχρονες μικτές δίαιτες, τα όποια υποδηλώνουν επαρκή πρόσληψη, εφόσον δεν εμφανίζονται κλινικά σημεία ανεπάρκειας.

Συχνά, στις ετικέτες των τροφίμων όσο και στων συμπληρωμάτων η περιεκτικότητα σε βιταμίνη Ε αναγράφεται και σε διεθνείς μονάδες (IU) ή αποκλειστικά σε διεθνείς μονάδες (IU). Οι διεθνείς μονάδες περιγράφουν την βιολογική δραστηριότητα του μορίου. Για την μετατροπή των IU σε mg RRR-α-τοκοφερόλης χρησιμοποιούμε τους ακόλουθους συντελεστές μετατροπής:

#### Φυσική βιταμίνη Ε (RRR-α-τοκοφερόλη)

- IU RRR-α-τοκοφερόλης x 0,67 = mg RRR-α-τοκοφερόλης

*Παράδειγμα:* 100 IU φυσικής βιταμίνης Ε παρέχουν 67 mg RRR-α-τοκοφερόλης.

#### Συνθετική βιταμίνη Ε (all-rac-α-τοκοφερόλη)

- IU all-rac-α-τοκοφερόλης x 0,45 = mg RRR-α-τοκοφερόλης

*Παράδειγμα:* 100 IU συνθετικής βιταμίνης Ε παρέχουν 45 mg RRR-α-τοκοφερόλης.

Για την μετατροπή των mg σε IU, χρησιμοποιούμε τους ακόλουθους συντελεστές μετατροπής:

- 1 mg RRR-α-τοκοφερόλης = 1,49 IU RRR-α-τοκοφερόλης ή 2,22 IU all-rac-α-τοκοφερόλη

Από τους παραπάνω τύπους φαίνεται η διαφορά στην δραστηριότητα των δύο μορφών, καθώς για την επίτευξη της ίδιας βιολογικής δραστηριότητας, όπως αυτή μετράται σε IU ή mg RRR-α-τοκοφερόλης (d-α-τοκοφερόλη), απαιτούνται υψηλότερες ποσότητες all-rac-α-τοκοφερόλης (dl-α-τοκοφερόλη) <sup>(14)</sup>.

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Ε (ως ισοδύναμα α-τοκοφερόλης)*							
Ηλικία	0-6 μήνες**	7-12 μήνες**	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	>19 έτη
Άνδρες	4 mg/6 IU	5 mg/7,5 IU	6 mg/9 IU	7 mg/10,4 IU	11 mg/16.4 IU	15 mg/22.4 IU	15 mg/22.4 IU
Γυναίκες	4 mg/6 IU	5 mg/7,5 IU	6 mg/9 IU	7 mg/10,4 IU	11 mg/16.4 IU	15 mg/22.4 IU	15 mg/22.4 IU
Κύηση						15 mg/22.4 IU	15 mg/22.4 IU
Γαλουχία						19 mg/28.4 IU	19 mg/28.4 IU

\* περιλαμβάνει τα RRR-, RSR-, RRS- και RSS-ισομερή της α-τοκοφερόλης  
 \*\* Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)-έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη  
 Πηγή: Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: National Academy Press, 2000.

Πίνακας 15.2: Συνιστώμενη ημερήσια διατροφική πρόσληψη Βιταμίνης Ε σύμφωνα με το FNB.

ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Ε (ADEQUATE INTAKE - AI) (ως ισοδύναμα α-τοκοφερόλης)		
Ηλικία	Επαρκής Ημερήσια Πρόσληψη (Population Reference Intake/ P.R. I.)*	
7-11 μήνες	5 mg*	
1-3 έτη	6 mg	
3-10 έτη	9 mg	
>10έτη	Άνδρες	13 mg
	Γυναίκες**	11 mg

\* Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη  
 \*\* Συμπεριλαμβανομένης της κύησης και της γαλουχίας  
 Πηγή: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin E as α-tocopherol EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA) EFSA Journal 2015;13(7):4149

Πίνακας 15.3: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Βιταμίνης Ε σύμφωνα με την EFSA.

## Διατροφικές ανάγκες Βιταμίνης Ε και συσχέτιση με την διατροφική πρόσληψη των PUFA

Οι ανάγκες του οργανισμού σε βιταμίνη Ε βρίσκονται σε άμεση συνάρτηση με την διατροφική πρόσληψη των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (Polyunsaturated fatty acids-PUFA). Επί αυξημένης διατροφικής πρόσληψης PUFA, αυξάνονται αναλογικά οι ανάγκες του οργανισμού σε Ε, κάτι που σημαίνει ότι και οι αντίστοιχες διατροφικές συστάσεις της Ε θα διαφέρουν, όντας αναλόγως αυξημένες. Η αναλογική αύξηση των αναγκών του οργανισμού σε Ε επί αυξημένης διατροφικής πρόσληψης PUFA οφείλεται στην αυξημένη ανάγκη αντιοξειδωτικής κάλυψης του οργανισμού και στο ότι τα PUFA ασκούν ανασταλτική επίδραση επί της εντερικής απορρόφησης της βιταμίνης Ε.

Για την εξατομίκευση των αναγκών του οργανισμού σε βιταμίνη Ε, σε συνάρτηση με την διατροφική πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, χρησιμοποιείται ο τύπος <sup>(14)</sup>:

$$\alpha\text{-tocopherol equivalents (σε mg)} \\ = 0.4\text{mg} \times \text{dietary PUFA (σε gr)}$$

## Διατροφικές πηγές Βιταμίνης Ε

Η βιταμίνη Ε ανευρίσκεται σε πληθώρα τροφών. Οι τροφές με την μεγαλύτερη περιεκτικότητα είναι τα φυτικά έλαια (όπως από το φύτρο σίτου, το αραβοσιτέλαιο και τα έλαια σόγιας), οι καρποί με κέλυφος (όπως τα αμύγδαλα, τα φιστίκια, τα φουντούκια κ.λ.π.), οι σπόροι (όπως οι ηλιόσποροι) και τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά (όπως το σπανάκι και το μπρόκολο) <sup>(16)</sup>. Η υψηλή περιεκτικότητα των φυτικής προελεύσεως τροφών οφείλεται στο ότι η σύνθεση της βιταμίνης Ε αποτελεί αποκλειστική λειτουργία των φωτοσυνθετικών οργανισμών. Η α-τοκοφερόλη περιέχεται κυρίως στους κλωροπλάστες (φύλλα και πράσινους ιστούς) των φυτικών κυττάρων, ενώ τα β-, γ- και δ-ισομερή βρίσκονται συνήθως έξω από αυτά τα οργανίδια και στους καρπούς. Ως εκ τούτου, τα πράσινα φυτά τείνουν να περιέχουν περισσότερη βιταμίνη Ε σε σύγκριση με τα κίτρινα.

Στα συμπληρώματα διατροφής και στα εμπλουτισμένα τρόφιμα η βιταμίνη E συνήθως ανευρίσκεται υπό μορφή α-τοκοφερόλης, αν και υπάρχουν σκευάσματα που έχουν όλες τις μορφές των τοκοφερολών και ορισμένα εξ αυτών περιέχουν και τοκοτριενόλες. Οι μορφές α-τοκοφερόλης που απαντώνται στα συμπληρώματα διατροφής είναι:

- d-α-τοκοφερόλη.
- dl-α-τοκοφερόλη.
- Εστερικές μορφές α-τοκοφερόλης (ηλεκτρικός εστέρας της α-τοκοφερόλης (α-Tocopherol succinate) και οξικός εστέρας της α-τοκοφερόλης (α-Tocopherol acetate)).
- Φωσφορική α-τοκοφερόλη (α-Tocopherol phosphates (Ester-E<sup>®</sup>)).

Τόσο οι εστερικές μορφές α-τοκοφερόλης όσο και η φωσφορική α-τοκοφερόλη δεν υπερτερούν σε απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα, σε σύγκριση με την d-α-τοκοφερόλη <sup>(27)</sup>. Το πλεονέκτημα των εστερικών μορφών έναντι των άλλων μορφών α-τοκοφερόλης είναι ότι είναι ανθεκτικότερες έναντι της οξειδωσης που προκύπτει κατά την επεξεργασία και αποθήκευσή τους <sup>(27)</sup>. Συγκριμένα, τόσο οι φυσικές όσο και οι συνθετικές μορφές της βιταμίνης E θεωρούνται ιδιαίτερα ασταθείς, καθώς μπορούν να οξειδωθούν πολύ εύκολα κατά την έκθεσή τους στον αέρα, την θέρμανση, την υγρασία, τα ανόργανα στοιχεία, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και το οξειδωμένο λίπος. Ως εκ τούτου, κατά την μεταχείριση, την επεξεργασία και την αποθήκευση των τροφών σημειώνονται σημαντικές απώλειες στην ενεργότητα της βιταμίνης E. Η αποφυγή της οξειδωσης και της απώλειας της βιολογικής δραστηριότητας της βιταμίνης E επιτυγχάνεται με την εστεροποίηση των φυσικών ή των συνθετικών μορφών, οπότε και προκύπτει ο οξικός ή ο ηλεκτρικός εστέρας της d-α-τοκοφερόλης ή της dl-α-τοκοφερόλης, αντίστοιχα.

## Ανεπάρκεια Βιταμίνης E

### Αιτιοπαθογένεια

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης E αποτελεί μια σπάνια κλινική οντότητα. Μπορεί να προκληθεί από:

1. **Μειωμένη διατροφική πρόσληψη:** Η μειωμένη διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης E είναι σπάνια, εμφανίζεται σε άτομα με σοβαρό υποσιτισμό και συνοδεύεται από λοιπές διατροφικές ανεπάρκειες.
2. **Διαταραχή της απορρόφησης:** Η διαταραχή της απορρόφησης της βιταμίνης E εμφανίζεται σε άτομα που πάσχουν από σύνδρομο δυσαπορρόφησης,

όπως άτομα με νόσο του Crohn, χολοστατική ηπατική νόσο, κυστική ίνωση, παγκρεατική ανεπάρκεια, σύνδρομο βραχέος εντέρου, νόσο Niemann–Pick Type C, σύνδρομο Marinesco–Sjögren, νόσος του Andersen, αβηταλιποπρωτεϊναιμία <sup>(18,19)</sup>.

### 3. Διαταραχή του μεταβολισμού (Αταξία με ανεπάρκεια βιταμίνης E (AVED/Ataxia with Vitamin E Deficiency ή Isolated Vitamin E Deficiency)):

η AVED αποτελεί νευροεκφυλιστική νόσο που ανήκει στις κληρονομούμενες παρεγκεφαλιδικές αταξίες. Προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο της πρωτεΐνης μεταφοράς της α-τοκοφερόλης (TPPA; 8q13). Η διαταραχή της λειτουργικότητας της πρωτεΐνης μεταφοράς της α-τοκοφερόλης προκαλεί αδυναμία εισόδου της άλφα τοκοφερόλης στην συστηματική κυκλοφορία και συνεπώς απουσία της βιολογικής της δράσης. Χαρακτηρίζεται κυρίως από προοδευτική νωτιαία παρεγκεφαλιδική αταξία, απώλεια της ιδιοδεκτικότητας και απώλεια αντανακλαστικών, συνδέεται δε με εκσεσημασμένη ανεπάρκεια βιταμίνης E.

Μια ειδική υποκατηγορία πληθυσμού με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας βιταμίνης E είναι τα πρόωρα νεογνά ή τα τελειόμνηνα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης (<2.500 kg). Στα νεογνά αυτά η χορήγηση σιδήρου και PUFA αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο εμφάνισης αναιμίας από την ανεπάρκεια της βιταμίνης E (Vitamin E deficiency anemia) <sup>(20,21)</sup>. Επιπροσθέτως, οι ανάγκες των νεογνών αυτών σε βιταμίνη E είναι αυξημένες αναλογικά με το σωματικό τους βάρος, καθώς εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας από οξυγόνο.

### Κλινική εικόνα

Η σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης E προκαλεί αιμόλυση επαγόμενη από το οξειδωτικό στρες, συμπτωματολογία από το νευρικό και μυοσκελετικό σύστημα, όπως διαταραχή ισορροπίας και συντονισμού (αταξία), αισθητική νευροπάθεια, μυϊκή αδυναμία και μελαγχρωματική αμφιβληστροειδοπάθεια. Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται γρηγορότερα στην βρεφική και παιδική ηλικία (επί παραδείγματι, σε βρέφη πάσχοντα από αταξία, με ανεπάρκεια βιταμίνης E ή συγγενή σύνδρομο δυσαπορρόφησης), εν αντιθέσει με τους ενήλικες, οι οποίοι εμφανίζουν συμπτωματολογία 15-20 χρόνια αργότερα από την έναρξη της ανεπάρκειας.

Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι οι αποθήκες της βιταμίνης E στον λιπώδη ιστό του ενήλικα επαρκούν για την κάλυψη των αναγκών που προκύπτουν από μειωμένη διατροφική πρόσληψη ή διαταραχή της απορρόφησης της βιταμίνης E. Η εμφάνιση της συμπτωματολογίας ακολουθεί την εξάντληση της βιταμίνης E των αποθηκών <sup>(17)</sup>.

## Αξιολόγηση status της Βιταμίνης E

Η αξιολόγηση του status της βιταμίνης E και η διάγνωση της ανεπάρκειας της βιταμίνης E γίνεται με την μέτρηση των επιπέδων της α-τοκοφερόλης του πλάσματος. Τα φυσιολογικά επίπεδα α-τοκοφερόλης στο πλάσμα κυμαίνονται μεταξύ 0,5 και 2 mg/dL <sup>(14)</sup>. Επειδή, όμως, σε άτομα με υπερλιπιδαιμία τα επίπεδα α-τοκοφερόλης εμφανίζονται αυξημένα, ο καλύτερος εργαστηριακός δείκτης ανεπάρκειας της βιταμίνης E είναι ο λόγος α-τοκοφερόλης/ολικά λιπίδια πλάσματος. Τιμές <0,8 mg/gr είναι διαγνωστικές της ανεπάρκειας της βιταμίνης E <sup>(26)</sup>.

## Θεραπεία

Η θεραπεία της ανεπάρκειας της βιταμίνης E περιλαμβάνει την διαγνωστική προσέγγιση του αιτίου της ανεπάρκειας και όπου αυτό είναι δυνατόν την άρση του, σε συνδυασμό με την συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης E. Η οδός της χορήγησης είναι κυρίως από του στόματος. Παρεντερική χορήγηση επιλέγεται σπανίως σε περιπτώσεις σοβαρής ανεπάρκειας, με συνυπάρχουσα διαταραχή της από του στόματος απορρόφησης της E <sup>(22-25)</sup>. Οι συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις ποικίλουν αναλόγως του υποκείμενου αιτίου (**Πίνακας 15.4**). Η χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης E αυξάνει τις ανάγκες του οργανισμού σε βιταμίνη K και Ωμέγα-6 λιπαρά οξέα <sup>(26)</sup>.

## Οριακή πρόσληψη Βιταμίνης E

Αν και η ανεπάρκεια της βιταμίνης E είναι σπάνια, η οριακή πρόσληψη της βιταμίνης E είναι σχετικά κοινή. Η μελέτη NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III), που διεξήχθη στις ΗΠΑ μεταξύ 1988 και 1994, εξέτασε την διατροφική πρόσληψη και τα επίπεδα α-τοκοφερόλης πλάσματος σε 16.295 ενήλικες (ηλικίας άνω των 18). Το 30% του συνόλου των συμμετεχόντων είχε επίπεδα α-τοκοφερόλης πλάσματος μικρότερα από το όριο των 20 μg/Lt. Το όριο αυτό επιλέχθηκε βάσει βιβλιογραφικών αναφορών, σύμφωνα με τις οποίες, επίπεδα α-τοκοφερόλης πλάσματος <20

μg/Lt σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων <sup>(29)</sup>. Επιπροσθέτως, πιο πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία 18.063 ενηλίκων (NHANES 2003-2006) έδειξαν ότι η μέση ημερήσια διατροφική πρόσληψη της α-τοκοφερόλης ήταν 7,2 mg, πολύ χαμηλότερη από την συνιστώμενη (15 mg) <sup>(30)</sup>. Δεν έχει ωστόσο αποσαφηνιστεί το εάν η οριακή διατροφική πρόσληψη βιταμίνης E και η οριακή ανεπάρκεια αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων.

## Βιταμίνη E στην κλινική πράξη

Κατά καιρούς έχουν διατυπωθεί αρκετοί ισχυρισμοί σχετικά με τον ρόλο που διαδραματίζει η βιταμίνη E στην πρόληψη και την θεραπεία μιας ευρείας γκάμας νοσημάτων. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την μείωση του οξειδωτικού στρες, την ανοσορύθμιση, την μείωση της φλεγμονώδους απόκρισης και την αναστολή της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων <sup>(26)</sup>. Ένα σημαντικό εμπόδιο για την αποσαφήνιση της αποτελεσματικότητας της βιταμίνης E στην πρόληψη και την θεραπεία των νοσημάτων αυτών είναι η έλλειψη έγκυρων εργαστηριακών δεικτών, που καθορίζουν το status της και η εν συνεχεία συσχέτιση του status αυτού με την πρόληψη ή την βελτίωση της πρόγνωσης των νοσημάτων αυτών.

Παρακάτω, αναλύονται διεξοδικά οι βιβλιογραφικές αναφορές για τα νοσήματα εκείνα, η πρόληψη ή/και η θεραπεία των οποίων συσχετίστηκαν με την συμπληρωματική πρόσληψη βιταμίνης E.

## A) Βιταμίνη E και πρόληψη νοσημάτων

### Έκπτωση της σχετιζόμενης με την ηλικία ανοσολογικής λειτουργίας

Η έκπτωση της ανοσολογικής λειτουργίας που συνοδεύει φυσικά την αύξηση της ηλικίας συνοδεύεται από αύξηση του κινδύνου λοιμώξεων, καρκίνου και αυτοά-

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ E	
Αίτιο ανεπάρκειας Βιταμίνης E	Συνιστώμενη θεραπευτική δόση
Αβηταλιποπρωτεϊναιμία	100-300 IU/kg/ημέρα
Χρόνια χολόσταση	15 - 25 IU/kg/ημέρα
Κυστική ίνωση	5-10 IU/kg/ημέρα
Σύνδρομο βραχείου εντέρου	200-3600 IU/kg/ημέρα
Αταξία με ανεπάρκεια βιταμίνης E	800-3600 IU/kg/ημέρα

Πίνακας 15.4: Θεραπεία ανεπάρκειας Βιταμίνης E.



νοσων νοσημάτων και σχετίζεται με φτωχότερη ανταπόκριση στην ανοσοποίηση. Η α-τοκοφερόλη έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει ειδικά την επαγόμενη από T κύτταρα ανοσολογική απόκριση, η οποία διαταράσσεται με την αύξηση της ηλικίας <sup>(31)</sup>. Παρά το γεγονός αυτό, πολύ λίγες μελέτες έχουν προσεγγίσει την σχέση α-τοκοφερόλη-ενίσχυση ανοσιακής απόκρισης. Σε μια τυχαίοποιημένη, placebo-controlled μελέτη σε 617 ενοίκους οίκου ευγηρίας (≥65 ετών), η ημερήσια λήψη 200 IU συνθετικής α-τοκοφερόλης (ισοδύναμη με 90 mg d-α-τοκοφερόλης) για ένα έτος μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (ιδιαίτερα του κοινού κρυολογήματος), αλλά δεν είχαν επίδραση στις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού <sup>(32)</sup>. Επίσης, σε μια μικρή προοπτική μελέτη παρέμβασης σε ηλικιωμένους (>70 ετών) η ημερήσια λήψη 100 mg d-α-τοκοφερόλης για τρεις μήνες βελτίωσε σημαντικά την δραστηριότητα των NK κυττάρων, την χημειοταξία των ουδετερόφιλων, την φαγοκυτταρική απόκριση και την επαγόμενη από μιτογόνο και IL-2 διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων <sup>(33)</sup>.

## Καρδιαγγειακή νόσος

Η πρόληψη οξειδωσης της LDL σε συνδυασμό με την αγγειοδιασταλτική και αντιαιμοπεταλιακή δράση της βιταμίνης E, την έθεσαν στο επίκεντρο έρευνας για τον ρόλο που πιθανώς διαδραματίζει τόσο στην πρωτογενή όσο και στην δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.

### Πρωτογενής πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου (Υγιείς Ενήλικες)

**A) Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης:** αρκετές μεγάλες μελέτες παρατήρησης κατέδειξαν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής ή συμπληρωματικής πρόσληψης α-τοκοφερόλης με τον κίνδυνο εμφράγματος ή θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο. Σε δύο από τις μελέτες αυτές, τα άτομα που λάμβαναν από την διατροφή τους περισσότερο από 7 mg ημερησίως α-τοκοφερόλης εμφάνιζαν 35% μικρότερο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά συμβάντα, εν συγκρίσει με άτομα που λάμβαναν από την διατροφή τους λιγότερο από 3-5 mg α-τοκοφερόλης ημερησίως <sup>(34,35)</sup>. Σε δύο άλλες μεγάλες μελέτες, η μείωση του κινδύνου καρδιακής νόσου περιγράφηκε μόνο σε γυναίκες που λάμβαναν τουλάχιστον 100 IU ημερησίως RRR-α-τοκοφερόλης <sup>(36,37)</sup> ως συμπληρώματος διατροφής.

**B) Δεδομένα από μελέτες παρέμβασης:** δεδομένα από την τυχαίοποιημένη, placebo-controlled μελέτη WHS (Women's Health Study), στην οποία συμμετείχαν 39.876 γυναίκες (ηλικίας ≥45 ετών), έδειξαν ότι η συμπληρωματική πρόσληψη 600 IU RRR-α-τοκοφερόλης κάθε δεύτερη ημέρα για δέκα χρόνια συνοδεύτηκε από:

1. μείωση κατά 34% των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου
2. μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων κατά 49% σε γυναίκες άνω των 65 ετών <sup>(38)</sup>.

Επιπροσθέτως, οι γυναίκες που λάμβαναν α-τοκοφερόλη εμφάνισαν μείωση κατά 21% του κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου, εν συγκρίσει με τις γυναίκες που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Η μείωση του κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου ήταν 12% στις γυναίκες ηλικίας <55 ετών, 26% στις γυναίκες ηλικίας 65 ετών και άνω και 44% στις γυναίκες με ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου <sup>(39,40)</sup>. Αντιθέτως, τα ευρήματα της μελέτης WHS δεν επιβεβαιώθηκαν από την μελέτη Physicians' Health Study II (PHSII), που αφορούσε στην επίδραση της ημερήσιας χορήγησης 180 mg RRR-α-τοκοφερόλης για οκτώ χρόνια στον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υγιείς μεσήλικες άνδρες. Επιπροσθέτως, εγέρθηκαν ανησυχίες σχετικά με την αύξηση κινδύνου αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου από την πρόσληψη υψηλής ποσότητας βιταμίνης E <sup>(40)</sup>.

### Δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου (άτομα υψηλού κινδύνου ή νοσούντα από καρδιαγγειακή νόσο)

**A) Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης:** τα δεδομένα από μελέτες παρατήρησης σχετικά με τον ρόλο που διαδραματίζει η α-τοκοφερόλη στην δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου είναι αντικρουόμενα. Πιο συγκεκριμένα, ενώ στην μελέτη ACADIM (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Disease In Manfredonia) περιγράφηκε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης αντιοξειδωτικών μικροθρεπτικών συστατικών (συμπεριλαμβανομένης της α-τοκοφερόλης) και της βαρύτητας της καρωπιδικής αθηρωμάτωσης <sup>(42)</sup>, άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν αυτό το εύρημα <sup>(43)</sup>.

**B) Δεδομένα από μελέτες παρέμβασης:** στην μελέτη Cambridge Heart AntiOxidant Study (CHAOS) (τυχαίοποιημένη, placebo-controlled μελέτη σε 2.002 ασθενείς με στεφανιαία νόσο), η λήψη είτε 400 IU είτε 800 IU συνθετικής α-τοκοφερόλης ημερησίως για έναν μέσο όρο δεκαοκτώ μηνών μείωσε δραματικά το ποσοστό εμφάνισης μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου κατά 77%, εν συγκρίσει με το placebo γκρουπ, χωρίς όμως να μειώσει το ποσοστό των θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων <sup>(44)</sup>.

Αντιθέτως, άλλες μεγάλες μελέτες που εξέτασαν τον ρόλο της συμπληρωματικής λήψης α-τοκοφερόλης σε καπνιστές (μελέτη ATBC <sup>(45)</sup>), σε άτομα με κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (μελέτη HOPE <sup>(46)</sup>) και σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (μελέτη GISSI <sup>(47)</sup>) δεν κατέδειξαν σημαντική μείωση κινδύνου

καρδιαγγειακής νόσου. Μάλιστα, περιγράφηκε αύξηση του κινδύνου αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου στην μελέτη ATBC και αύξηση του κινδύνου καρδιακής ανεπάρκειας στις μελέτες HOPE και GISSI <sup>(45-47)</sup>.

## Καρκίνος

Αν και το οξειδωτικό στρες αποτελεί ένα αίτιο που μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση μεταλλάξεων και καρκινογένεσης, η αντιοξειδωτική δράση της βιταμίνης E δεν συμβάλλει στην πρόληψη του καρκίνου (ATBC trial <sup>(48)</sup>, VITAL trial <sup>(49)</sup>, PHS II study <sup>(40)</sup>, SELECT trial). Αντιθέτως, στην μελέτη SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer prevention Trial) η λήψη βιταμίνης E σχετίστηκε με αύξηση κατά 17% του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη, εν συγκρίσει με ασθενείς που λάμβαναν placebo. Η αύξηση αυτή του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη ήταν μεγαλύτερη σε συμμετέχοντες με χαμηλό status σεληνίου κατά την έναρξη της μελέτης <sup>(50)</sup>.

Επιπροσθέτως, αύξηση του κινδύνου εμφάνισης προχωρημένου καρκίνου του προστάτη περιγράφηκε στην ομάδα λήψης σεληνίου και στην ομάδα σεληνίου μαζί με βιταμίνη E. Η αύξηση αυτή, όμως, αφορούσε στους συμμετέχοντες με υψηλό status σεληνίου κατά την έναρξη της μελέτης <sup>(50)</sup>.

Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι πολυμορφισμοί σε γονίδια σχετιζόμενα με την βιταμίνη E και γονίδια που κωδικοποιούν αντιοξειδωτικά ένζυμα, όπως οι σελινοπρωτεΐνες, πιθανώς ενέχονται στην συσχέτιση της λήψης υψηλών δόσεων βιταμίνης E και σεληνίου στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη <sup>(51-53)</sup>.

## B) Βιταμίνη E στην Θεραπεία νοσημάτων

### Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας

Η μελέτη Age-Related Eye Disease Study (AREDS) <sup>(54)</sup>, μια μεγάλη, διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη, placebo controlled κλινική μελέτη, αξιολόγησε την επίδραση των υψηλών δόσεων συγκεκριμένων αντιοξειδωτικών (500 mg βιταμίνης C, 400 IU βιταμίνης E, 15 mg βήτα-καροτίνης, 80 mg ψευδάργυρου και 2 mg χαλκού) στην εξέλιξη της AMD σε 3.597 πάσχοντες με AMD ποικίλης βαρύτητας <sup>(28)</sup>. Μετά από μια μέση περίοδο παρακολούθησης 6,3 ετών, πάσχοντες με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης προχωρημένης AMD, που έλαβαν τα αντιοξειδωτικά συμπληρώματα, εμφάνισαν μείωση του κινδύνου κατά 28%, εν συγκρίσει με τους συμμετέχοντες που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από την follow up μελέτη AREDS 2 <sup>(55)</sup>.

## Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος (Non alcoholic Fatty Liver Disease-NAFLD)

Η NAFLD ορίζεται ως συσσώρευση λίπους στο ήπαρ (=στεάτωση) ατόμων με μικρότερη των 20 gr/ημερησίως κατανάλωση αιθανόλης και στα οποία δεν ανευρίσκονται άλλα γνωστά αίτια στεάτωσης <sup>(56,57)</sup>. Η επίπτωσή της είναι αυξημένη στους υπέρβαρους (65%) και παχύσαρκους (90%). Αν και χαρακτηρίζεται συνήθως από καλοήγη πρόγνωση, μπορεί να οδηγήσει σε στεατοπατίδα (non alcoholic steatohepatitis-NASH), ίνωση, κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια και καρκίνο του ήπατος <sup>(58)</sup>. Δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για την NAFLD και την NASH. Συνήθως, συνιστανται αλλαγές του τρόπου ζωής (απώλεια βάρους, άσκηση), σε συνδυασμό με φάρμακα βελτίωσης του μεταβολικού προφίλ του ασθενούς <sup>(59)</sup>. Στην πολυκεντρική μελέτη PIVENS (Ploglitazone versus Vitamin E versus placebo for the treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis), 247 μη διαβητικοί συμμετέχοντες με NASH τυχαιοποιήθηκαν, ώστε να λάβουν ημερησίως για 96 εβδομάδες είτε 30 mg πιογλιταζόνης, είτε 800 IU βιταμίνης E (RRR-α-τοκοφερόλης), ή εικονικό φάρμακο <sup>(60)</sup>. Μόνο σε συμμετέχοντες που λάμβαναν βιταμίνη E παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των ιστολογικών χαρακτηριστικών της νόσου (στεάτωση, ballooning cells κ.λ.π.). Η λήψη της βιταμίνης E συνοδεύτηκε επίσης από μείωση των τρανσαμινασών των ασθενών. Η μείωση των τρανσαμινασών αντανακλά βελτίωση της ηπατοκυτταρικής βλάβης και περιγράφηκε επίσης σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έξι κλινικών μελετών <sup>(61)</sup>. Ο πιθανός θεραπευτικός ρόλος της βιταμίνης E στην NAFLD και την NASH επιβεβαιώθηκε και από δεδομένα άλλων μελετών, στις οποίες η λήψη βιταμίνης E μείωσε το συνολικό σκορ ενεργότητας της νόσου (TONIC trial <sup>(62)</sup>), μείωσε τους δείκτες οξειδωτικού στρες του ήπατος <sup>(63)</sup> και βελτίωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη <sup>(63)</sup> και το λιπιδαιμικό προφίλ των πασχόντων <sup>(63)</sup>.

## Έκπτωση γνωστικών λειτουργιών και νόσος Alzheimer (AD)

Ο εγκέφαλος έχει υψηλές ανάγκες σε οξυγόνο, ενώ συγχρόνως αποτελεί το όργανο εκείνο με την μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Το γεγονός αυτό οδήγησε στην διατύπωση της θεωρίας ότι η σωρευτική επίδραση των ελεύθερων ριζών στους νευρώνες συμβάλλει στην έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών και στην εμφάνιση νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, όπως η Νόσος του Alzheimer και ότι η λήψη αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων (όπως η βιταμίνη E) μπορεί να δράσει είτε προστατευτικά είτε θεραπευτικά <sup>(64)</sup>. Την θεωρία αυτή ενισχύουν ευρήματα από μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, σύμφωνα με τα οποία οι συ-

γκεντρώσεις των αντιοξειδωτικών βιταμινών (A, C και E) του πλάσματος ήταν σημαντικά χαμηλότερες στους ασθενείς με AD και σε σχέση με τα γνωστικά υγιή άτομα <sup>(65)</sup>. Επιπροσθέτως, τα επίπεδα της βιταμίνης E στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με AD είναι χαμηλότερα, εν συγκρίσει με υγιή άτομα <sup>(66)</sup>. Σε μια παλαιότερη πολυκεντρική placebo controlled μελέτη, στην οποία χορηγήθηκαν 2.000 IU dl-α-τοκοφερόλης ημερησίως για δύο χρόνια σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας νόσο Alzheimer, παρατηρήθηκε σημαντική επιβράδυνση της έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας, επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και αύξηση της μέσης επιβίωσης των ασθενών <sup>(64)</sup>. Ωστόσο, νεότερες κλινικές μελέτες δεν επιβεβαιώνουν τα πιο πάνω αποτελέσματα <sup>(67-69)</sup>, θέτοντας την αποτελεσματικότητα της βιταμίνης E στην έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας εν αμφιβόλω και καθιστώντας αναγκαία την διενέργεια περισσότερων μελετών <sup>(70)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Βιταμίνης E

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεν έχουν περιγραφεί ανεπιθύμητες ενέργειες από την διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης E <sup>(6)</sup>. Οι περιγραφείσες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν στην λήψη υψηλών ποσοτήτων βιταμίνης E από συμπληρώματα διατροφής.

### Βιταμίνη E και αύξηση κινδύνου αιμορραγίας

Η λήψη υψηλών ποσοτήτων βιταμίνης E από του στόματος (ποσοτήτων που υπερβαίνουν κατά πολύ τα ανώτατα επίπεδα ανεκτής πρόσληψης-UL) μειώνει την πηκτικότητα του αίματος και αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ο μηχανισμός με τον οποίο η βιταμίνη E σε υψηλές δόσεις μειώνει την πηκτικότητα του αίματος περιλαμβάνει:

1. την άμεση αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων <sup>(78)</sup>
2. και τον ανταγωνισμό με την βιταμίνη K, ως προς την δράση της ως συμπράγοντα της γ-γλουταμυλο-καρβοξυλάσης (GGCX). Φυσιολογικά, η βιταμίνη K δρα ως συμπράγοντα της γ-γλουταμυλο-καρβοξυλάσης, συμβάλλοντας στην ενεργοποίηση των πρωτεϊνών που εξαρτώνται από την βιταμίνη K (VKDPs). Οι πρωτεΐνες που εξαρτώνται από την βιταμίνη K (VKDPs) διακρίνονται σε ηπατικές και εξωηπατικές πρωτεΐνες. Οι ηπατικές VKDPs περιλαμβάνουν τους παράγοντες πήξης II, VII, IX, X και την αντιπηκτική πρωτεΐνη C, την πρωτεΐνη S και την πρωτεΐνη Z, οι οποίες συμμετέχουν στην ρύθμιση της πήξης του αίματος <sup>(79)</sup>.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνει, επίσης, σε από του στόματος λήψη βιταμίνης E και:

1. ταυτόχρονη ανεπάρκεια Βιταμίνης K (όπως ηπατική ανεπάρκεια, λήψη βαρφαρίνης ή κουμαρινικών αντιπηκτικών, σε διαταραχή της εντερικής σύνθεσης της βιταμίνης K λόγω διαταραχή της εντερικής χλωρίδας)
2. ή ταυτόχρονη λήψη ασπιρίνης ή αντιπηκτικών όλων των κατηγοριών

Η δόση στην οποία η βιταμίνη E, που χορηγείται στις ανωτέρω υποκατηγορίες πληθυσμού, αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας δεν έχει διευκρινιστεί <sup>(14)</sup>. Σε κάθε περίπτωση, όμως, το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης της βιταμίνης E δεν ισχύει για αυτές τις υποκατηγορίες, καθώς αυτό έχει καθοριστεί με βάση την πιθανότητα εμφάνισης διαταραχής της πηκτικότητας στον υγιή πληθυσμό <sup>(14)</sup>.

### Βιταμίνη E και αύξηση κινδύνου καρκίνου προστάτη στον άνδρα

Στην μελέτη SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer prevention Trial), η λήψη βιταμίνης E σχετίστηκε με αύξηση κατά 17% του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη, εν συγκρίσει με ασθενείς που λάμβαναν placebo. Η αύξηση αυτή του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη ήταν μεγαλύτερη σε συμμετέχοντες με χαμηλό status σεληνίου κατά την έναρξη της μελέτης <sup>(50)</sup>. Επιπροσθέτως, αύξηση του κινδύνου εμφάνισης προχωρημένου καρκίνου του προστάτη περιγράφηκε στην ομάδα λήψης σεληνίου και στην ομάδα σεληνίου μαζί με βιταμίνη E. Η αύξηση αυτή, όμως, αφορούσε στους συμμετέχοντες με υψηλό status σεληνίου κατά την έναρξη της μελέτης <sup>(50)</sup>. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι πολυμορφισμοί σε γονίδια σχετιζόμενα με την βιταμίνη E και γονίδια που κωδικοποιούν αντιοξειδωτικά ένζυμα, όπως οι σελινοπρωτεΐνες, πιθανώς ενέχονται για την συσχέτιση της λήψης υψηλών δόσεων βιταμίνης E και σεληνίου στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη <sup>(51-53)</sup>. Για τον λόγο αυτό χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για τον καθορισμό των παραγόντων εκείνων (status σεληνίου, γενετικοί πολυμορφισμοί), που μπορεί να συμβάλλουν αθροιστικά με την βιταμίνη E ή/και το σελήνιο στην αύξηση του κινδύνου του καρκίνου του προστάτη.

### Βιταμίνη E και αύξηση θνησιμότητας οιασδήποτε αιτιολογίας

Στοιχεία από περισσότερους από 4.000 συμμετέχοντες με ή χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (μελέτη Framingham Heart και μελέτη Framingham Offspring) δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της λήψης συμπληρωμάτων βιταμίνης E και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας ή της θνησιμότητας οιασδήποτε αιτιολογίας μετά από δεκαετή παρακολούθηση <sup>(71)</sup>. Ωστόσο, εκτός των αναφορών αυξημένου κινδύνου

αιμορραγικού αγγειακού επεισοδίου και καρδιακής ανεπάρκειας κατόπιν συμπληρωματικής λήψης βιταμίνης E σε διάφορες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες <sup>(45-47)</sup>, μια μετα-ανάλυση του 2005 <sup>(72)</sup> συσχέτισε την λήψη βιταμίνης E (σε δόσεις χαμηλότερες του UL) με αύξηση της θνησιμότητας οιασδήποτε αιτιολογίας. Πιο συγκεκριμένα, η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε δεκαεννέα κλινικές μελέτες που αφορούσαν στον ρόλο της συμπληρωματικής λήψης βιταμίνης E στην δευτερογενή πρόληψη νοσημάτων και ως εκ τούτου αφορούσε συμμετέχοντες που έπασχαν από νοσήματα, όπως στεφανιαία νόσο, νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και νόσο Alzheimer. Η μελέτη διαπίστωσε ότι η ημερήσια λήψη τουλάχιστον 400 IU συνθετικής βιταμίνης E σχετίστηκε με αύξηση κατά 4% της θνησιμότητας οιασδήποτε αιτιολογίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο <sup>(72)</sup>. Ωστόσο, η περαιτέρω ανάλυση και η προσαρμογή των δεδομένων της μελέτης στην πρόσληψη και άλλων συμπληρωμάτων βιταμινών και μετάλλων έδειξε ότι ο κίνδυνος θνησιμότητας οιασδήποτε αιτιολογίας αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά (κατά 7%) σε δόση 2.000 IU συνθετικής βιταμίνης E ημερησίως, η οποία είναι σημαντικά υψηλότερη από την UL των ενηλίκων. Επιπροσθέτως, σε μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση 46 τυχαίοποιημένων μελετών με 171.244 συμμετέχοντες, η λήψη βιταμίνης E, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλα αντιοξειδωτικά μικροθρεπτικά συστατικά, δεν μετέβαλε στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο θνησιμότητας οιασδήποτε αιτιολογίας <sup>(73)</sup>. Προς το παρόν, δεν ανευρίσκονται στην βιβλιογραφία αξιόπιστες ενδείξεις σχετικά με την συσχέτιση της συμπληρωματικής λήψης βιταμίνης E (σε δόσεις μικρότερες της UL) και της αύξησης της θνησιμότητας οιασδήποτε αιτιολογίας, ιδιαίτερα σε υγιή άτομα. Εντούτοις, άτομα με προϋπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις που λαμβάνουν υψηλές δόσεις βιταμίνης E μπορεί να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (συμπεριλαμβανομένου του θανάτου), εάν ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι οι υψηλές δόσεις βιταμίνης E μπορεί να επηρεάσουν την φαρμακοκινητική των φαρμάκων που λαμβάνουν και ενδεχομένως να μειώσουν την αποτελεσματικότητα ή να αυξήσουν την τοξικότητά τους <sup>(74)</sup>.

## Αντενδείξεις

Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε 601 ασθενείς με μελαγχρωματική αμφιβληστροειδοπάθεια, η λήψη 400 IU ημερησίως συνθετικής βιταμίνης E (ισοδύναμη με 180 mg RRR-α-τοκοφερόλης) επιτάχυνε σημαντικά την απώλεια της λειτουργίας του αμφιβληστροειδούς, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο <sup>(75)</sup>. Ως εκ τούτου, ασθενείς πάσχοντες από μελαγχρωματική αμφιβληστροειδοπάθεια, οι οποίοι δεν εμφανίζουν ανεπάρκεια βιταμίνης E, συνιστάται να αποφεύγουν την συμπληρωματική λήψη υψηλών δόσεων βιταμίνης E.

## Προφυλάξεις

Σύμφωνα με ορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές, συνιστάται η διακοπή λήψης υψηλών δόσεων βιταμίνης E (800 - 1.200 mg ισοδύναμα τοκοφερόλης) 2-4 εβδομάδες πριν από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένων οδοντιατρικών εργασιών) για την μείωση του κινδύνου αιμορραγίας <sup>(76)</sup>. Άτομα με ιστορικό αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, άτομα με διαταραχές της πηκτικότητας και άτομα που λαμβάνουν αντιπηκτικά πρέπει να συμβουλευούνται τον ιατρό τους προ της έναρξης λήψης βιταμίνης E σε υψηλές ποσότητες.

Η παρεντερική χορήγηση α-τοκοφερόλης σε πρόωρα νεογνά θα πρέπει να γίνεται μόνο υπό ελεγχόμενες συνθήκες και πάντοτε κάτω από παιδιατρική επίβλεψη, καθώς τα πρόωρα νεογνά εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του αιφνίδιου θανάτου <sup>(77)</sup>.

## Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)

Ο καθορισμός του ανώτατου επιπέδου ημερήσιας πρόσληψης βιταμίνης E τόσο στις ΗΠΑ, από το FNB, όσο και στην Ευρωπαϊκή Ένωση, από την EFSA, έγινε βάσει του κινδύνου εμφάνισης αιμορραγίας.

Τα ημερήσια επίπεδα ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης της βιταμίνης E (ως ισοδύναμα α-τοκοφερόλης) στον γενικό πληθυσμό, όπως καθορίστηκαν από την EFSA, αναγράφονται στον [πίνακα 15.5](#). Για τον καθορισμό του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης της βιταμίνης E από την EFSA ελήφθη υπόψη η μελέτη των Meydani και συν. <sup>(81)</sup>, στην οποία η πρόσληψη 540 mg ημερησίως βιταμίνης E δεν συνοδεύτηκε από την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Με βάση την μελέτη αυτή καθορίστηκε ως NOAEL για την βιταμίνη E το επίπεδο των 540 mg ημερησίως. Το NOAEL των 540 mg ημερησίως διαιρέθηκε με το 2 (παράγοντας αβεβαιότητας) και με στρογγυλοποίηση προέκυψαν ως ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης για τον ενήλικο τα 300 mg ημερησίως. Το επίπεδο αυτό ισχύει και για την κύηση και την γαλουχία, λόγω έλλειψης βιβλιογραφικών αναφορών που να αναφέρουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Με τροποποίηση του επιπέδου αυτού βάσει του σωματικού βάρους, προκύπτουν οι αντίστοιχες τιμές στις λοιπές ηλικιακές ομάδες <sup>(14)</sup>. Η EFSA επισημαίνει ότι οι συγκεκριμένες τιμές ισχύουν για τον γενικό πληθυσμό και όχι για υποκατηγορίες αυτού, στις οποίες συνυπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας (π.χ. άτομα με ταυτόχρονη ανεπάρκεια βιταμίνης K και άτομα που λαμβάνουν ασπιρίνη ή αντιπηκτικά όλων των κατηγοριών) <sup>(14)</sup>.

Στις ΗΠΑ και τον Καναδά, το αντίστοιχο ανώτατο επίπεδο ημερήσιας πρόσληψης της βιταμίνης Ε καθορίστηκε, επίσης, με βάση τον κίνδυνο πρόκλησης αιμορραγίας. Εν αντιθέσει με την συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη, όπου οι αναγραφόμενες συστάσεις αφορούν στην RRR-α-τοκοφερόλη (d-α-τοκοφερόλη) και στις 2R-στερεοϊσομερείς μορφές της α-τοκοφερόλης (RSR-, RRS-, RSS), οι συστάσεις στο ανώτατο επίπεδο ημερήσιας πρόσληψης αφορούν στο σύνολο των στερεοϊσομερών της α-τοκοφερόλης (φυσικής και συνθετικής), που ανευρίσκεται σε τρόφιμα, συμπληρώματα και εμπλουτισμένα τρόφιμα. Το σκεπτικό του FNB πίσω από αυτή την διαφοροποίηση είναι το εξής: στον καθορισμό της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης μας ενδιαφέρει κυρίως η βιολογική δραστηριότητα και ως εκ τούτου για τον καθορισμό της χρησιμοποιούμε τις μορφές εκείνες που ανευρίσκονται πρωτίστως στην συστηματική κυ-

κλοφορία (RRR-α-τοκοφερόλη και 2R-στερεοϊσομερείς μορφές της α-τοκοφερόλης (RSR-, RRS-, RSS)). Το γεγονός, ωστόσο, ότι όλες οι μορφές της Ε απορροφώνται αρχικά και εν συνεχεία υφίστανται ηπατικό μεταβολισμό, τις καθιστά δυνητικά επικίνδυνες για την αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, για τον καθορισμό του ανώτατου επιπέδου ημερήσιας πρόσληψης λαμβάνεται υπόψη το σύνολο των στερεοϊσομερών της α-τοκοφερόλης (φυσικής και συνθετικής), που ανευρίσκεται σε τρόφιμα, συμπληρώματα και εμπλουτισμένα τρόφιμα (Πίνακας 15.6).

### Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις της βιταμίνης Ε με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον πίνακα 15.7.

#### ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ α-ΤΟΚΟΦΕΡΟΛΗΣ

Οργανισμός	Ηλικία	Ανώτατο Επίπεδο Ανεκτής Πρόσληψης
FNB (Food and Nutrition Board)	0-1 έτους	Δεν κατέστη δυνατός ο προσδιορισμός**
	1-3 ετών	20 mg
	4-8 ετών	300 mg
	9-13 ετών	600 mg
	14-18 ετών	1.800 mg
	>18 ετών	1.000 mg

\* περιλαμβάνει το σύνολο των στερεοϊσομερών της α-τοκοφερόλης (φυσικής και συνθετικής) που ανευρίσκεται σε τρόφιμα, συμπληρώματα και εμπλουτισμένα τρόφιμα.

\*\* σε αυτή την ηλικία η πρόσληψη βιταμίνης Ε συνιστάται να γίνεται μέσω της διατροφής.

**Σημείωση:** σύμφωνα με τους συντελεστές μετατροπής των mg σε IU:

- το Ανώτατο Επίπεδο Ανεκτής Πρόσληψης σε IU για τη συνθετική τοκοφερόλη (*all-rac*-α-τοκοφερόλη) είναι 1,10 φορές το UL σε mg
- το Ανώτατο Επίπεδο Ανεκτής Πρόσληψης σε IU για τη φυσική τοκοφερόλη (RRR-α-τοκοφερόλη) είναι 1,50 φορές το UL σε mg.

Ως εκ τούτου, η ποσότητα UL των 1.000 mg για ενήλικες αντιστοιχεί σε 1.100 IU συνθετικής τοκοφερόλης ή 1.500 IU φυσικής τοκοφερόλης.

Πίνακας 15.6: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Βιταμίνης Ε σύμφωνα με το FNB.

#### ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Ε ΣΤΟΝ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

(ως ισοδύναμα α-τοκοφερόλης)\*

Οργανισμός	Ηλικία	Ανώτατο Επίπεδο Ανεκτής Πρόσληψης
EFSA (European Food Safety Authority)	1-3 ετών	100 mg
	4-6 ετών	120 mg
	7-10 ετών	160 mg
	11-14 ετών	220 mg
	15-17 ετών	260 mg
	>18 ετών	300 mg
	Κύση	300 mg
Γαλλουχία	300 mg	

Πίνακας 15.5: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Βιταμίνης Ε σύμφωνα με την EFSA.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Ε		
Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις		
Αντιπηκτικά φάρμακα	Ηπαρίνη	Ενίσχυση της αντιπηκτικής δράσης.
	Βαρφαρίνη	Επί λήψεως κουμαρινικών αντιπηκτικών και βαρφαρίνης, συνιστάται παρακολούθηση του INR.
	Κουμαρινικά αντιπηκτικά	
	Αντιαιμοπεταλιακά	
Αντιεπιληπτικά	Πιθανή μείωση των επιπέδων της βιταμίνης Ε στο πλάσμα.	
Εζετιμίμπη	Πιθανή μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης Ε.	
Ισονιαζίδη		
Κολεσιπόλη		
Σουκραλαφάτη		
Υγρή παραφίνη		
Χολεстуραμίνη		
Κυκλοσπορίνη	Πιθανή ενίσχυση της απορρόφησης της κυκλοσπορίνης	
Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα		
Ορλιστάτη	Αναστολή της απορρόφησης της βιταμίνης Ε.	
Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα	Αύξηση των απαιτήσεων της βιταμίνης Ε.	
Τριγλυκερίδια μέσης αλύσου	Πιθανή ενίσχυση της απορρόφησης της βιταμίνης Ε.	
Φυτοστερόλες και φυτοστανόλες	Πιθανή μείωση των επιπέδων της βιταμίνης στο πλάσμα.	
Σκόρδο	Πιθανή ενίσχυση της αντιθρομβωτικής δράσης.	
Ginkgo Biloba		
Κουρκουμίνη		
Ω-3 Λιπαρά οξέα		
Olestra (υποκατάστατο λίπους)	Αναστολή της απορρόφησης της βιταμίνης Ε. Το Olestra είναι ενισχυμένο με βιταμίνη Ε για να αντισταθμίσει αυτήν αλληλεπίδραση.	
Σίδηρος	Πιθανή αύξηση των απαιτήσεων της βιταμίνης Ε, με υψηλές δόσεις του μετάλλου.	
Χαλκός		

Πίνακας 15.7: Αλληλεπιδράσεις Βιταμίνης Ε.

## Βιβλιογραφία

1. Traber MG. Vitamin E. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins R, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 10th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2006;396-411.
2. Traber MG. Vitamin E regulatory mechanisms. Annu Rev Nutr 2007;27:347-62
3. Sen CK, Khanna S, Roy S. Tocotrienols: vitamin E beyond tocopherols. Life Sci 2006;78:2088-98.
4. Dietrich M, Traber MG, Jacques PF, Cross CE, Hu Y, Block G. Does γ-tocopherol play a role in the primary prevention of heart disease and cancer? A review. Am J Coll Nutr 2006;25:292-9.
5. Verhagen H, Buijsse B, Jansen E, Bueno-de-Mesquita B. The state of antioxidant affairs. Nutr Today 2006;41:244-50.
6. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids external link disclaimer. Washington, DC: National

- Academy Press, 2000.
7. Rigotti A. Absorption, transport, and tissue delivery of vitamin E. *Mol Aspects Med.* 2007;28:423–436.
  8. Bjørneboe A, Bjørneboe GE, Drevon CA. Absorption, transport and distribution of vitamin E. *J Nutr.* 1990;120:233–242.
  9. Borel P, Pasquier B, Armand M, Tyssandier V, Grolier P, Alexandre-Gouabau MC, Andre M, Senft M, Peyrot J, Jaussan V, et al. Processing of vitamin A and E in the human gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280:G95–G103.
  10. Bieri JG, Wu AL, Tolliver TJ. Reduced intestinal absorption of vitamin E by low dietary levels of retinoic acid in rats. *J Nutr.* 1981;111:458–467.
  11. Richelle M, Enslin M, Hager C, Groux M, Tavazzi I, Godin JP, Berger A, Métaillon S, Quaille S, Pigué-Welsch C, et al. Both free and esterified plant sterols reduce cholesterol absorption and the bioavailability of beta-carotene and alpha-tocopherol in normocholesterolemic humans. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:171–177.
  12. Doi K, Matsuura M, Kawara A, Tanaka T, Baba S. Influence of dietary fiber (konjac mannan) on absorption of vitamin B12 and vitamin E. *Tohoku J Exp Med.* 1983;141 Suppl:677–681.
  13. Lisa Schmölz, Marc Birringer, Stefan Lorkowski, and Maria Wallert Complexity of vitamin E metabolism. *World J Biol Chem.* 2016 Feb 26; 7(1): 14–43.
  14. Scientific Committee on Food and Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006. Tolerable Upper Intake Levels for vitamins and minerals. European Food Safety Authority, Parma, Italy. Available at: [www.efsa.eu](http://www.efsa.eu).
  15. FAO/WHO Report: “Human Vitamin and Mineral Requirements: Chapter 9. Vitamin E”, 2001.
  16. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. FoodData Central external link disclaimer, 2019.
  17. Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 11th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2012.
  18. Aguglia U, Annesi G, Pasquinelli G, Spadafora P, Gambardella A, Annesi F, Pasqua AA, Cavalcanti F, Crescibene L, Bagalà A, et al. Vitamin E deficiency due to chylomicron retention disease in Marinesco-Sjögren syndrome. *Ann Neurol.* 2000;47:260–264.
  19. Gordon N. Hereditary vitamin-E deficiency. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43:133–135.
  20. Dallman PR. Iron, vitamin E, and folate in the preterm infant. *J Pediatr.* 1974 Dec;85(6):742–52.
  21. Melhorn DK, Gross S. Vitamin E-dependent anemia in the premature infant. II. Relationships between gestational age and absorption of vitamin E. *J Pediatr.* 1971 Oct;79(4):581–8.
  22. Boltshauser E, Weber KP. Laboratory investigations. *Handb Clin Neurol.* 2018;154:287–298.
  23. Tokgöz Y, Terlemeş S, Karul A. Fat soluble vitamin levels in children with newly diagnosed celiac disease, a case control study. *BMC Pediatr.* 2018 Apr 09;18(1):1308.
  24. Teriaký A, Mosli M, Chandok N, Al-Judaibi B, Marotta P, Qumosani K. Prevalence of fat-soluble vitamin (A, D, and E) and zinc deficiency in patients with cirrhosis being assessed for liver transplantation. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2017 Apr-Jun;80(2):237–2419.
  25. Gomez-Pomar E, Hatfield E, Garlitz K, Westgate PM, Bada HS. Vitamin E in the Preterm Infant: A Forgotten Cause of Hemolytic Anemia. *Am J Perinatol.* 2018 Feb;35(3):305–310.
  26. Tyler R. Kemnic; Meghan Coleman. Vitamin E Deficiency.
  27. Cheeseman KH, Holley AE, Kelly FJ, Wasil M, Hughes L, Burton G. Biokinetics in humans of RRR- $\alpha$ -tocopherol: the free phenol, acetate ester, and succinate ester forms of vitamin E. *Free Radic Biol Med.* 1995;19(5):591–598.
  28. Traber MG. Vitamin E. In: Erdman JWJ, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition.* 10th ed. Washington, D.C.: Wiley-Blackwell; 2012:214–229.
  29. Ford ES, Sowell A. Serum  $\alpha$ -tocopherol status in the United States population: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 1999;150(3):290–300.
  30. Fulgoni VL, 3rd, Keast DR, Bailey RL, Dwyer J. Foods, fortificants, and supplements: Where do Americans get their nutrients? *J Nutr.* 2011;141(10):1847–1854
  31. Wu D, Meydani SN. Age-associated changes in immune function: impact of vitamin E intervention and the underlying mechanisms. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2014;14(4):283–289.
  32. Meydani SN, Leka LS, Fine BC, et al. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292(7):828–836.
  33. De la Fuente M, Hernanz A, Guayervas N, Victor VM, Annalich F. Vitamin E ingestion improves several immune functions in elderly men and women. *Free Radic Res.* 2008;42(3):272–280.
  34. Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, Seppanen R, Heliövaara M, Aromaa A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol.* 1994;139(12):1180–1189.
  35. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1996;334(18):1156–1162.
  36. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med.* 1993;328(20):1450–1456.
  37. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med.* 1993;328(20):1444–1449.
  38. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women’s Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(1):56–65.
  39. Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, Zee RY, Buring JE. Effects of random allocation to vitamin E supplementation on the occurrence of venous thromboembolism: report from the Women’s Health Study. *Circulation.* 2007;116(13):1497–1503.
  40. Violi F, Pignatelli P. Letter by Violi and Pignatelli regarding article, “Effects of random allocation to vitamin E supplementation on the occurrence of venous thromboembolism: report from the Women’s Health Study”. *Circulation.* 2008;117(15):e312; author reply e313.
  41. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians’ Health Study II randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300(18):2123–2133.
  42. Riccioni G, D’Orazio N, Palumbo N, et al. Relationship between plasma antioxidant concentrations and carotid intima-media thickness: the Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Disease In Manfredonia Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(3):351–357.
  43. Riccioni G, Bazzano LA. Antioxidant plasma concentration and supplementation in carotid intima media thickness. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(5):723–729.
  44. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet.* 1996;347(9004):781–786.
  45. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, et al. Controlled trial of  $\alpha$ -tocoph-

- erol and  $\beta$ -carotene supplements on stroke incidence and mortality in male smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(1):230-235.
46. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(11):1338-1347.
  47. Marchioli R, Levantesi G, Macchia A, et al. Vitamin E increases the risk of developing heart failure after myocardial infarction: Results from the GIS-SI-Prevenzione trial. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2006;7(5):347-350.
  48. Virtamo J, Taylor PR, Kontto J, et al. Effects of  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotene supplementation on cancer incidence and mortality: 18-year postintervention follow-up of the Alpha-tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study. *Int J Cancer.* 2014;135(1):178-185.
  49. Slatore CG, Littman AJ, Au DH, Satia JA, White E. Long-term use of supplemental multivitamins, vitamin C, vitamin E, and folate does not reduce the risk of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(5):524-530.
  50. Kristal AR, Darke AK, Morris JS, et al. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin e supplementation on prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(3):djt456.
  51. Cheng TY, Barnett MJ, Kristal AR, et al. Genetic variation in myeloperoxidase modifies the association of serum  $\alpha$ -tocopherol with aggressive prostate cancer among current smokers. *J Nutr.* 2011;141(9):1731-1737.
  52. Gerstenberger JP, Bauer SR, Van Blarigan EL, et al. Selenoprotein and antioxidant genes and the risk of high-grade prostate cancer and prostate cancer recurrence. *Prostate.* 2015;75(1):60-69.
  53. Major JM, Yu K, Weinstein SJ, et al. Genetic variants reflecting higher vitamin e status in men are associated with reduced risk of prostate cancer. *J Nutr.* 2014;144(5):729-733.
  54. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
  55. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2005-15.
  56. Finelli C, Tarantino G. Non-alcoholic fatty liver disease, diet and gut microbiota. *Excli j* 2014;13:461-90.
  57. Veena J, Muragundla A, Sidgiddi S, Subramaniam S. Non-alcoholic fatty liver disease: need for a balanced nutritional source. *Br J Nutr* 2014;112:1858-72.
  58. Corbin KD, Zeisel SH. Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:159-65.
  59. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Diabetologia.* 2012;55(4):885-904.
  60. Chalasani NP, Sanyal AJ, Kowdley KV, et al. Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. *Contemp Clin Trials.* 2009;30(1):88-96.
  61. Ji HF. Vitamin E therapy on aminotransferase levels in NAFLD/NASH patients. *Nutrition.* 2015;31(6):899.
  62. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(16):1659-1668.
  63. D'Adamo E, Marcovecchio ML, Giannini C, et al. Improved oxidative stress and cardio-metabolic status in obese prepubertal children with liver steatosis treated with lifestyle combined with Vitamin E. *Free Radic Res.* 2013;47(3):146-153.
  64. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997;336:1216-22.
  65. Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2014;10(4):485-502.
  66. Kontush K, Schekatolina S. Vitamin E in neurodegenerative disorders: Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1031:249-262.
  67. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2005;352(23):2379-2388.
  68. Lloret A, Badia MC, Mora NJ, Pallardo FV, Alonso MD, Vina J. Vitamin E paradox in Alzheimer's disease: it does not prevent loss of cognition and may even be detrimental. *J Alzheimers Dis.* 2009;17(1):143-149. (
  69. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA.* 2014;311(1):33-44.
  70. Isaac MGEKN, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD002854.
  71. Dietrich M, Jacques PF, Pencina MJ, et al. Vitamin E supplement use and the incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in the Framingham Heart Study: Does the underlying health status play a role? *Atherosclerosis.* 2009;205(2):549-553.
  72. Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):37-46
  73. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Meta-regression analyses, meta-analyses, and trial sequential analyses of the effects of supplementation with  $\beta$ -carotene, vitamin A, and vitamin E singly or in different combinations on all-cause mortality: do we have evidence for lack of harm? *PLoS One.* 2013;8(9):e74558.
  74. Traber MG. Vitamin E. In: Erdman JWJ, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition.* 10th ed. Washington, D.C.: Wiley-Blackwell; 2012:214-229.
  75. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(6):761-772.
  76. Hendler SS, Rorvik DR, eds. *PDR for Nutritional Supplements.* 2nd edition ed: Thomson Reuters; 2008.
  77. Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS, Soghier L. What is the appropriate intravenous dose of vitamin E for very-low-birth-weight infants? *J Perinatol.* 2004;24(4):205-207.
  78. Freedman J, Keaney JF Jr. Vitamin E inhibition of platelet aggregation is independent of antioxidant activity. *J Nutr.* 2001 Feb;131(2):374S-7S.
  79. Ashlee Higdon, Anne R. Diers, Joo Yeun Oh, Aimee Landar, and Victor M. Darley-Usmar. *Biochem J.* 2012 Mar 15; 442(Pt 3): 453-464. Cell signalling by reactive lipid species: new concepts and molecular mechanisms.
  80. Marilyn Ehrenshaft, Leesa J. Deterding, Ronald P. Masona. *Tripping Up Trp: Modification of Protein Tryptophan Residues by Reactive Oxygen Species, Modes of Detection, and Biological Consequences:Free Radic Biol Med.* 2015 Dec; 89: 220-228.
  81. Meydani SN, Meydani M, BluyMBERG JB, Leka LS, Pedrosa M, Diamond R,



- Schaefer EJ (1998). Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E in healthy older adults. *Am J Clin Nutr* 68: 311-318.
82. Jiang Q, Christen S, Shigenaga MK, Ames BN.  $\gamma$ -Tocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(6):714-722.
83. Jiang Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med*. 2014;72:76-90.
84. Mah E, Pei R, Guo Y, et al.  $\gamma$ -Tocopherol-rich supplementation additively improves vascular endothelial function during smoking cessation. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:1291-1299.
85. Mah E, Pei R, Guo Y, et al. Greater  $\gamma$ -tocopherol status during acute smoking abstinence with nicotine replacement therapy improved vascular endothelial function by decreasing 8-iso-15(S)-prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$ . *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015;240(4):527-533.
86. Ahsan H, Ahad A, Iqbal J, Siddiqui WA. Pharmacological potential of tocotrienols: a review. *Nutr Metab (Lond)*. 2014;11(1):52.
87. Constantinou C, Papas A, Constantinou AI. Vitamin E and cancer: An insight into the anticancer activities of vitamin E isomers and analogs. *Int J Cancer*. 2008;123(4):739-752.
88. Fu JY, Che HL, Tan DM, Teng KT. Bioavailability of tocotrienols: evidence in human studies. *Nutr Metab (Lond)*. 2014;11(1):5.

## 16. Βιταμίνη Κ

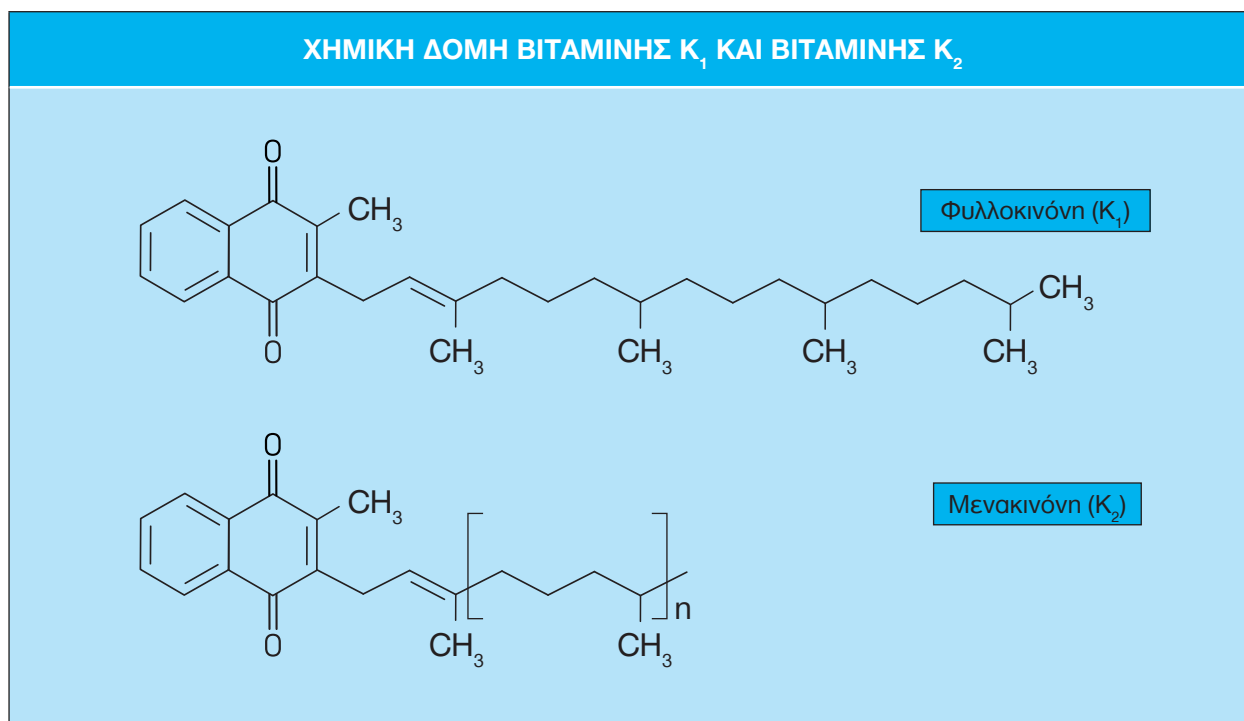
### Εισαγωγή

Με τον όρο βιταμίνη Κ εννοούμε μια ομάδα φυσικών λιποδιαλυτών βιταμινών, που περιλαμβάνει την βιταμίνη Κ<sub>1</sub> (φυτομεναδιόνη ή φυλλοκινόνη) και την βιταμίνη Κ<sub>2</sub> (ομάδα των μενακινονών). Η ονομασία της ως «Κ» προέρχεται από την γερμανική λέξη Koagulation (= πήξη) λόγω του σημαίνοντα ρόλου που διαδραματίζει η βιταμίνη αυτή στην πήξη του αίματος <sup>(1)</sup>. Η βιταμίνη Κ<sub>1</sub> ανευρίσκεται εν αφθονία στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, ενώ οι μενακινόνες συντίθενται από τα βακτήρια της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας ή απαντώνται στα τρόφιμα, όπου τα βακτήρια αποτελούν μέρος της παραγωγικής διαδικασίας. Οι μενακινόνες χαρακτηρίζονται από την επανάληψη των πέντε μονάδων άνθρακα στην πλευρική τους αλυσίδα (ΜΚ-*n*, όπου *n* = αριθμός της επανάληψης των πέντε μονάδων άνθρακα της πλευρικής αλυσίδας). Αναλόγως με τον αριθμό της επανάληψης των πέντε μονάδων άνθρακα της πλευρικής τους αλυσίδας, οι μενακινόνες διακρίνονται από ΜΚ-2 έως ΜΚ-14 <sup>(1-3)</sup>. Η ΜΚ-4 αποτελεί την μοναδική μορφή μενακινόνης που δεν συντίθεται από βακτήρια. Συντίθεται είτε από μεναδιόνη (συνθετική μορφή βιταμίνης Κ, που ανευρίσκεται στις ζωτροφές πουλερικών και χοίρων) είτε από φυλλοκινόνη σε ιστικό επίπεδο. Οι ΜΚ-4, ΜΚ-7 και ΜΚ-9 αποτελούν τις καλύτερα μελετημένες μενακινόνες (Εικόνα 16.1).

Εκτός των φυσικών μορφών βιταμίνης Κ (Κ<sub>1</sub> & Κ<sub>2</sub>), στην ομάδα της βιταμίνης Κ υπάγονται και τα ακόλουθα συνθετικά ανάλογα (Εικόνα 16.2):

- Η βιταμίνη Κ<sub>3</sub> (μεναδιόνη), η οποία χρησιμοποιείται στις ζωτροφές και αποτελεί συνθετικό υδατοδιαλυτό, ανάλογο με βιολογική λειτουργία προβιταμίνης (τρέπεται σε ΜΚ-4 στο ήπαρ) <sup>(4)</sup>
- Η βιταμίνη Κ<sub>4</sub>, που χρησιμοποιείται επίσης στην παρασκευή ζωτροφών
- Η βιταμίνη Κ<sub>5</sub>, που χρησιμοποιείται ως αναστολέας ανάπτυξης μυκήτων

Η ανακάλυψη της ομάδας των βιταμινών Κ έγινε από τους βιοχημικούς Henrik Dam και Edward Doisy. Το πείραμα που οδήγησε στην ανακάλυψη της βιταμίνης Κ αφορούσε στην χορήγηση ελεύθερης σε χοληστερίνη διαίτας, σε κοτόπουλα και στην καταγραφή των συνεπειών της. Οι Dam και Doisy παρατήρησαν ότι τα κοτόπουλα που τρέφονταν με ελεύθερη σε λίπος τροφή παρουσίαζαν επεισόδια αιμορραγιών. Η εμφάνιση αιμορραγίας δεν αναστρεφόταν με την χορήγηση διατροφής που περιείχε τις γνωστές μέχρι τότε βιταμίνες. Έτσι, θεώρησαν ότι η αφαίρεση λίπους στην διαδικασία προετοιμασίας της άλιπης τροφής αφαιρούσε ένα συστατικό, το οποίο συνέβαλε στην πήξη του αίματος. Το συστατικό αυτό το ονόμασαν βιταμίνη πήξης (= Koagulation vitamin).



Εικόνα 16.1: Χημική δομή Βιταμίνης Κ<sub>1</sub> (φυτομεναδιόνη ή φυλλοκινόνη) και Βιταμίνης Κ<sub>2</sub> (ομάδα των μενακινονών). *n* = αριθμός της επανάληψης των 5 μονάδων άνθρακα της πλευρικής αλυσίδας.

## Μεταβολισμός Βιταμίνης Κ

### Απορρόφηση Βιταμίνης Κ

Η διατροφικής προελεύσεως βιταμίνη Κ (φυλλοκινόνη & μενακινόνες διατροφής) ακολουθεί ως λιποδιαλυτή βιταμίνη την εντερική απορρόφηση, τον ηπατικό μεταβολισμό και τις διαδικασίες κυτταρικής πρόσληψης των αντίστοιχων λιπόφιλων μορίων και λιπιδίων. Το ποσοστό απορρόφησης της βιταμίνης Κ κυμαίνεται από 10%-90% του συνόλου της προσλαμβανόμενης <sup>(5)</sup>. Το μεγάλο εύρος στο ποσοστό της βιταμίνης Κ που απορροφάται από τον εντερικό βλεννογόνο οφείλεται στην ανασταλκτική δράση που ασκούν ουσίες που συνυπάρχουν στην τροφή, όπως τα μακράς αλύσου πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και τα πτωχά απορροφούμενα λιποδιαλυτά συστατικά, όπως π.χ. το σκουαλένιο <sup>(5)</sup>. Επιπροσθέτως, η βιταμίνη Κ<sub>1</sub> των τροφών, λόγω ισχυρής σύνδεσης με τους χλωροπλάστες των φυτών, απορροφάται σε μικρότερο βαθμό εν συγκρίσει τόσο με την αδέσμευτη βιταμίνη Κ<sub>1</sub> των συμπληρωμάτων διατροφής <sup>(6)</sup> όσο και με τις μενακινόνες <sup>(9)</sup>. Η αδέσμευτη βιταμίνη Κ<sub>1</sub> έχει καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από την ΜΚ-4 και την ΜΚ-9 και μικρότερη βιοδιαθεσιμότητα από την ΜΚ-7. Διαφορές στην απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα της Κ<sub>1</sub> εμφανίζονται και μεταξύ διαφορετικών τύπων διατροφής. Παραδόξως, δίαιτες που περιλαμβάνουν αυξημένη κατανάλωση fast-food συνοδεύονται από αυξημένη απορρόφηση της Κ<sub>1</sub>. Το γεγονός αυτό οφείλεται πιθανώς στο ότι τα φυτικά έλαια περιέχουν ευκολότερα απορροφήσιμη μορφή βιταμίνης Κ<sub>1</sub> εν συγκρίσει με την Κ<sub>1</sub> των φυτικών πηγών.

Για την απορρόφηση της βιταμίνης Κ απαιτείται ο σχηματισμός χυλομικρού, κάτι που προϋποθέτει φυσιολογική λειτουργία του παγκρέατος και φυσιολογική παραγωγή και έκκριση της χολής. Το χυλομικρό, μέσω της λεμφικής κυκλοφορίας, εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία και στο ήπαρ, το οποίο αποτελεί και την κύρια αποθήκη βιταμίνης Κ του οργανισμού.

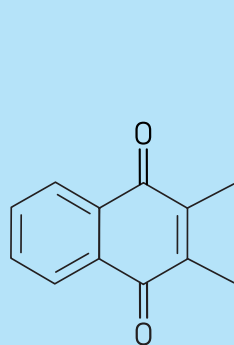
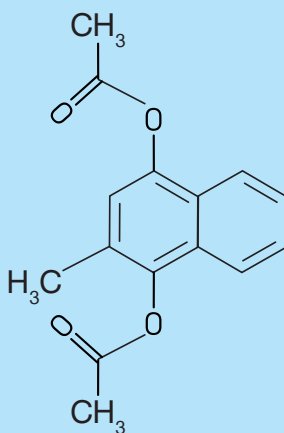
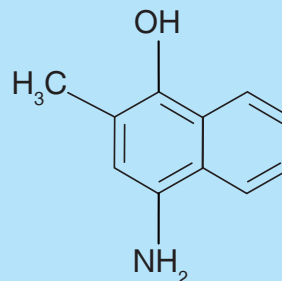
### Ενδογενείς παραγόμενες μενακινόνες

Εν αντιθέσει με την βιταμίνη Κ διατροφικής προελεύσεως, ο μεταβολισμός των μενακινονών που παράγονται από τα βακτήρια της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας παραμένει εν πολλοίς ασαφής. Τα βακτηριοειδή συνθέτουν ΜΚ-10 και ΜΚ-11, τα εντεροβακτήρια ΜΚ-8, τα είδη *Veillonella* ΜΚ-7 και το *Eubacterium lentum* ΜΚ-6. Στο παχύ έντερο ανευρίσκονται μεγάλες ποσότητες μενακινόνες <sup>(6,7)</sup>. Συνολικά, υπολογίζεται ότι το περιεχόμενο του άνω τμήματος του κόλου περιέχει μενακινόνες σε ποσότητα 20 μg/g ξηρού βάρους, με κύριο εκπρόσωπο την ΜΚ-10. Το εάν οι μενακινόνες αυτές συμβάλλουν στο status της βιταμίνης Κ του οργανισμού παραμένει αδιευκρίνιστο.

Αρκετοί ερευνητές, ωστόσο, θεωρούν ότι οι μικροβιακά παραγόμενες μενακινόνες δεν συμβάλλουν στο status της βιταμίνης Κ, καθώς:

1. Αυτές παράγονται στο παχύ έντερο, ενώ η βιταμίνη Κ απορροφάται στην νήστιδα.
2. Στο παχύ έντερο δεν ανευρίσκονται χολικά άλατα, τα οποία είναι απαραίτητα για την απορρόφηση της Κ.

### ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΣΥΝΘΕΤΙΚΩΝ ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ (ΒΙΤΑΜΙΝΗ Κ<sub>3</sub>, ΒΙΤΑΜΙΝΗ Κ<sub>4</sub> ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗ Κ<sub>5</sub>)

Βιταμίνη Κ<sub>3</sub>Βιταμίνη Κ<sub>4</sub>Βιταμίνη Κ<sub>5</sub>

Εικόνα 16.2: Χημική δομή συνθετικών αναλόγων της Βιταμίνης Κ.

Ωστόσο, άλλοι ερευνητές θεωρούν ότι οι μενακινόνες που παράγονται από τα βακτήρια της εντερικής χλωρίδας του παχέος έντερου συμβάλλουν εν μέρει στο status της βιταμίνης K του οργανισμού. Η πρότασή τους στηρίζεται στο ότι τα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, τα οποία στοχεύουν συν τοις άλλοις και στα βιταμινοπαραγωγά βακτήρια του μικροβιώματος, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας βιταμίνης K. Επιπροσθέτως, ένα μέρος της εντερικής χλωρίδας, που διαθέτει την ικανότητα σύνθεσης μενακινονών, εντοπίζεται στον τελικό ειλεό, όπου ανευρίσκονται χολικά άλατα.

## Ηπατικός μεταβολισμός Βιταμίνης K

Η βιταμίνη K που έχει ενσωματωθεί στο κυλομικρό εισέρχεται μέσω της κάτω κοίλης φλέβας στην συστηματική κυκλοφορία και μέσω αυτής στο ήπαρ. Η είσοδος της βιταμίνης K στο ηπατοκύτταρο γίνεται με δύο τρόπους:

- είτε με την σύνδεση του κυλομικρού με τον υποδοχέα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LRP-1),
- είτε με την σύνδεση σωματιδίων LDL, που φέρουν βιταμίνη K με τους LDL υποδοχείς (LDLRs).

Το ήπαρ διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ομοιοστασία της βιταμίνης K, καθώς σε αυτό συντίθενται οι εξαρτώμενοι από αυτή παράγοντες πήξης και αποτελεί ταυτόχρονα το κύριο όργανο καταβολισμού.

Έτσι, επί χαμηλής διατροφικής πρόσληψης, το μεγαλύτερο μέρος της βιταμίνης K παραμένει στο ήπαρ για την σύνθεση των παραγόντων πήξης και στους περιφερικούς ιστούς παρατηρείται μεγάλη έλλειψη βιταμίνης.

Ο ηπατικός καταβολισμός της βιταμίνης K περιλαμβάνει την ω-υδροξυλίωσή της στο ενδοπλασματικό δίκτυο και την ακόλουθη β-οξειδωση και γλυκουρονιδίωσή της στο ηπατικό μιτοχόνδριο. Τα παραγόμενα γλυκουρονίδια απεκκρίνονται στην χολή ή εισέρχονται στην συστηματική κυκλοφορία και απεκκρίνονται μέσω των νεφρών. Αξίζει να επισημανθεί ότι ο ρυθμός του ηπατικού καταβολισμού της βιταμίνης K είναι υψηλότερος για την φυλλοκινόνη, εν συγκρίσει με τις μενακινόνες. Επί παραδείγματι, ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της MK-7 είναι τρεις ημέρες περίπου, ενώ της K<sub>1</sub> είναι μόλις μια-δύο ώρες (Εικόνα 16.3).

Εν αντιθέσει με τις άλλες λιποδιαλυτές βιταμίνες, μόνο μια μικρή ποσότητα βιταμίνης K ανευρίσκεται τόσο στο ήπαρ όσο και στην συστηματική κυκλοφορία (1,5 μg/kg σωματικού βάρους) <sup>(6,8)</sup>, κάτι που οφείλεται στον ταχύ μεταβολισμό της. Πιο συγκεκριμένα, ο οργανισμός χρησιμοποιεί μόνο το 30% - 40% του συνόλου της από του στόματος προσλαμβανόμενης βιταμίνης K, ενώ το 20% αποβάλλεται μέσω των ούρων (ως υδατοδιαλυτοί μετα-

βολίτες) και το υπόλοιπο 40% - 50% αποβάλλεται στα κόπρανα μέσω της χολής <sup>(6,8)</sup>.

## Συστηματική κυκλοφορία Βιταμίνης K

Το μεγαλύτερο μέρος της βιταμίνης K μεταφέρεται στην συστηματική κυκλοφορία ενσωματωμένο στην VLDL και την LDL, ενώ ένα μικρό μέρος μεταφέρεται και μέσω των κυλομικρών. Η πρόσληψή της από τους περιφερικούς ιστούς γίνεται μέσω σύνδεσης με τους υποδοχείς των λιποπρωτεϊνών της κυτταρικής επιφάνειας και επακόλουθης ενδοκύτωσης (LDLR and LRP).

## Ιστική κατανομή Βιταμίνης K

Η υψηλότερη ποσότητα της βιταμίνης K εντοπίζεται στο ήπαρ, όπου συντίθενται οι εξαρτώμενοι από αυτή παράγοντες πήξης. Εκτός του ήπατος, η βιταμίνη K ανευρίσκεται και σε άλλα όργανα του οργανισμού, όπως ο εγκέφαλος, το πάγκρεας, τα οστά, η καρδιά και τα αγγεία <sup>(6-8)</sup>. Εξωηπατικά, η μεγαλύτερη ποσότητα της K ανευρίσκεται στα οστά, όπου και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία του οστίτη ιστού. Η ιστική κατανομή της K διαφέρει αναλόγως των επιμέρους μορφών της. Αναλογικά, η μεγαλύτερη ποσότητα K<sub>1</sub> ανευρίσκεται στο ήπαρ και στην καρδιά, ενώ στο πάγκρεας, στους όρχεις, στα αρτηριακά τοιχώματα και στα οστά ανευρίσκεται αναλογικά η μεγαλύτερη ποσότητα K<sub>2</sub>. Παραδόξως, στο ήπαρ οι συγκεντρώσεις της K<sub>1</sub> υπερτερούν οριακά της συγκεντρώσεως της K<sub>2</sub>. Το γεγονός αυτό οφείλεται στον ηπατικό καταβολισμό της βιταμίνης K, ο οποίος είναι ταχύτερος για την φυλλοκινόνη.

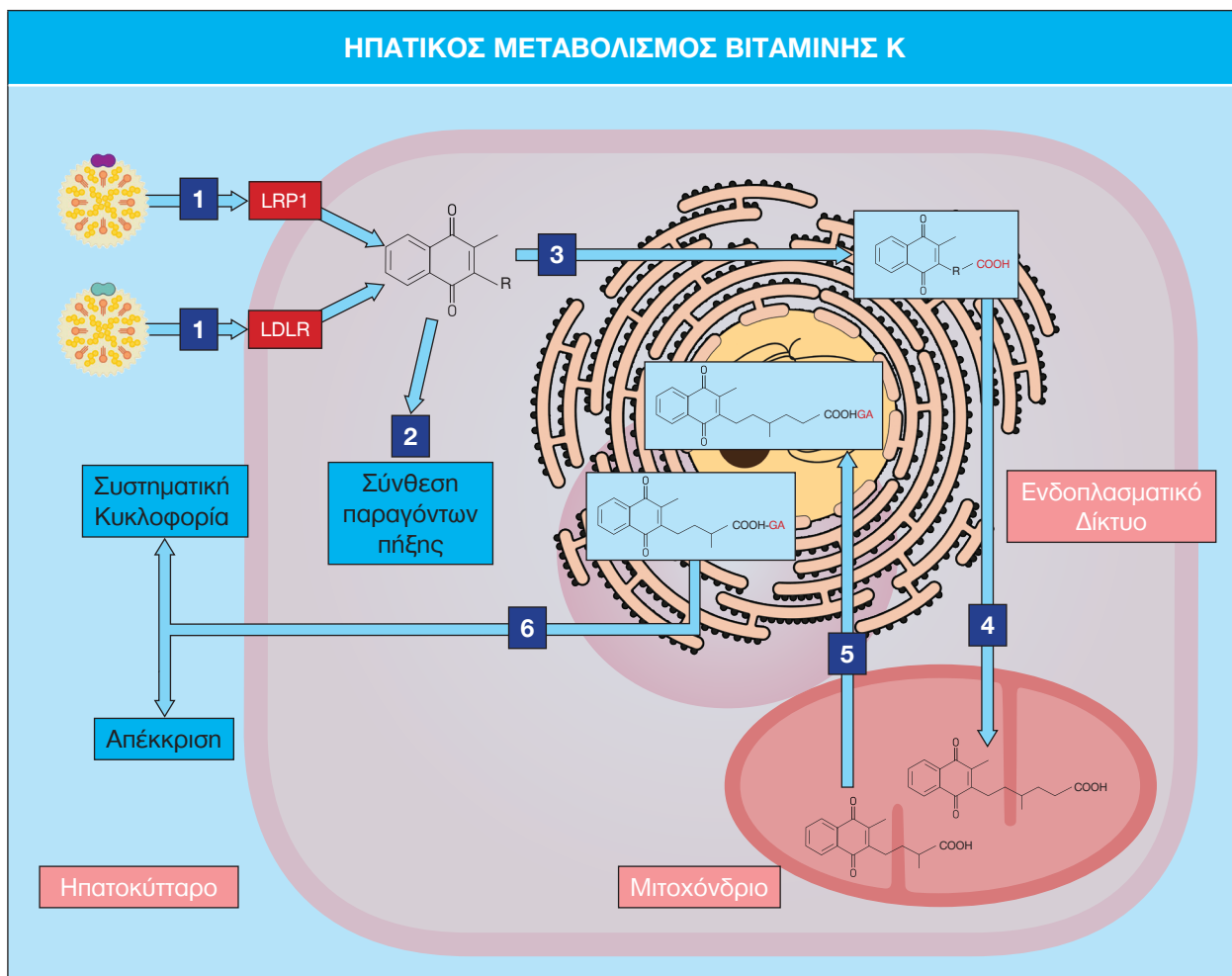
## MK-4

Μια ιδιαίτερη μενακινόνη είναι η MK-4. Εν αντιθέσει με τις υπόλοιπες μενακινόνες, δεν παράγεται από τα βακτήρια, αλλά συντίθεται ενδογενώς από φυλλοκινόνη (στον άνθρωπο) και από μεναδιόνη (στα ζώα). Η MK-4 αποθηκεύεται εκτός του ήπατος σε μια σειρά από όργανα. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την ύπαρξη ενός μοναδικού βιοχημικού μονοπατιού για την σύνθεσή της, δείχνει ότι η MK-4 έχει ιδιαίτερες βιολογικές λειτουργίες που δεν έχουν ακόμη προσδιοριστεί <sup>(9)</sup>.

Ο μεταβολισμός της βιταμίνης K απεικονίζεται σχηματικά στην [εικόνα 16.4](#).

## Βιολογικός ρόλος Βιταμίνης K

Ο σημαντικότερος βιολογικός ρόλος της βιταμίνης K είναι η δράση της ως συμπαραγόντας στο ένζυμο γ-γλουταμυλο-καρβοξυλάση (GGCX). Το ένζυμο αυτό συμμετέχει στην γ-καρβοξυλίωση και ενεργοποίηση μιας κατηγορίας πρωτεϊνών που ονομάζονται πρωτε-



**Εικόνα 16.3: Ηπατικός μεταβολισμός Βιταμίνης Κ.** (1) Η είσοδος της βιταμίνης Κ στο ηπατοκύτταρο γίνεται με την σύνδεση του χυλομικρού με τον υποδοχέα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LRP-1) και με τη σύνδεση σωματιδίων LDL που φέρουν βιταμίνη Κ με τους LDL υποδοχείς (LDLRs). Ενδοκυτταρίως συμμετέχει στη σύνθεση των παραγόντων πήξης (2) και λειτουργεί ως αποθήκη για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού σε Κ. Η περίσσεια της βιταμίνης Κ υπόκειται σε ω-υδροξυλίωση (3) στο ενδοπλασματικό δίκτυο και β-οξειδωση (4) και γλυκουρονιδωση (5) στο ηπατικό μιτοχόνδριο. Τα παραγόμενα γλυκουρονίδια απεκκρίνονται στη χολή ή εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία και απεκκρίνονται μέσω των νεφρών (6).

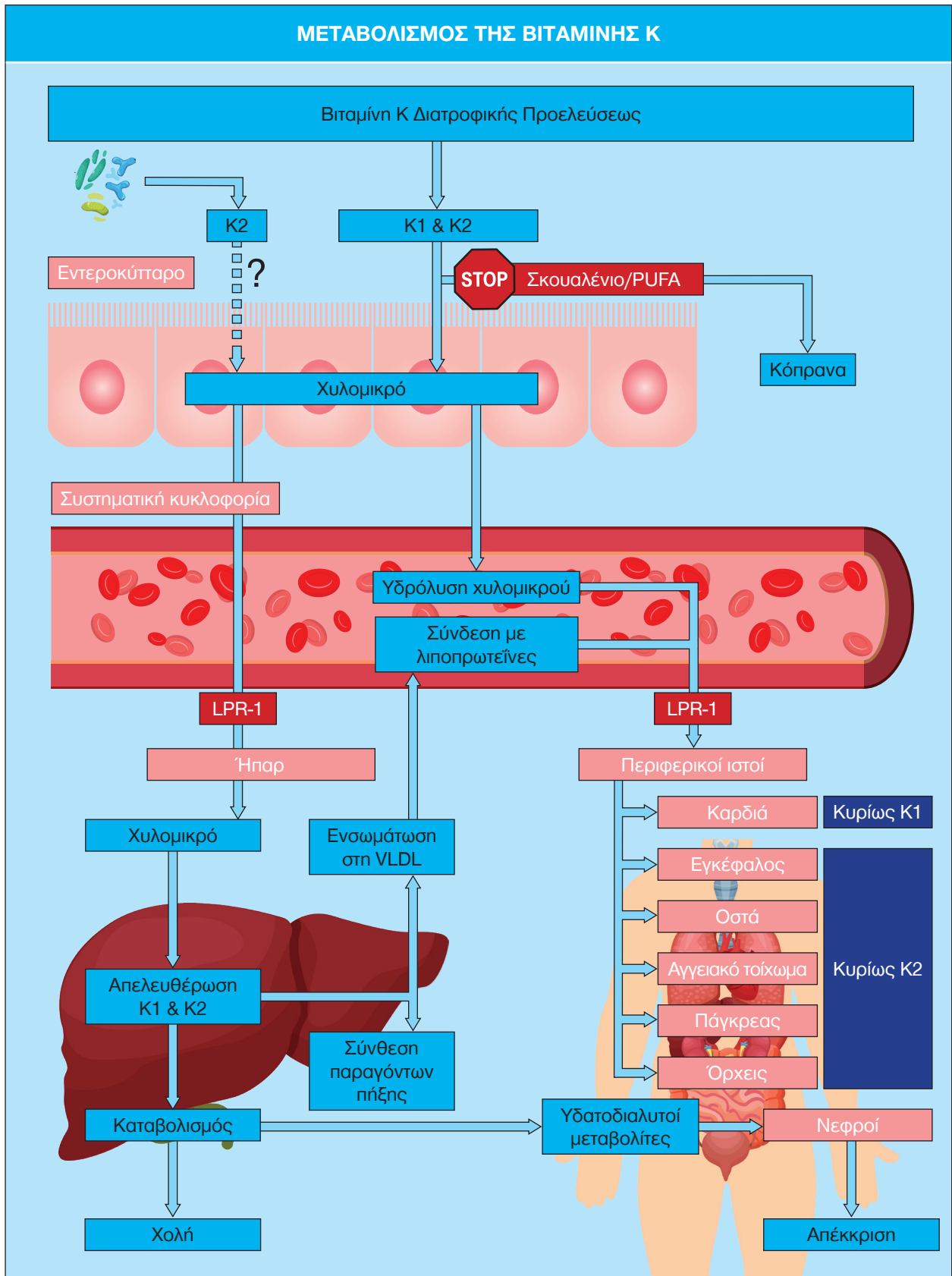
ίνες εξαρτώμενες από την βιταμίνη Κ (VKDPs-Vitamin K dependent Proteins). Πιο συγκεκριμένα, η GGCX καταλύει τα κατάλοιπα του γλουταμινικού (Glu) των VKDPs σε γ-καρβοξυ-γλουταμινικά κατάλοιπα (Gla), καθιστώντας τις VKDPs ικανές στο να δεσμεύουν μόρια ασβεστίου (ασβέστιο-δεσμευτική λειτουργία) <sup>(6)</sup> (Εικόνα 16.5).

Η όλη διαδικασία λαμβάνει χώρα σε μια βιοχημική αντίδραση, που ονομάζεται οξειδοαναγωγικός κύκλος της βιταμίνης Κ. Σε αυτή την αντίδραση ένα μόριο βιταμίνης Κ ανακυκλώνεται μέσω οξειδοαναγωγής και χρησιμοποιείται πολλές φορές στην γ-καρβοξυλίωση περισσότερων της μιας πρωτεΐνης εξαρτώμενης από την βιταμίνη Κ. Η πρώτη αντίδραση του κύκλου περιλαμβάνει την αναγωγή της βιταμίνης Κ σε βιταμίνη Κ-υδροκινόννη (KH<sub>2</sub>) με την επίδραση του ενζύμου αναγωγάσης της κινόννης.

Η βιταμίνη Κ-υδροκινόννη (KH<sub>2</sub>) δωρίζει ένα ζεύγος ηλεκτρονίων στην GGCX και οξειδώνεται σε εποξειδίο βιταμίνης Κ (KO). Η αναγωγή της GGCX την καθιστά ενεργή όσον αφορά στην γ-καρβοξυλίωση και ενεργοποίηση των VKDPs, ενώ το εποξειδίο της βιταμίνης Κ, με την δράση του ενζύμου αναγωγάσης του εποξειδίου της βιταμίνης Κ (Vitamin K-epoxide reductase/VKOR), ανάγεται σε βιταμίνη Κ, κλείνοντας έτσι τον οξειδοαναγωγικό κύκλο της βιταμίνης Κ <sup>(10,11)</sup> (Εικόνα 16.6).

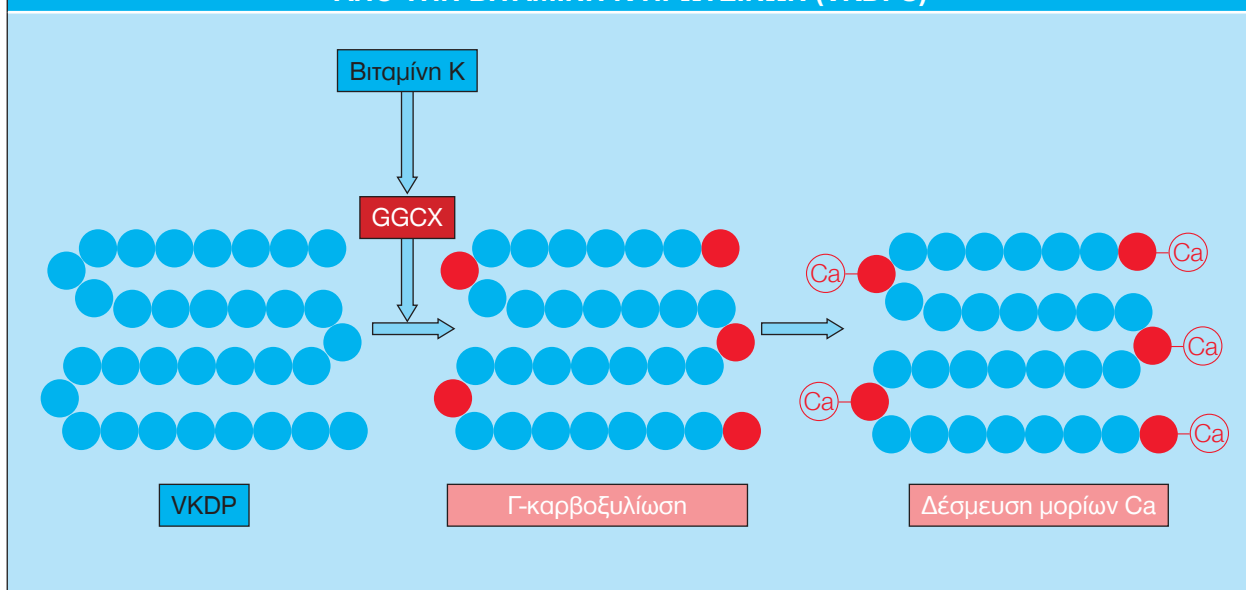
Το γεγονός της επαναχρησιμοποίησης ενός μορίου βιταμίνης Κ σε περισσότερες της μιας γ-καρβοξυλίωσης των VKDPs οφείλεται πιθανώς στην μειωμένη ικανότητα του οργανισμού να αποθηκεύει βιταμίνη Κ <sup>(10,11)</sup>.

Οι πρωτεΐνες που εξαρτώνται από την βιταμίνη Κ διακρίνονται σε ηπατικές και εξωηπατικές.



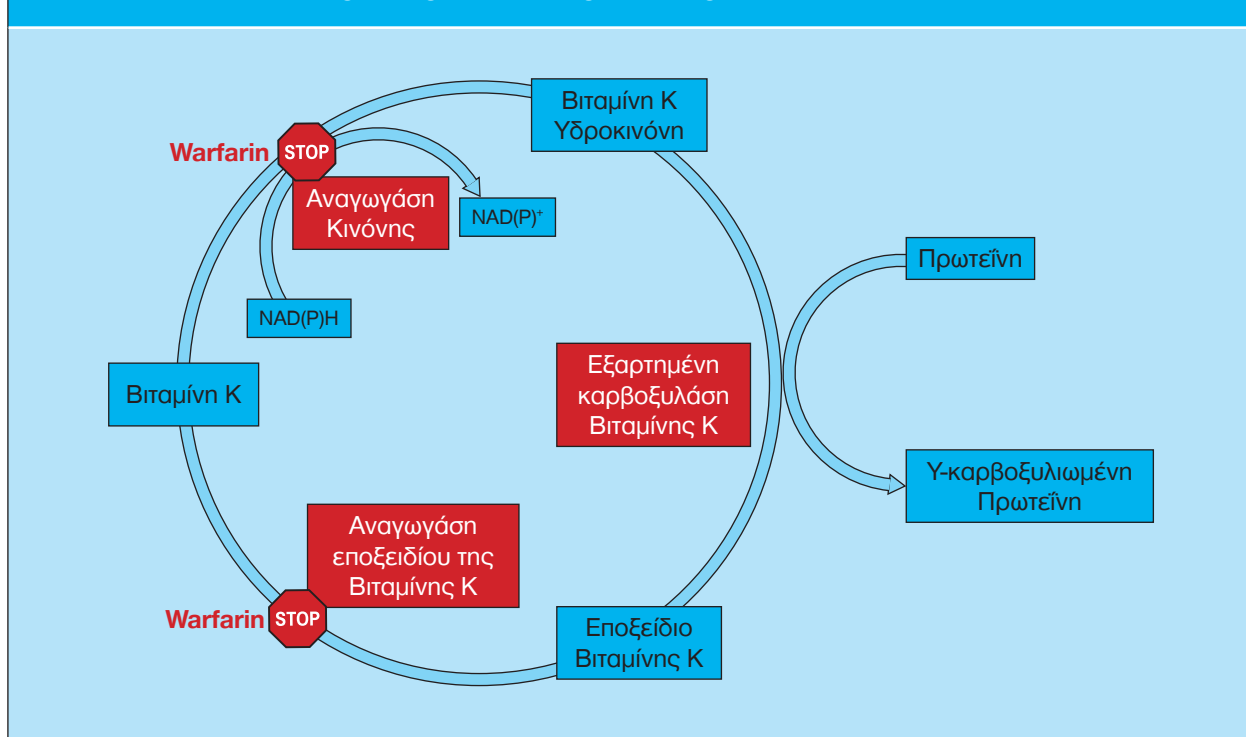
Εικόνα 16.4: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της Βιταμίνης Κ.

### Γ-ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΩΣΗ ΚΑΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗ Κ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ (VKDPS)



**Εικόνα 16.5:** Γ-καρβοξυλίωση και ενεργοποίηση των εξαρτώμενων από την Βιταμίνη Κ πρωτεϊνών (VKDPS). Η βιταμίνη Κ δρα ως συμπράγοντας στο ένζυμο γ-γλουτάμυλο καρβοξυλάση (GGCX). Η GGCX καταλύει τα κατάλοιπα του γλουταμινικού (Glu) των VKDPS, σε γ-καρβοξυγλουταμινικά κατάλοιπα (Gla), καθιστώντας τις VKDPS ικανές, στο να δεσμεύουν μόρια ασβεστίου (ασβεστόιο - δεσμευτική λειτουργία).

### ΟΞΕΙΔΟΑΝΑΓΩΓΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ



**Εικόνα 16.6:** Οξειδοαναγωγικός κύκλος Βιταμίνης Κ. Με την επίδραση του ενζύμου αναγωγή της κινόννης, η βιταμίνη Κ ανάγεται σε βιταμίνη Κ-υδροκινόννη (KH<sub>2</sub>). Η KH<sub>2</sub> δωρίζοντας ένα ζεύγος ηλεκτρονίων στην GGCX, οξειδώνεται σε εποξειδίο βιταμίνης Κ (KO). Η GGCX καταλύει τα κατάλοιπα του γλουταμινικού (Glu), σε γ-καρβοξυγλουταμινικά κατάλοιπα (Gla), ενεργοποιώντας την VKDP και καθιστώντας την ικανή να δεσμεύει μόρια ασβεστίου. Το εποξειδίο βιταμίνης Κ (KO) με την δράση του ενζύμου αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης Κ (VitaminK- epoxidoreductase / VKOR), ανάγεται σε βιταμίνη Κ, κλείνοντας έτσι τον οξειδοαναγωγικό κύκλο της βιταμίνης Κ. Παρατηρείστε την ανασταλτική επίδραση της βαρφαρίνης επί της αναγωγής του εποξειδίου της βιταμίνης Κ και επί της αναγωγής της κινόννης.

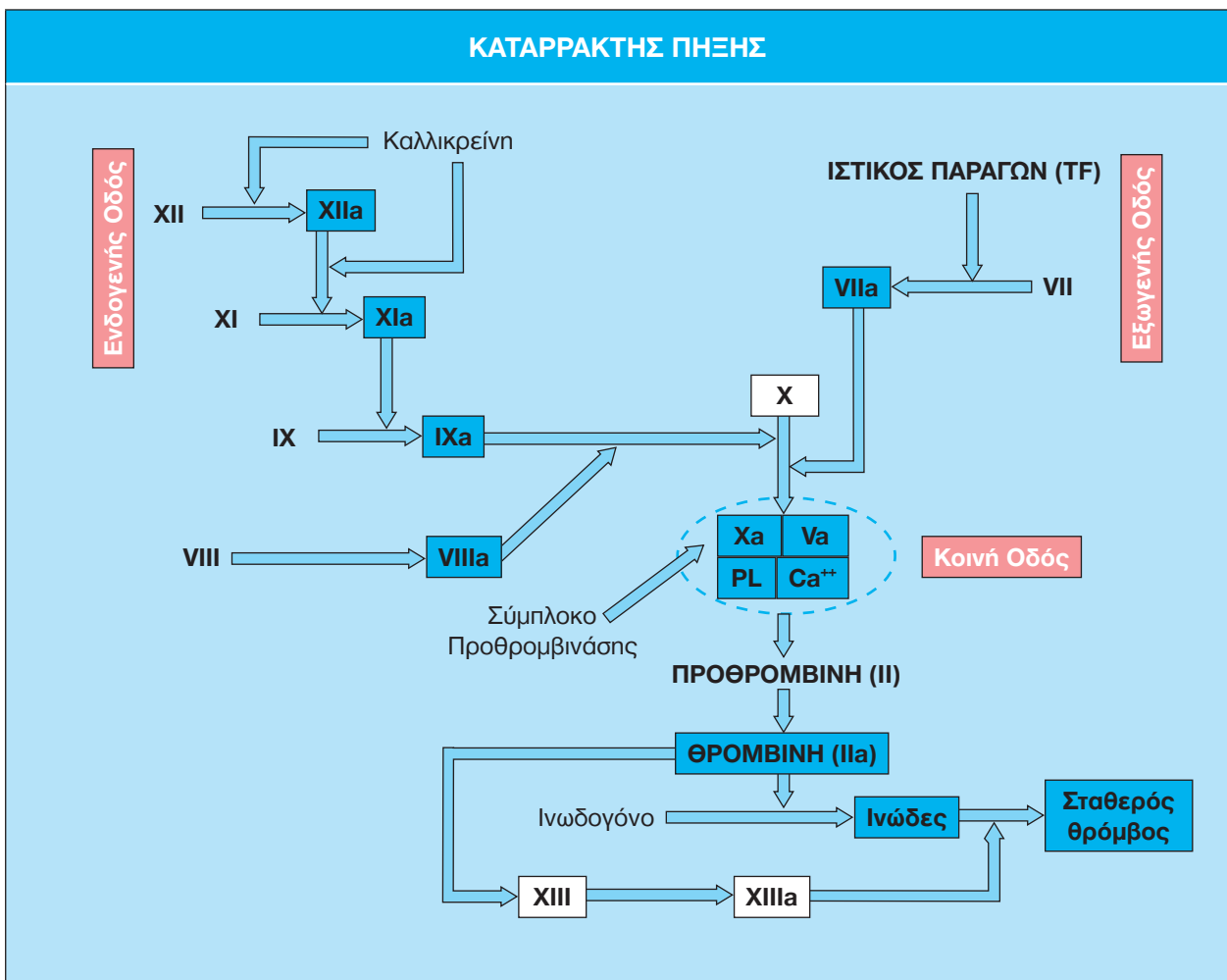
### Ηπατικές VKDPs

Οι ηπατικές VKDPs περιλαμβάνουν τους παράγοντες πήξης II, VII, IX, X, την πρωτεΐνη C, την πρωτεΐνη S, την πρωτεΐνη Z, την τρανσθυρετίνη και την ρετινοδεσμευτική πρωτεΐνη (RBP–Retinol Binding Protein). Με εξαίρεση την τρανσθυρετίνη, που αποτελεί πρωτεΐνη μεταφοράς της θυροξίνης και την RBP, που αποτελεί πρωτεΐνη μεταφοράς της ρετινόλης, οι ηπατικές VKDPs αποτελούν σημαντικό μέρος του μηχανισμού της πήξης. Αξίζει, επίσης, να σημειωθεί ότι η πρωτεΐνη S συντίθεται και από οστεοβλάστες, αλλά ο ρόλος της στον μεταβολισμό των οστών είναι ασαφής. Τα παιδιά με κληρονομική ανεπάρκεια πρωτεΐνης S υφίστανται επιπλοκές, που σχετίζονται με αύξηση της πηκτικότητας του αίματος καθώς και μειωμένη οστική πυκνότητα.

### Βιταμίνη Κ και πήξη του αίματος

Ο μηχανισμός της πήξης (καταρράκτης της πήξης) αποτελεί ένα σύνολο διαδοχικών αντιδράσεων, οι οποίες ενεργοποιούνται με καταλυτικό μηχανισμό, τελικό αποτέλεσμα των οποίων είναι η μετατροπή του διαλυτού ινωδογόνου σε αδιάλυτο ινώδες και σε πλέγμα ινικής, μέσα στο οποίο εγκλωβίζονται κυτταρικά στοιχεία, σχηματίζοντας τον θρόμβο. Οι καταλυτικές αυτές αντιδράσεις αλληλορυθμίζονται με μηχανισμούς θετικής ή αρνητικής ανάδρασης (Εικόνα 16.7).

Κεντρικό ρόλο στον καταρράκτη της πήξης διαδραματίζουν οι παράγοντες II (προθρομβίνη), VII (προκονβερτίνη), IX (αντιαιμορροφιλικός παράγοντας Β) και X (προθρομβινάση). Οι παράγοντες αυτοί συντίθενται στο



**Εικόνα 16.7: Καταρράκτης πήξης.** Η πήξη του αίματος περιλαμβάνει την μετατροπή μιας διαλυτής πρωτεΐνης του πλάσματος, του ινωδογόνου, σε αδιάλυτο ινώδες. Τα μόρια του ινώδους πολυμερίζονται, σχηματίζοντας ένα τρισδιάστατο πλέγμα που ονομάζεται δίκτυο ινικής. Στις βρογχίδες του πλέγματος εγκλωβίζονται τα έμμορφα συστατικά του αίματος (ερυθρά, λευκά και αιμοπετάλια) σχηματίζοντας τον θρόμβο.

**I:** Ινωδογόνο, **II:** Προθρομβίνη, **III:** Θρομβοπλαστίνη (ιστικός παράγοντας), **IV:** Ασβέστιο, **V:** Επιταχυντικός ή ασταθής παράγοντας, **VII:** Προκονβερτίνη ή SPCA ή παράγοντας σταθεροποίησης, **VIII:** Αντιαιμορροφιλικός παράγοντας Α, **IX:** Αντιαιμορροφιλικός παράγοντας Β ή παράγοντας Christmas, **X:** Προθρομβινάση ή παράγοντας Stuart-Power, **XI:** Πρόδρομος θρομβοπλαστικός παράγοντας πλάσματος, **XII:** Παράγοντας Hageman, **XIII:** Παράγοντας σταθεροποίησης της ινικής, **PL:** Φωσfolιπίδια.



ήπαρ και αποτελούν πρωτεΐνες εξαρτώμενες από την βιταμίνη K, δηλαδή απαιτείται η παρουσία βιταμίνης K, ώστε να υποστούν καρβοξυλίωση και να καταστούν ικανές να δεσμεύουν μόρια ασβεστίου. Η ασβέστιο-δεσμευτική ικανότητα αυτών των παραγόντων πήξης είναι απαραίτητη προϋπόθεση, ώστε να συμμετάσχουν στον καταρράκτη της πήξης.

Εκτός της ενεργοποίησης των παραγόντων πήξης, η βιταμίνη K συμμετέχει στην ενεργοποίηση των πρωτεϊνών C, S και Z. Η πρωτεΐνη Z ενισχύει την δράση της θρομβίνης (ενεργοποιημένη μορφή της προθρομβίνης) με την προώθηση σύνδεσής της με φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών, ενώ οι πρωτεΐνες C και S αποτελούν μέρος του συστήματος ελέγχου της αιμόστασης, αποτρέποντας τον ανεξέλεγκτο σχηματισμό θρόμβου (12).

Η υπερβολική πρόσληψη βιταμίνης K (είτε K<sub>1</sub>, είτε K<sub>2</sub>) δεν συνοδεύεται από διαταραχή του μηχανισμού της πήξης. Αντιθέτως, μια ολόκληρη κατηγορία αντιπηκτικών δρα μέσω της αναστολής της δράσης της K επί του μηχανισμού της πήξης (κουμαρινικά αντιπηκτικά). Ο μηχανισμός δράσης τους περιλαμβάνει την αναστολή της αναγωγής του εποξειδίου της βιταμίνης K (Vitamin K-epoxide reductase/VKOR) και της αναγωγής της κινόνης, με αποτέλεσμα διακοπή του οξειδοαναγωγικού κύκλου της βιταμίνης K. Η διακοπή του κύκλου προκαλεί ανεπαρκή γ-καρβοξυλίωση και ενεργοποίηση των πρωτεϊνών πήξης που εξαρτώνται από την βιταμίνη K και ως εκ τούτου αναστολή της φυσιολογικής πήξης (Εικόνα 16.6).

Η υψηλή διατροφική πρόσληψη βιταμίνης K από ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά δύναται να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά, η διατροφική πρόσληψη βιταμίνης K δεν πρέπει να υπερβαίνει τις τρέχουσες διατροφικές συστάσεις (90 έως 120 μg ημερησίως) (13).

Λόγω, επίσης, της μεγάλης μεταβλητότητας της ανταπόκρισης των ασθενών (μη προβλέψιμη και ασταθής σχέση δόσης/αποτελεσματικότητας) στους αντιμεταβολίτες της βιταμίνης K, έχει προταθεί ότι η καθημερινή συμπληρωματική λήψη χαμηλής δόσης φυλλοκινόνης μπορεί να βελτιώσει την σταθερότητα της αντιπηκτικής θεραπείας. Ωστόσο, πρόσφατες μετα-αναλύσεις ανέδειξαν την έλλειψη επαρκών αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με το όφελος της καθημερινής συμπληρωματικής λήψης χαμηλής δόσης φυλλοκινόνης σε όσους λαμβάνουν αντιμεταβολίτες της βιταμίνης K (14-15).

## Εξωηπατικές VKDPs

Οι εξωηπατικές VKDPs περιλαμβάνουν την πρωτεΐ-

νη Gla της θεμέλιας ουσίας (Matrix GLA/MGP), την οστεοκαλσίνη, την πλούσια σε Gla πρωτεΐνη (GLA Rich Protein/GRP), τις διαμεμβρανικές GLA πρωτεΐνες (TMG3 και TMG4), τις πλούσιες σε προλίνη GLA πρωτεΐνες (PRGP1 και PRGP2), την πρωτεΐνη Gas-6 και την περιοσίνη. Ο βιολογικός ρόλος των εξωηπατικών VKDPs περιγράφεται στον Πίνακα 16.1.

## Βιταμίνη K και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις

Λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων σχετικά με την απορρόφηση, βιοδιαθεσιμότητα και περιεκτικότητα των ιστών σε μενακινόνες, οι διατροφικές συστάσεις της βιταμίνης K αφορούν στην φυλλοκινόνη (K<sub>1</sub>) (41).

Δεν έχει καθοριστεί συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη για την βιταμίνη K<sub>1</sub>, λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων για τον καταρχήν καθορισμό της EAR (μέση εκτιμώμενης απαίτησης). Η μέση εκτιμώμενη απαίτηση (ή μέση απαίτηση) του εκάστοτε μικροθρεπτικού συστατικού είναι η τιμή πρόσληψης που καλύπτει τις ανάγκες του 50% των ατόμων μίας συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας και φύλου. Ως εκ τούτου, τόσο στην Ευρωπαϊκή Ένωση (EFSA) όσο και στις Η.Π.Α. (Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB)) έχουν καθοριστεί επίπεδα επαρκούς πρόσληψης (Adequate Intake-AI) για την βιταμίνη K<sub>1</sub>. Η επαρκής πρόσληψη θρεπτικού συστατικού είναι η έμμεσα εκτιμώμενη πρόσληψη που θεωρείται επαρκής για μια συγκεκριμένη ομάδα υγιών ατόμων. Τα επίπεδα επαρκούς πρόσληψης καθορίστηκαν με βάση τον φυσιολογικό ρόλο που δραματίζει η βιταμίνη K στην πήξη του αίματος.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, σύμφωνα με την EFSA, τα επίπεδα επαρκούς πρόσληψης για την βιταμίνη K<sub>1</sub> ορίζονται σε 1 μg/kg σωματικού βάρους (25).

Τα επίπεδα επαρκούς πρόσληψης (AI) της βιταμίνης K<sub>1</sub> στις ΗΠΑ, όπως αυτά καθιερώθηκαν το 2001, αναγράφονται στον Πίνακα 16.2. Η AI για τα νεογνά και βρέφη βασίστηκε στην εκτιμώμενη μέση πρόσληψη βιταμίνης K<sub>1</sub> από το μητρικό γάλα σε υγιή θηλάζοντα βρέφη και στο γεγονός ότι τα νεογνά λαμβάνουν προφυλακτικά βιταμίνη K<sub>1</sub> κατά την γέννηση, σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής και Καναδικής Παιδιατρικής Εταιρείας (26).

## Διατροφικές πηγές Βιταμίνης K

### Διατροφικές πηγές Βιταμίνης K<sub>1</sub>

Η φυλλοκινόνη αποτελεί την κύρια μορφή βιταμίνης K της διατροφής στον Δυτικό κόσμο. Τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά και ορισμένα φυτικά έλαια (έλαιο σόγιας, έλαιο κράμβης, ελαιόλαδο και βαμβάκελαιο) αποτε-

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΕΞΩΗΠΑΤΙΚΩΝ VKDP`S	
VKDP	Βιολογικός ρόλος
<b>Matrix GLA / mgP</b>	Η mgP έχει ανευρεθεί σε χόνδρους, οστά και μαλακά μέρη, συμπεριλαμβανομένων των τοιχωμάτων των αιμοφόρων αγγείων, όπου συντίθεται και εκκρίνεται από τις λείες μυϊκές ίνες. Αποτελεί ισχυρό αναστολέα της επασβέστωσης <sup>(16)</sup> .
<b>GLA Rich Protein / GRP</b>	Η GRP και η περιοστίνη συντίθενται στα οστά, αλλά ο ρόλος τους στον οστικό μεταβολισμό είναι ακόμη ασαφής <sup>(17,18)</sup> . Η GRP εκφράζεται στο δέρμα και τα αγγεία, και ενσωματώνεται επί των παθολογικών εναποθέσεων ασβεστίου σε ασβεστοποιημένες αρτηρίες και ασβεστοποιημένες αλλοιώσεις του δέρματος. Ως εκ τούτου φαίνεται ότι συμμετέχει επί της παθοφυσιολογίας των επασβετώσεων <sup>(19)</sup> .
<b>Περιοστίνη</b>	Η περιοστίνη συμμετέχει στην αγγειογένεση, στην κυτταρική προσκόλληση και κινητικότητα, ενώ έχει συσχετιστεί με μηχανισμούς που αφορούν στην φλεγμονώδη απόκριση, το βρογχικό άσθμα και την καρκινογένεση.
<b>Οστεοκαλσίνη</b>	Η λειτουργία της οστεοκαλσίνης είναι ακόμα ασαφής, αλλά πιστεύεται ότι σχετίζεται με την εναπόθεση των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη στα ινίδια του κολλαγόνου στον οστίτη ιστό <sup>(20)</sup> .
<b>Gas6</b>	Αποτελεί συνδέτη των διαμεμβρανικών υποδοχέων κινάσης της τυροσίνης συμμετέχοντας στην μετάδοση του κυτταρικού σήματος. Εμπλέκεται σε πολλαπλές λειτουργίες, όπως η κυτταρική προσκόλληση, η φαγοκυττάρωση, ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η απόπτωση <sup>(6)</sup> . Συμβάλλει επίσης στην ρύθμιση της σηματοδότησης των αιμοπεταλίων και της αιμόστασης <sup>(21)</sup> . Λόγω των σημαντικών του βιολογικών λειτουργιών και της έκφρασής της σε πολλαπλούς ιστούς έχει συσχετισθεί με μια πληθώρα παθολογικών καταστάσεων όπως ο παθολογικός σχηματισμός θρόμβων, η αθηροσκλήρωση, η χρόνια φλεγμονή και η καρκινογένεση <sup>(22-24)</sup> .
<b>Διαμεμβρανικές GLA πρωτεΐνες (T mg3 και T mg4)</b>	Αποτελούν διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην μετάδοση του κυτταρικού σήματος.
<b>Πλούσιες σε προλίνη GLA πρωτεΐνες (PRGP1, PRGP2)</b>	

Πίνακας 16.1: Ονομασία και βιολογικός ρόλος των εξωηπατικών VKDP`s.

λούν τις κύριες διατροφικές πηγές φυλλοκινόνης. Η περιεκτικότητα φυλλοκινόνης στα πράσινα λαχανικά εξαρτάται από την περιεκτικότητά τους σε χλωροφύλλη (πράσινη χρωστική) και ως εκ τούτου τα εξωτερικά φύλλα έχουν υψηλότερη περιεκτικότητα φυλλοκινόνης από τα εσωτερικά φύλλα. Η βιοδιαθεσιμότητα της φυλλοκινόνης των πράσινων λαχανικών είναι χαμηλότερη από αυτή των ελαίων και των συμπληρωμάτων διατροφής, λόγω της ισχυρής σύνδεσής της με τους χλωροπλάστες των φυτών.

#### Διατροφικές πηγές Βιταμίνης K<sub>2</sub>

Οι μενακινόνες, με εξαίρεση την MK-4, είναι μικροβιακής προέλευσης και ως εκ τούτου ανευρίσκονται σε τρόφιμα που έχουν υποστεί ζύμωση, όπως το τυρί. Μια διατροφική πηγή με υψηλή περιεκτικότητα σε μενακινόνες (MK-7, MK-8) είναι τα natto (ιαπωνικά φασόλια σόγιας που έχουν υποστεί ζύμωση). Μια άλλη πηγή μενακινόνων μακράς αλύσου (MK-7 έως MK-13) είναι το ήπαρ των ζώων <sup>(13)</sup>. Σε κάθε περίπτωση, λόγω της συνή-

### ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ<sub>1</sub> (ADEQUATE INTAKE - AI)

Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	19-30 έτη	31-50 έτη	51-70 έτη	>70 έτη
Άνδρες	2 μg	2.5 μg	30 μg	55 μg	60 μg	75 μg	120 μg	120 μg	120 μg	120 μg
Γυναίκες	2 μg	2.5 μg	30 μg	55 μg	60 μg	75 μg	90 μg	90 μg	90 μg	90 μg
Κύηση						600 μg	600 μg	600 μg		
Γαλουχία						500 μg	500 μg	500 μg		

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη

Πηγή: Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: NationalAcademyPress; 2001.

Πίνακας 16.2: Επαρκής πρόσληψη Βιταμίνης Κ<sub>1</sub> σύμφωνα με το FNB.

θους πρακτικής να μην αναγράφεται η περιεκτικότητα των τροφίμων σε μενακινόνες, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η συμβολή τους στην συνολική διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης Κ<sup>(3)</sup>.

Η MK-4 αποτελεί την μοναδική μορφή μενακινόνης που δεν συντίθεται από βακτήρια. Συντίθεται είτε από μεναδιόνη (συνθετική μορφή βιταμίνης Κ, που ανευρίσκεται στις ζωοτροφές πουλερικών και χοίρων<sup>(43)</sup>), είτε από φυλλοκινόνη σε ιστικό επίπεδο. Ως εκ τούτου, τα πουλερικά και τα προϊόντα χοιρινού κρέατος περιέχουν μεναδιόνη, εφόσον η μεναδιόνη έχει προστεθεί στις ζωοτροφές.

#### Βιταμίνη Κ σε συμπληρώματα/φαρμακευτικά σκευάσματα

Τόσο η φυλλοκινόνη όσο και οι μενακινόνες (συνήθως η MK-7) κυκλοφορούν ως συμπληρώματα διατροφής είτε μόνα τους (σε δόσεις που κυμαίνονται από 25-100 μg ανά δισκίο) είτε ως συστατικά πολυβιταμινών<sup>(42)</sup>. Η μενακινόνη-4 (MK-4) κυκλοφορεί στην Ιαπωνία ως φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα για την θεραπεία της οστεοπόρωσης.

## Ανεπάρκεια Βιταμίνης Κ

### Ανεπάρκεια Βιταμίνης Κ στους ενήλικες

#### Απιοπαθογένεια

Στους υγιείς ενήλικες η εμφάνιση διατροφικής ανεπάρκειας βιταμίνης Κ είναι σχεδόν αδύνατη, λόγω:

1. της παρουσίας της βιταμίνης Κ σε μια πληθώρα τροφών,
2. της ύπαρξης του οξειδοαναγωγικού κύκλου αναγέννησης της βιταμίνης Κ, που επιτρέπει την επαναχρησιμοποίηση ενός μορίου βιταμίνης Κ στην γ-καρβοξυλίωση περισσότερων του ενός μορίου VDKP,

3. της συνεισφοράς της ενδογενούς σύνθεσης μενακινονών από τα βακτήρια της εντερικής χλωρίδας στο status της βιταμίνης Κ του οργανισμού.

Τα συνηθέστερα αίτια εμφάνισης ανεπάρκειας βιταμίνης Κ στους ενήλικες περιλαμβάνουν:

1. **τη διαταραχή της απορρόφησης της βιταμίνης Κ** σε άτομα πάσχοντα από σύνδρομο δυσαπορρόφησης, όπως άτομα με νόσο του Crohn, Χολοστατική Ηπατική νόσο, Κυστική ίνωση κ.λ.π.<sup>(27-29)</sup>
2. **και τη διαταραχή του μεταβολισμού της βιταμίνης Κ** σε άτομα που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά (λειτουργική ανεπάρκεια βιταμίνης Κ) και άτομα που πάσχουν από ηπατική ανεπάρκεια.

#### Κλινική εικόνα

Η ανεπάρκεια βιταμίνης Κ εκδηλώνεται κλινικά με αιμορραγική διάθεση, λόγω της διαταραχής της αιμόστασης, και περιλαμβάνει εύκολη εμφάνιση τραυματικών εκχυμώσεων, επίσταξη, αιμορραγία των ούλων, αιματοουρία, απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό και αυξημένη απώλεια αίματος στην έμμηνο ρήση.

#### Αξιολόγηση status Βιταμίνης Κ

Η εργαστηριακή επιβεβαίωση της ανεπάρκειας της βιταμίνης Κ γίνεται με την μέτρηση των επιπέδων προθρομβίνης του πλάσματος (PT: 80-120 μg/mL) και του χρόνου προθρομβίνης. Πιο ευαίσθητοι δείκτες του Status της βιταμίνης Κ είναι η υποκαρβοξυλιωμένη προθρομβίνη (Des-gamma carboxyprothrombin (DCP) ή Protein Induced by Vitamin K Absence/antagonist-II (PIVKA-II)), το ποσοστό της υποκαρβοξυλιωμένης οστεοκαλσίνης του πλάσματος (% ucOC) και η νεφρική απέκκριση του γ-καρβοξυ-γλουταμινικού οξέος (Gla)<sup>(25)</sup>. Η μέτρηση των επιπέδων φυλλοκινόνης του πλάσματος δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη του Status της βιταμίνης Κ, καθώς εξαρτάται από την τελευταία εικοσιτετράωρη διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης<sup>(38)</sup>.

## Ανεπάρκεια Βιταμίνης Κ στα νεογνά

Τα νεογνά και ιδιαίτερα τα πρόωρα νεογνά και τα νεογνά που σιτίζονται με αποκλειστικό θηλασμό αποτελούν πληθυσμιακή ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης ανεπάρκειας βιταμίνης Κ, λόγω:

1. μειωμένης διαπλακουντιακής μεταφοράς της βιταμίνης Κ,
2. μειωμένης δυνατότητας ηπατικής αποθήκευσης,
3. μειωμένης δυνατότητας εντερικής παραγωγής, καθώς δεν έχει ολοκληρωθεί ο αποικισμός του εντέρου από μικρόβια με βιταμινοσυνθετική ικανότητα,
4. μειωμένης περιεκτικότητας του μητρικού γάλακτος σε βιταμίνη Κ.

Επιπροσθέτως, ο οξειδοαναγωγικός κύκλος αναγέννησης της βιταμίνης Κ στα νεογνά δεν είναι πλήρως λειτουργικός, με αποτέλεσμα την ευκολότερη εμφάνιση λειτουργικής ανεπάρκειας <sup>(6)</sup>. Ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπάρκειας βιταμίνης Κ είναι ακόμη υψηλότερος σε νεογνά, των οποίων οι μητέρες ελάμβαναν αντιεπιληπτική αγωγή ή ισονιαζίδη. Η ανεπάρκεια βιταμίνης Κ στα νεογνά εκδηλώνεται κλινικά με την αιμορραγική νόσο των νεογνών <sup>(12,30)</sup> (Vitamin K Deficiency Bleeding of the Newborn-VKDB), μια δυνητικά θανατηφόρο πάθηση (Πίνακας 16.3).

Για την πρόληψη της αιμορραγικής νόσου των νεογνών συνιστάται, σύμφωνα με την Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρεία, η ενδομυϊκή χορήγηση βιταμίνης Κ<sub>1</sub> σε όλα τα

νεογνά. Νεογνά που δεν λαμβάνουν προφυλακτική χορήγηση Κ<sub>1</sub> εμφανίζουν 81 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης όψιμης VKDB <sup>(34)</sup>. Η δόση που χορηγείται σε τελειόμνη νεογνά είναι 1 mg φυλλοκινόνης, ενώ στα πρόωρα ορισμένοι ερευνητές συστήνουν χαμηλότερες δόσεις (0,3 mg/kg σε πρόωρα με ΣΒ <1.000 gr, 0,5 mg σε πρόωρα με ΣΒ >1.000 gr) <sup>(35)</sup>.

### Χορήγηση Κ<sub>1</sub> στα νεογνά και κίνδυνος καρκίνου

Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, δύο αναδρομικές μελέτες πρότειναν μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ της προφυλακτικής χορήγησης Κ<sub>1</sub> στα νεογνά και της εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας και άλλων μορφών καρκίνου της παιδικής ηλικίας. Ωστόσο, δύο μεγάλες αναδρομικές μελέτες σε ΗΠΑ και Σουηδία, που επανεξέτασαν τα ιατρικά αρχεία 54.000 και 1,3 εκατομμυρίων παιδιών, αντίστοιχα, δεν επιβεβαίωσαν την ανωτέρω συσχέτιση <sup>(36,37)</sup>.

### Υποκλινική ανεπάρκεια Βιταμίνης Κ

Την τελευταία δεκαετία, ανευρίσκεται πληθώρα βιβλιογραφικών αναφορών σχετικά με την ύπαρξη μιας εκτεταμένης υποκλινικής ανεπάρκειας βιταμίνης Κ, στον Δυτικό κόσμο. Πιο συγκεκριμένα, έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι η διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης Κ στον γενικό πληθυσμό αρκεί ως επί το πλείστον για την φυσιολογική λειτουργία του μηχανισμού της πήξης (μέσω της γ-καρβοξυλίωσης των ηπατικών VDKPs), αλλά δεν είναι η ιδανική για την γ-καρβοξυλίωση και ενεργοποίηση των εξωηπατικών VDKPs. Έτσι λοιπόν, ενώ δεν εκδηλώνεται κλινικά με διαταραχή του μηχανισμού της

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ (VKDB)			
Τύπος VKDB	Έναρξη συμπτωματολογίας	Συχνότητα εμφάνισης	Κλινική σημειολογία
Πρώιμη VKDB	0-24 ώρες μετά τον τοκετό	1 σε 60 έως 1 σε 250 γεννήσεις	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Βαριά αιμορραγική διάθεση με υψηλή πιθανότητα εκτεταμένης ενδοκράνιας αιμορραγίας</li> <li>• Συνήθως σε νεογνά των οποίων οι μητέρες ελάμβαναν αντιεπιληπτική αγωγή ή ισονιαζίδη</li> </ul>
Κλασική VKDB	1-7 μέρες μετά τον τοκετό		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Εύκολα εμφανιζόμενες εκχυμώσεις</li> <li>• Αιμορραγία από τον ομφαλό</li> </ul>
Όψιμη VKDB	2-3 εβδομάδες έως 6 μήνες μετά τον τοκετό	1 σε 14.000 έως 1 σε 25.000 γεννήσεις	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-60% των νεογνών εμφανίζουν ενδοκράνια αιμορραγία</li> <li>• Συνήθως εμφανίζεται σε νεογνά που σιτίζονται με αποκλειστικό θηλασμό, τα οποία δεν έλαβαν προφυλακτική ενδομυϊκή χορήγηση βιταμίνης Κ<sub>1</sub></li> </ul>

Πίνακας 16.3: Αιμορραγική νόσος των νεογνών (VKDB). Ταξινόμηση, συχνότητα και κλινική σημειολογία <sup>(31-33)</sup>.

πήξης, η διαταραχή της γ-καρβοξυλίωσης και ενεργοποίησης των εξωηπατικών VDKPs προκαλεί διαταραχή των βιολογικών τους λειτουργιών και ως εκ τούτου συμβάλλει στην εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων (π.χ. καρδιαγγειακών νοσημάτων) (Εικόνα 16.8).

Υπέρ της θεωρίας αυτής συνηγορεί το γεγονός ότι τα επίπεδα επαρκούς πρόσληψης (Adequate Intake-AI) της βιταμίνης K, σύμφωνα με την EFSA και το FNB:

1. Αφορούν στην φυλλοκινόνη <sup>(41)</sup> και όχι στις μενακινόνες, παραβλέποντας τον ρόλο που διαδραματίζουν οι τελευταίες στην ενεργοποίηση των εξωηπατικών VDKPs.
2. Έχουν καθοριστεί με βάση τον ρόλο της K στην πήξη του αίματος (ηπατικό status βιταμίνης K) και όχι με βάση τον ρόλο που διαδραματίζουν στην ενεργοποίηση των εξωηπατικών VDKPs (εξωηπατικό status Βιταμίνης K) <sup>(25,39)</sup>. Ως εκ τούτου, η διατροφική πρόσληψη για την διασφάλιση του βέλτιστου εξωηπατικού status βιταμίνης K υπερβαίνει τα καθορισμένα επίπεδα επαρκούς πρόσληψης.

Επιπροσθέτως, πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει ότι η διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης K από την δεκαετία του '50 έως σήμερα εμφανίζει πτωτική τάση <sup>(40)</sup>. Η σταδιακή μείωση της διατροφικής πρόσληψης της βιταμίνης K οφείλεται τόσο στην μείωση της κατανάλωσης των πράσινων λαχανικών όσο και στην αύξηση κατα-

νάλωσης τυποποιημένης τροφής. Τέλος, η εισαγωγή αυστηρών κανόνων για την πρόληψη μικροβιακών επιμολύνσεων στην βιομηχανία τροφίμων έχει ως αποτέλεσμα την μείωση του συνολικού βακτηριακού φορτίου (συμπεριλαμβανομένων και ωφέλιμων βακτηρίων με βιταμινοσυνθετική ικανότητα), που υπάρχει σε τυποποιημένα τρόφιμα.

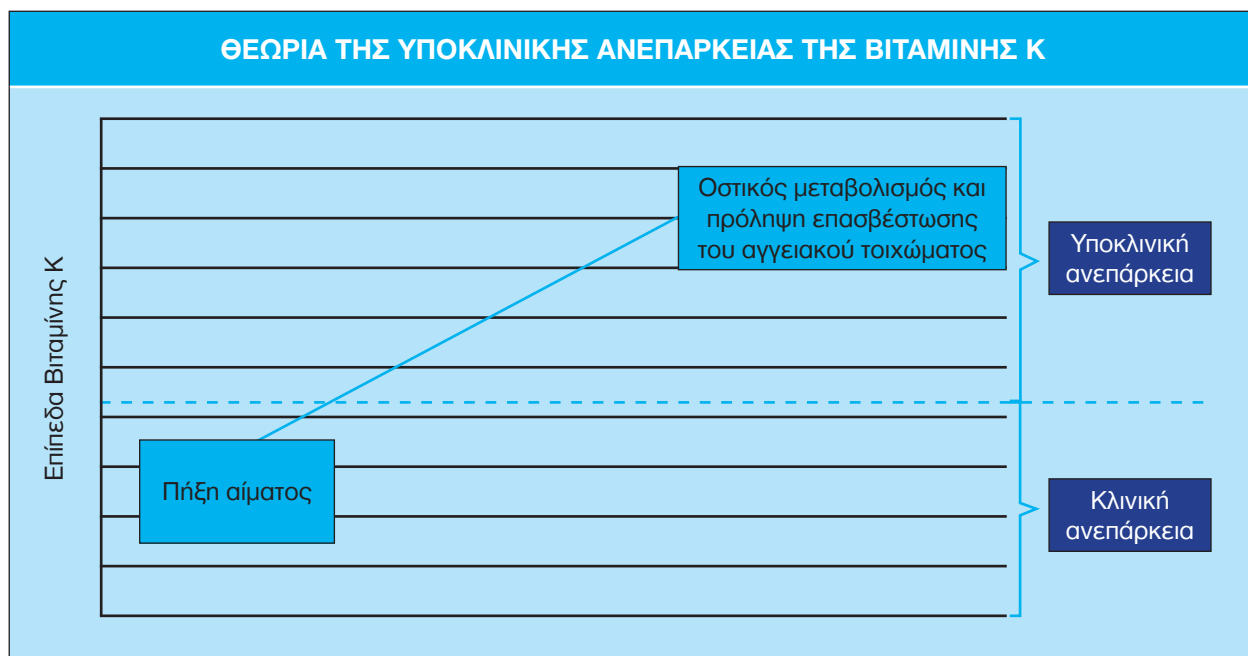
## Βιταμίνη K στην κλινική πράξη

Η ανακάλυψη του ρόλου των εξωηπατικών VDKPs στον οστικό μεταβολισμό και στην πρόληψη των αγγειακών επασβεστώσεων, σε συνδυασμό με την θεωρία ότι η σύγχρονη διατροφική πρόσληψη βιταμίνης K δεν επαρκεί για την φυσιολογική ενεργοποίησή τους, οδήγησε στην διεξαγωγή μελετών σχετικά με τον ρόλο της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης K στην οστεοπόρωση και στα καρδιαγγειακά νοσήματα.

## Βιταμίνη K και οστική υγεία

### Υποκαρβοξυλιωμένη οστεοκαλσίνη και status της Βιταμίνης K

Η οστεοκαλσίνη αποτελεί εξωηπατική VDK πρωτεΐνη, μοριακού βάρους 5.800 KDa, που παράγεται αποκλειστικά από τους οστεοβλάστες των οστών και η σύνθεσή της εξαρτάται από την παρουσία της 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> και της βιταμίνης C. Οι μετρήσεις οστεοκαλσίνης αποτε-



**Εικόνα 16.8: Θεωρία της υποκλινικής ανεπάρκειας της Βιταμίνης K.** Η διατροφική πρόσληψη της Βιταμίνης K στον γενικό πληθυσμό αρκεί για την καρβοξυλίωση των ηπατικών VDKP`s και την φυσιολογική λειτουργία του μηχανισμού της πήξης. Ως εκ τούτου δεν εκδηλώνεται κλινικά με αιμορραγική διάθεση. Ωστόσο διατυπώνεται η θεωρία, ότι η διατροφική πρόσληψη της Βιταμίνης K δεν είναι η ιδανική για την γ-καρβοξυλίωση και ενεργοποίηση των εξωηπατικών VDKP`s. Το γεγονός αυτό προκαλεί διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας τους και αύξηση του κινδύνου χρόνιων νοσημάτων (π.χ. καρδιαγγειακών νοσημάτων απόρροια αγγειακής επασβεστώσεως).

λούν έναν ειδικό δείκτη οστικής δραστηριότητας, καθώς τα αυξημένα επίπεδα αντανακλούν νέα οστεοβλαστική σύνθεση και μεταβάλλονται παράλληλα προς την δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης. Η βιταμίνη Κ δεν συμμετέχει στην σύνθεση της οστεοκαλσίνης, αλλά στην ενεργοποίησή της μέσω της γ-καρβοξυλίωσης. Ως εκ τούτου, η υποκαρβοξυλιωμένη οστεοκαλσίνη (ucOC) (δηλαδή η οστεοκαλσίνη που δεν έχει καρβοξυλιωθεί) και ο λόγος υποκαρβοξυλιωμένης/ολικής οστεοκαλσίνης (ucOC/OC) θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες του status της βιταμίνης Κ στον οργανισμό <sup>(20)</sup>.

### Οστεοκαλσίνη και οστική υγεία

Τα επίπεδα της υποκαρβοξυλιωμένης οστεοκαλσίνης (ucOC) είναι υψηλότερα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, εν συγκρίσει με γυναίκες που δεν έχουν μπει στην εμμηνόπαυση και σημαντικά υψηλότερες σε γυναίκες ηλικίας άνω των 70 ετών. Ο υψηλός λόγος υποκαρβοξυλιωμένης/ολικής οστεοκαλσίνης (ucOC/OC) φαίνεται ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης για τον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου σε ηλικιωμένες γυναίκες <sup>(44,45)</sup>. Αξίζει, πάντως, να σημειωθεί ότι, αν και η ανεπάρκεια βιταμίνης Κ φαίνεται να αποτελεί την πιθανότερη αιτία αυξημένου λόγου ucOC/OC του πλάσματος, σε ορισμένες μελέτες έχει περιγραφεί μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D του πλάσματος και των επιπέδων της ucOC καθώς και σημαντική μείωση του λόγου ucOC/OC, κατόπιν συμπληρωματικής λήψης βιταμίνης D <sup>(46)</sup>. Ωστόσο, σε αρκετές τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες τόσο σε νεαρά κορίτσια <sup>(47,48)</sup> όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες <sup>(49)</sup>, η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D δεν μείωσε τον λόγο ucOC/OC ούτε άμεσα ούτε επιπροσθέτως της μείωσης του ucOC/OC, που προκαλεί η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης Κ.

### Κ<sub>1</sub> και οστεοπόρωση

**Μελέτες παρατήρησης:** μελέτες παρατήρησης ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης φυλλοκινόνης και οστεοπόρωσης. Πιο συγκεκριμένα, η αυξημένη διατροφική πρόσληψη φυλλοκινόνης σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου οστεοπορωτικού κατάγματος ισχίου <sup>(50-52)</sup>. Αντίστοιχα, η μειωμένη διατροφική πρόσληψη φυλλοκινόνης (<109 μg ημερησίως) σχετίστηκε με αύξηση κατά 30% του κινδύνου κατάγματος ισχίου <sup>(53)</sup>. Παραδόξως, τα ευρήματα μελετών παρατήρησης σχετικά με την διατροφική πρόσληψη βιταμίνης Κ<sub>1</sub> και την οστική πυκνότητα (BMD) είναι αντικρουόμενα <sup>(54-57)</sup>. Ωστόσο, επειδή τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά αποτελούν την κύρια διαιτητική πηγή φυλλοκινόνης και επειδή συνήθως αποτελούν μέρος μιας ισορροπημένης διατροφής και ενός υγιεινού τρόπου ζωής, η υψηλή διατροφική πρόσληψη φυλλοκινόνης μπορεί να αποτελεί δείκτη των υγιεινών διατροφικών συνθηκών, στο σύνολο

λο των οποίων οφείλονται τα ευεργετικά αποτελέσματα επί της οστεοπόρωσης <sup>(58)</sup>.

**Παρεμβατικές μελέτες:** η ανασκόπηση πέντε τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών, στις οποίες αξιολογήθηκε η επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης φυλλοκινόνης στην οστική πυκνότητα (BMD) του ισχίου (δόσεις κυμαινόμενες από 200-5.000 μg ημερησίως για 12 έως 36 μήνες), ανέδειξε περιορισμένα οφέλη για την υγεία των οστών <sup>(16)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, ενώ η συμπληρωματική χορήγηση φυλλοκινόνης μείωσε τα επίπεδα ucOC και στις πέντε μελέτες, μόνο σε μία μελέτη ανεδείχθη όφελος ως προς την BMD του ισχίου. Καμία από τις μελέτες δεν σχεδιάστηκε, ώστε να αξιολογήσει το όφελος από την μείωση του κινδύνου για εμφάνιση οστεοπορωτικού κατάγματος.

### Κ<sub>2</sub> και οστεοπόρωση

**Μελέτες παρατήρησης:** στον Δυτικό κόσμο δεν έχουν καταγραφεί μελέτες παρατήρησης της διατροφικής πρόσληψης μενακινόνης και οστεοπόρωσης, καθώς οι διατροφικές πηγές είναι εξαιρετικά περιορισμένες. Αντιθέτως, στην Ιαπωνία, όπου η κατανάλωση των νάττο, μιας εξαιρετικής πηγής MK-7, είναι ευρέως διαδεδομένη, έχουν γίνει αρκετές μελέτες παρατήρησης. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η αυξημένη κατανάλωση νάττο (>200 μg MK-7 ημερησίως) σχετίστηκε με μειωμένο ρυθμό μείωσης της οστικής πυκνότητας <sup>(59)</sup>, ενώ σε άνδρες ηλικίας >65 ετών η καθημερινή κατανάλωση νάττο (>350 μg MK-7 ημερησίως) σχετίστηκε με αυξημένη οστική πυκνότητα ισχίου και κεφαλής μηριαίου, σε σύγκριση με άνδρες που καταλάωναν νάττο μια φορά ή λιγότερο εβδομαδιαίως <sup>(60)</sup>. Αξίζει, πάντως, να σημειωθεί ότι η αυξημένη κατανάλωση natto συμβάλλει επίσης στην πρόσληψη άλλων μικροθρεπτικών συστατικών (π.χ. ισοφλαβόνες σόγιας), που πιθανώς δρουν συνεργικά στην υγεία των οστών.

**Παρεμβατικές μελέτες:** η πλειονότητα των παρεμβατικών μελετών με την Κ<sub>2</sub> έχουν διεξαχθεί στην Ιαπωνία, καθώς εκεί κυκλοφορεί φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα MK-4 (45 mg), με ένδειξη την θεραπεία της οστεοπόρωσης. Παρά το γεγονός ότι η δόση των 45 mg είναι 500 φορές περίπου μεγαλύτερη από τα επίπεδα επαρκούς πρόσληψης (AI), τα ευρήματα από δημοσιευμένες κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις σχετικά με τον ρόλο της συμπληρωματικής χορήγησης υψηλών δόσεων MK-4 στην οστεοπόρωση (βελτίωση οστικής πυκνότητας, μείωση κινδύνου οστεοπορωτικών εγκαυμάτων) παραμένουν αντικρουόμενα <sup>(61-64)</sup>. Αντίστοιχα, αντικρουόμενα είναι και τα ευρήματα των παρεμβατικών μελετών που αφορούν στην χορήγηση MK-7 <sup>(65,66)</sup>.

### Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ και οστική υγεία

Η επίδραση της χρόνιας λήψης ανταγωνιστών της βιτα-

μίνης Κ στην αύξηση του κινδύνου οστεοπορωτικού κατάγματος είναι αδιευκρίνιστη, καθώς τα ευρήματα από τις δημοσιευμένες μελέτες είναι αντικρουόμενα <sup>(67-69)</sup>.

### Βιταμίνη Κ και αγγειακή επασβεστωση

Η αγγειακή επασβεστωση είναι η εναπόθεση ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο του αγγειακού τοιχώματος. Ενώ έχει περιγραφεί εδώ και 150 χρόνια, μέχρι πρόσφάτως θεωρούταν ως μία παθητική, μη αναστρέψιμη φυσιολογική διαδικασία που συνοδεύει το γήρας <sup>(70,71)</sup>. Νεότερα δεδομένα, ωστόσο, δείχνουν τον σημαντικό ρόλο των επασβεστώσεων στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η συσχέτιση των αγγειακών επασβεστώσεων με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο έχει διφασικό χαρακτήρα, καθώς πάνω από μια άγνωστη ουδό οι επασβεστώσεις παύουν να είναι προστατευτικός μηχανισμός για το αγγείο και προάγουν την ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Εκτός της άμεσης συμβολής τους, οι αγγειακές επασβεστώσεις συμβάλλουν και έμμεσα στην ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Ο έμμεσος μηχανισμός αφορά στην αύξηση της αρτηριακής σκληρίας, στην αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και μέσω αυτής στην ρήξη της πλάκας λόγω μηχανικού στρες. Μία μετα-ανάλυση τριάντα προοπτικών κλινικών μελετών, που αφορούσε σε 218.080 συμμετέχοντες, διαπίστωσε ότι η παρουσία αγγειακής επασβεστωσης αύξησε τον συνολικό κίνδυνο καρδιαγγειακού κινδύνου και καρδιαγγειακής θνησιμότητας κατά 3-4 φορές <sup>(72)</sup>.

Η αγγειακή επασβεστωση εντοπίζεται σε δύο ανατομικές περιοχές: είτε στον έσω χιτώνα των αγγείων, όπου

συνοδεύει μία πλούσια σε χοληστερόλη αθηρωματική πλάκα, είτε διάχυτα στον μέσο χιτώνα των αγγείων (σύνδρομο Mockenberg) <sup>(73)</sup> (Εικόνα 16.9).

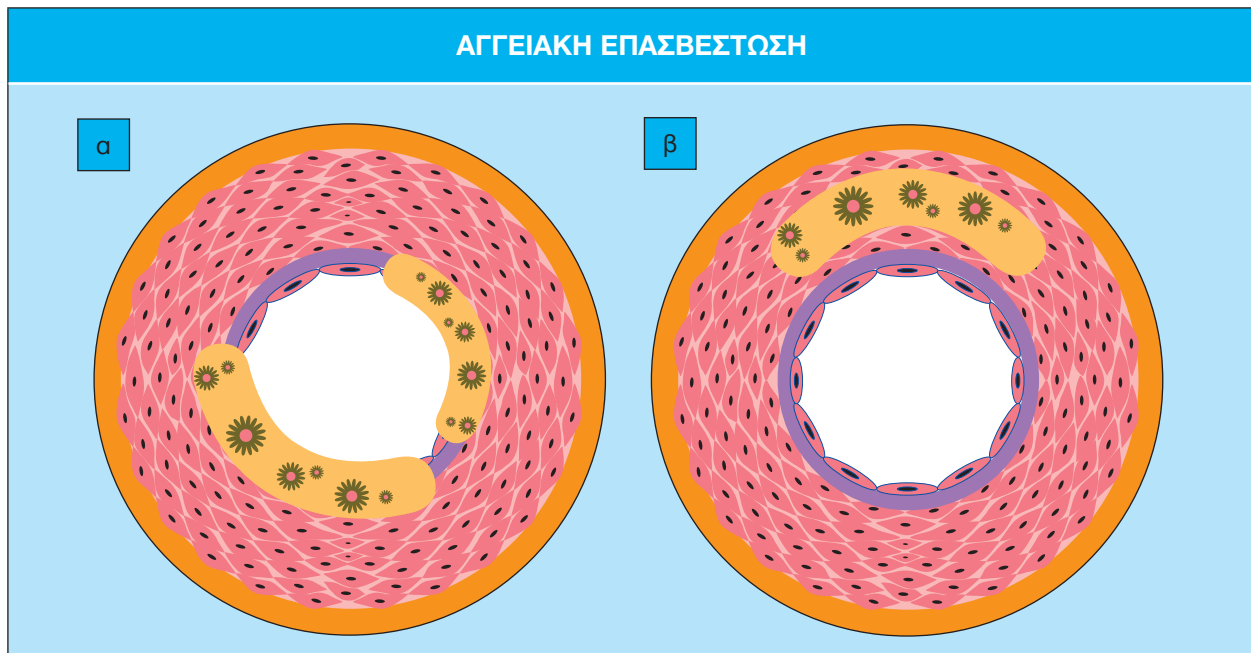
Παθοφυσιολογικά, φαίνεται ότι αποτελεί μία πολύπλοκη και στενά ελεγχόμενη διαδικασία, που προσομοιάζει με την οστική επιμετάλλωση και την οστεογένεση. Προϋποθέτει την συνύπαρξη δύο διαδικασιών στο αγγειακό τοίχωμα:

1. της δημιουργίας οστού στο αγγειακό τοίχωμα από κύτταρα με οστεοβλαστική δραστηριότητα
2. και της ανισορροπίας μεταξύ των επαγωγέων και των αναστολέων της επιμετάλλωσης (Εικόνα 16.10).

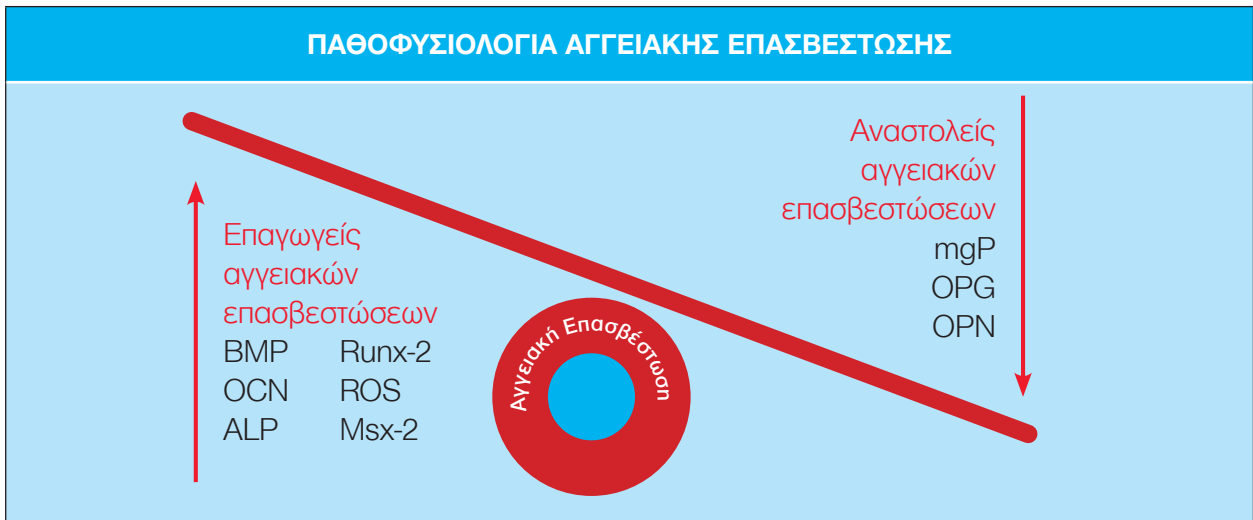
Επίσης, είναι κοινώς αποδεκτή η ύπαρξη του οστεο-αγγειακού άξονα (Bone-vascular axis), όπου η μειωμένη επιμετάλλωση των οστών συνοδεύεται από αύξηση της επασβεστωσης των αγγείων, προκαλώντας αγγειακή σκλήρυνση <sup>(74,75)</sup>.

### Ρόλος της πρωτεΐνης του υποστρώματος του καρβοξυ-γλουταμινικού οξέος (Matrix Carboxyglutamic Acid protein, MGP ή Matrix Gla Protein) στην παθοφυσιολογία των αγγειακών επασβεστώσεων

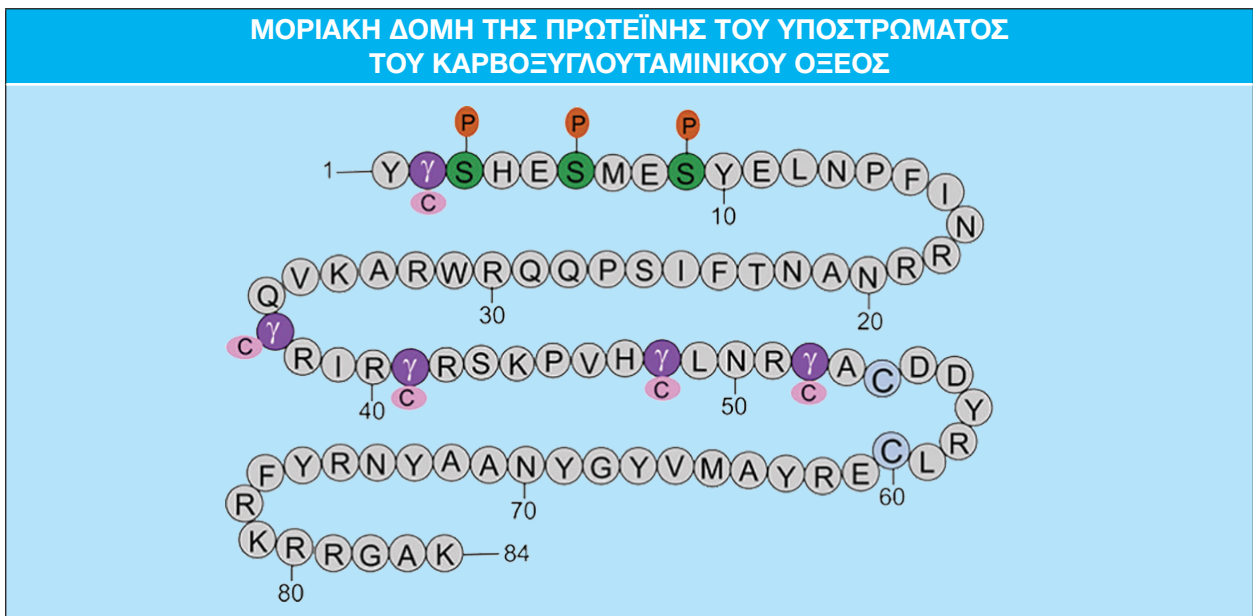
Η βιταμινο-Κ-εξαρτώμενη πρωτεΐνη MGP (Εικόνα 16.11) αποτελεί ισχυρό αναστολέα της αγγειακής επασβεστωσης και εκφράζεται σε σταθερά επίπεδα καθ' όλη την ανάπτυξη και την ενήλικη ζωή <sup>(76)</sup>. Η ασβεστιο-



Εικόνα 16.9: Αγγειακή επασβεστωση: α) αγγειακή επασβεστωση έσω χιτώνα β) διάχυτη αγγειακή επασβεστωση μέσου χιτώνα (σύνδρομο Mockenberg).



**Εικόνα 16.10: Παθοφυσιολογία αγγειακής επασβεστωσης.** Η ανισορροπία μεταξύ των επαγωγέων και των ανασταλτών της επιμετάλλωσης αυξάνει την εναπόθεση ασβεστίου στο αγγειακό τοίχωμα.  
**Επαγωγείς αγγειακής επασβεστωσης:** **BMP**: Οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες, **OCN**: οστεοκαλσίνη, **ALP**: Αλκαλική Φωσφατάση, **RUNX-2**: Μεταγραφικός παράγοντας RUNX-2, **ROS**: Ελεύθερες ρίζες Οξυγόνου, **MSX-2**: Homeobox protein MSX-2.  
**Αναστολείς αγγειακής επασβεστωσης:** **mgP**: Πρωτεΐνη του υποστρώματος του καρβοξυγλουταμινικού οξέος, **OPG**: οστεοπροτεγερίνη, **OPN**: Οστεοποντίνη.



**Εικόνα 16.11: Μοριακή δομή της πρωτεΐνης του υποστρώματος του καρβοξυγλουταμινικού οξέος (Matrix Carboxyglutamic Acid protein, mgP ή Matrix Gla Protein).**

δεσμευτική ικανότητα της MGP εξαρτάται από δύο τύπους τροποποιήσεων (γνωστές ως μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, αφού λαμβάνουν χώρα μετά την πρωτεϊνική σύνθεση):

1. Την εξαρτώμενη από την βιταμίνη K καρβοξυλίωση των πέντε μορίων γλουταμινικού οξέος.
2. Την φωσφορυλίωση των υπολειμμάτων σερίνης.

Τα επίπεδα της MGP φαίνεται ότι σχετίζονται γραμμικά

με τις στεφανιαίες επασβεστώσεις <sup>(78)</sup>. Επίμυες αρνητικοί για την MGP (-/-) εμφάνισαν εκτεταμένες αγγειακές επασβεστώσεις, που σχετίζονται με την φαινοτυπική μετατροπή των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων σε οστεοκύτταρα, εκφράζοντας οστικούς δείκτες, όπως η αλκαλική φωσφατάση, η οστεοκαλσίνη, η οστεοποντίνη και ο οστικός μορφογενετικός μεταγραφικός παράγοντας Cbfa1 <sup>(77)</sup>.

Επίσης, άτομα που εμφανίζουν τον πολυμορφισμό



MGPThr83A1a εμφανίζουν διαταραχή της ασβεστιοδεσμευτικής ικανότητας της MGP, λόγω αντιμετάθεσης θρεονίνης με αλανίνη. Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός έχει συσχετιστεί με επασβεστωση των στεφανιαίων αρτηριών <sup>(79)</sup> και της μηριαίας αρτηρίας <sup>(80)</sup>, καθώς και με αύξηση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Τέλος, σε άτομα που δεν εμφανίζουν τον πολυμορφισμό MGPThr83A1a τα αυξημένα επίπεδα της dp-ucMGP (dp-ucMGP: αποφωσφορυλιωμένη-υποκαρβοξυλιωμένη MGP=MGP που δεν έχει υποστεί καρβοξυλίωση και φωσφορυλίωση και ως εκ τούτου έχει επηρεασμένη ασβεστιοδεσμευτική ικανότητα) σχετίζονται με αύξηση κατά 2-3 φορές του κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων <sup>(86)</sup>, κάτι που σημαίνει ότι τα επίπεδα της dp-ucMGP θα μπορούσαν ενδεχομένως να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής νόσου <sup>(87)</sup>.

Ο κομβικός ρόλος στην φυσιολογική ενεργοποίηση της MGP οδήγησε στην διεξαγωγή μελετών για την διερεύνηση του ρόλου της βιταμίνης K στην πρόληψη των αγγειακών επασβετώσεων. Τα ευρήματα από μελέτες παρατήρησης που αφορούσαν στην συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης βιταμίνης K και της πρόληψης εμφάνισης αγγειακών επασβετώσεων είναι αντικρουόμενα <sup>(81-84)</sup>. Η πιο σημαντική παρεμβατική μελέτη διεξήχθη το 2015 στην Ολλανδία <sup>(85)</sup>. Σε αυτή την διπλή, τυφλή placebo controlled μελέτη, εξετάσθηκε η επίδραση χορήγησης βιταμίνης K<sub>2</sub> ως μενακινόνης 7 (δόση 180 µg ημερησίως, για τρία χρόνια) στην εμφάνιση αγγειακών επασβετώσεων σε 244 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας 55-65 ετών. Στο τέλος της μελέτης, η ομάδα λήψης της K<sub>2</sub> εμφάνισε μειωμένη αρτηριακή σκληρία και στατιστικά σημαντική βελτίωση της αγγειακής ελαστικότητας, όπως αυτή καθορίστηκε με υπερηχογραφική μελέτη και μέτρηση του PWV (αορτικό σφυγμικό κύμα). Επιπροσθέτως, η ομάδα λήψης της K<sub>2</sub> εμφάνισε κατά 50% μείωση των επιπέδων της dp-ucMGP (αποφωσφορυλιωμένη - υποκαρβοξυλιωμένη MGP) του πλάσματος.

Σε κάθε περίπτωση, κρίνεται αναγκαία η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών σχετικά με τον ρόλο που διαδραματίζουν και οι άλλες VDKPs (π.χ. GRP, περιοστίνη, Gas6) στην αγγειακή επασβεστωση και σχετικά με την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης K στην πρόγνωση των επασβετώσεων και στον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.

## Ασφάλεια λήψης Βιταμίνης K

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας ή χρόνιας τοξικότητας από την συμπληρωματική λήψη υψηλών δόσε-

ων φυλλοκινόνης (βιταμίνη K<sub>1</sub>) ή μενακινόνης (βιταμίνη K<sub>2</sub>), μορφές της βιταμίνης K <sup>(19)</sup>. Αντιθέτως, η μεναδιόνη σε υψηλές ποσότητες μπορεί να προκαλέσει οξειδωτική βλάβη στις κυτταρικές μεμβράνες, λόγω της αναστολής της δράσης της γλουταθειόνης. Η ενδοκυτταρική χορήγηση μεναδιόνης σε νεογνά έχει συσχετισθεί με ηπατοτοξικότητα, ίκτερο και αιμολυτική αναιμία. Ως εκ τούτου, η μεναδιόνη δεν χρησιμοποιείται πλέον για την θεραπεία της ανεπάρκειας βιταμίνης K στα νεογνά <sup>(6)</sup>.

### Αντενδείξεις

Δεν έχουν περιγραφεί. Αν και η λήψη κουμαρινικών αντιπηκτικών εθεωρείτο παλαιότερα ως αντένδειξη συμπληρωματικής λήψης βιταμίνης K, πλέον θεωρείται ως προφύλαξη.

### Προφυλάξεις

Η σημαντικότερη προφύλαξη λήψης βιταμίνης K αφορά σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά, καθώς δύναται να επηρεαστεί η αντιπηκτική δράση των φαρμάκων. Η σύσταση της μειωμένης κατανάλωσης τροφών πλούσιων σε K από ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά είναι λανθασμένη, καθώς οδηγεί σε σημαντικούς διατροφικούς περιορισμούς. Σωστότερη είναι η διατήρηση μιας ισορροπημένης διατροφής, η οποία να παρέχει τις απαραίτητες για την φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού ποσότητες K και η εν συνεχεία εξατομίκευση της δόσης του φαρμάκου για την επίτευξη του επιθυμητού θεραπευτικού αντιπηκτικού εύρους. Γενικά, σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά συνιστάται αφενός η λήψη βιταμίνης K σε ποσότητες που δεν υπερβαίνουν την επαρκή ημερήσια πρόσληψη (90 - 120 µg), αφετέρου η αποφυγή σημαντικών διακυμάνσεων στην καθημερινή πρόσληψη, ώστε να αποφευχθούν αντίστοιχες διακυμάνσεις του αντιπηκτικού αποτελέσματος <sup>(13)</sup>.

### Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level-UL)

Δεν έχει καθοριστεί ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης για την βιταμίνη K ούτε από την EFSA <sup>(25)</sup> ούτε από το FNB <sup>(7)</sup>.

### Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις της βιταμίνης K με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον [πίνακα 16.4](#).

<b>ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ</b>	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
<b>Βαρφαρίνη και κουμαρινικά αντιπηκτικά</b>	Ανταγωνισμός της δράσης τους. Συνιστάται η λήψη βιταμίνης Κ σε ποσότητες που δεν υπερβαίνουν την επαρκή ημερήσια πρόσληψη (90-120 µg).
<b>Αντιεπιληπτικά</b>	Η λήψη αντιεπιληπτικών από έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας βιταμίνης Κ και αιμορραγική νόσου των νεογνών.
<b>Αντιφυματικά</b>	Η λήψη αντιφυματικών από έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας βιταμίνης Κ και αιμορραγική νόσου των νεογνών.
<b>Αντιβιοτικά ευρέος Φάσματος</b>	Καταστροφή της εντερικής χλωρίδας και μείωση της ενδογενούς παραγωγής της βιταμίνης Κ. Πιθανή μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης Κ.  Πιθανή μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης Κ.
<b>Σαλικυλικά</b>	
<b>Κολεστιπόλη</b>	
<b>Ορλιστάτη</b>	
<b>Υγρή παραφίνη</b>	
<b>Χολεстуραμίνη</b>	
<b>Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα</b>	
<b>Βιταμίνη Α</b>	Πιθανή μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης Κ σε υψηλές δόσεις βιταμίνης Α.
<b>Βιταμίνη Ε</b>	Υψηλές δόσεις βιταμίνης Ε προκαλούν λειτουργική ανεπάρκεια βιταμίνης Κ λόγω ανταγωνισμού της δράσης της βιταμίνης Κ ως συμπαραγόντας της γ-γλουτάμυλο καρβοξυλάσης (GGCX).
<b>Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα</b>	Πιθανή μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης Κ.
<b>Σκουαλένιο</b>	
<b>Τριγλυκερίδια μέσης αλύσου</b>	Πιθανή ενίσχυση της απορρόφησης της βιταμίνης Κ.
<b>Olestra (υποκατάστατο λίπους )</b>	Αναστολή της απορρόφησης της βιταμίνης Κ. Το Olestra είναι ενισχυμένο με βιταμίνη Κ για να αντισταθμίσει αυτήν αλληλεπίδραση.

Πίνακας 16.4: Αλληλεπιδράσεις Βιταμίνης Κ.

**Βιβλιογραφία**

1. Brody T. Nutritional Biochemistry. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1999.
2. Booth SL. Vitamin K: food composition and dietary intakes. Food Nutr Res. 2012;56.
3. Kidd PM. Vitamins D and K as pleiotropic nutrients: clinical importance to the skeletal and cardiovascular systems and preliminary evidence for synergy. Altern Med Rev. 2010;15(3):199-222.
4. Nakagawa K, Hirota Y, Sawada N, et al. Identification of UBIAD1 as a novel human menaquinone-4 biosynthetic enzyme. Nature. 2010;468(7320):117-121.
5. Schurgers L, Vermeer C. Determination of phylloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. Haemostasis. 2000 Nov-Dec;30(6):298-307.
6. Ferland G. Vitamin K. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. Present Knowledge in Nutrition. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell;

- 2012:230-47.
7. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
  8. Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008;100:530-47.
  9. Suttie JW. Vitamin K. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:305-16.
  10. Rishavy MA, Hallgren KW, Wilson LA, Usabalieva A, Runge KW, Berkner KL. The vitamin K oxidoreductase is a multimer that efficiently reduces vitamin K epoxide to hydroquinone to allow vitamin K-dependent protein carboxylation. *J Biol Chem*. 2013;288(44):31556-31566.
  11. Tie JK, Jin DY, Straight DL, Stafford DW. Functional study of the vitamin K cycle in mammalian cells. *Blood*. 2011;117(10):2967-2974.
  12. Olson RE. Vitamin K. In: Shils M, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:363-380.
  13. Holmes MV, Hunt BJ, Shearer MJ. The role of dietary vitamin K in the management of oral vitamin K antagonists. *Blood Rev*. 2012;26(1):1-14.
  14. Kramps M, Flanagan A, Smaildone A. The use of vitamin K supplementation to achieve INR stability: a systematic review and meta-analysis. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2013;25(10):535-544.
  15. Lam J, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Qayyum F, Holbrook AM. Anticoagulation control with daily low-dose vitamin K to reduce clinically adverse outcomes and international normalized ratio variability: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2013;33(11):1184-1190.
  16. Booth SL. Roles for vitamin K beyond coagulation. *Annu Rev Nutr*. 2009;29:89-110.
  17. Couto DL, Wu JH, Monette A, Rivard GE, Blostein MD, Galipeau J. Periostin, a member of a novel family of vitamin K-dependent proteins, is expressed by mesenchymal stromal cells. *J Biol Chem*. 2008;283(26):17991-18001.
  18. Viegas CS, Simes DC, Laize V, Williamson MK, Price PA, Cancela ML. Gla-rich protein (GRP), a new vitamin K-dependent protein identified from sturgeon cartilage and highly conserved in vertebrates. *J Biol Chem*. 2008;283(52):36655-36664.
  19. Viegas CS, Cavaco S, Neves PL, et al. Gla-rich protein is a novel vitamin K-dependent protein present in serum that accumulates at sites of pathological calcifications. *Am J Pathol*. 2009;175(6):2288-2298.
  20. Gundberg CM, Lian JB, Booth SL. Vitamin K-dependent carboxylation of osteocalcin: friend or foe? *Adv Nutr*. 2012;3(2):149-157.
  21. Laurance S, Lemarie CA, Blostein MD. Growth arrest-specific gene 6 (gas6) and vascular hemostasis. *Adv Nutr*. 2012;3(2):196-203.
  22. Robins RS, Lemarie CA, Laurance S, Aghourian MN, Wu J, Blostein MD. Vascular Gas6 contributes to thrombogenesis and promotes tissue factor up-regulation after vessel injury in mice. *Blood*. 2013;121(4):692-699.
  23. Rothlin CV, Leighton JA, Ghosh S. Tyro3, Axl, and Merck Receptor Signaling in Inflammatory Bowel Disease and Colitis-associated Cancer. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(8):1472-1480.
  24. Tjwa M, Moons L, Lutgens E. Pleiotropic role of growth arrest-specific gene 6 in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(5):386-392.
  25. Scientific Committee on Food and Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006. Tolerable Upper Intake Levels for vitamins and minerals. European Food Safety Authority, Parma, Italy. Available at: [www.efsa.eu](http://www.efsa.eu).
  26. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
  27. Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, Chang AB. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD008482.
  28. Nakajima S, Iijima H, Egawa S, et al. Association of vitamin K deficiency with bone metabolism and clinical disease activity in inflammatory bowel disease. *Nutrition*. 2011;27(10):1023-1028.
  29. Nowak JK, Grzybowska-Chlebowczyk U, Landowski P, et al. Prevalence and correlates of vitamin K deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Sci Rep*. 2014;4:4768.
  30. Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev*. 2009;23(2):49-59.
  31. Zipursky A. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns. *Br J Haematol* 1999;104:430-7.
  32. Sutor AH, Kries R, Cornelissen EAM, McNinch AW, Andrew M. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. *Thromb Haemost* 1999;81:456-61.
  33. American Academy of Pediatrics, Vitamin K Ad Hoc Task Force. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 1993;91:1001-3.
  34. McNinch AW, Tripp JH. Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: two year prospective study. *BMJ* 1991;303:1105-9.
  35. Costakos DT, Greer FR, Love LA, Dahlen LR, Suttie JW. Vitamin K prophylaxis for premature infants: 1 mg versus 0.5 mg. *Am J Perinatol*. 2003;20(8):485-490.
  36. Klebanoff MA, Read JS, Mills JL, Shiono PH. The risk of childhood cancer after neonatal exposure to vitamin K. *N Engl J Med*. 1993;329(13):905-908.
  37. Ekelund H, Finnstrom O, Gunnarsskog J, Kallen B, Larsson Y. Administration of vitamin K to newborn infants and childhood cancer. *BMJ*. 1993;307(6896):89-91.
  38. Jakob E, Elmadafa I. Rapid HPLC assay for the assessment of vitamin K1, A, E and beta-carotene status in children (7-19 years) *Int J Vitam Nutr Res*. 1995;65(1):31-5.
  39. Theuwissen E, Magdeleyns EJ, Braam LA, Teunissen KJ, Knapen MH, Binnekamp IA, van Summeren MJ, Vermeer C. Vitamin K status in healthy volunteers. *Food Funct*. 2014 Feb;5(2):229-34. doi: 10.1039/c3fo60464k.
  40. Prynne CJ, Thane CW, Prentice A, Wadsworth ME. Intake and sources of phyloquinone (vitamin K(1)) in 4-year-old British children: comparison between 1950 and the 1990s. *Public Health Nutr*. 2005 Apr;8(2):171-80.
  41. Dietary reference values for vitamin K/ EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), [/efsa.europa.eu](http://efsa.europa.eu).2017.4780.
  42. Hendler SS, Rorvik DR. *Vitamin K. PDR for Nutritional Supplements*. 2nd ed. Montvale: Physicians' Desk Reference Inc.; 2008:708-7123.
  43. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. FoodData Central external link disclaimer, 2019.
  44. Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest*. 1993;91(4):1769-1774.
  45. Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Breart G, Kamihagi K, Delmas PD. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(3):719-724.
  46. Shearer MJ. The roles of vitamins D and K in bone health and osteoporosis prevention. *Proc Nutr Soc*. 1997;56(3):915-937.
  47. O'Connor E, Molgaard C, Michaelsen KF, Jakobsen J, Cashman KD. Vitamin D-vitamin K interaction: effect of vitamin D supplementation on serum

- percentage undercarboxylated osteocalcin, a sensitive measure of vitamin K status, in Danish girls. *Br J Nutr.* 2010;104(8):1091-1095.
48. Kanellakis S, Moschonis G, Tenta R, et al. Changes in parameters of bone metabolism in postmenopausal women following a 12-month intervention period using dairy products enriched with calcium, vitamin D, and phyloquinone (vitamin K(1)) or menaquinone-7 (vitamin K (2)): the Postmenopausal Health Study II. *Calcif Tissue Int.* 2012;90(4):251-262.
  49. Bolton-Smith C, McMurdo ME, Paterson CR, et al. Two-year randomized controlled trial of vitamin K1 (phylloquinone) and vitamin D3 plus calcium on the bone health of older women. *J Bone Miner Res.* 2007;22(4):509-519.
  50. Booth SL, Tucker KL, Chen H, et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5):1201-1208.
  51. Apalset EM, Gjesdal CG, Eide GE, Tell GS. Intake of vitamin K1 and K2 and risk of hip fractures: The Hordaland Health Study. *Bone.* 2011;49(5):990-995.
  52. Torbergesen AC, Watne LO, Wyller TB, et al. Vitamin K1 and 25(OH)D are independently and synergistically associated with a risk for hip fracture in an elderly population: A case control study. *Clin Nutr.* 2015;34(1):101-106.
  53. Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(1):74-79.
  54. Booth SL, Tucker KL, Chen H, et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5):1201-1208.
  55. Rejnmark L, Vestergaard P, Charles P, et al. No effect of vitamin K1 intake on bone mineral density and fracture risk in perimenopausal women. *Osteoporos Int.* 2006;17(8):1122-1132.
  56. McLean RR, Booth SL, Kiel DP, et al. Association of dietary and biochemical measures of vitamin K with quantitative ultrasound of the heel in men and women. *Osteoporos Int.* 2006;17(4):600-607.
  57. Macdonald HM, Guigan FE, Latham-New SA, Fraser WD, Ralston SH, Reid DM. Vitamin K1 intake is associated with higher bone mineral density and reduced bone resorption in early postmenopausal Scottish women: no evidence of gene-nutrient interaction with apolipoprotein E polymorphisms. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(5):1513-1520.
  58. Booth SL, Mayer J. Warfarin use and fracture risk. *Nutr Rev.* 2000;58(1):20-22.
  59. Ikeda Y, Iki M, Morita A, et al. Intake of fermented soybeans, natto, is associated with reduced bone loss in postmenopausal women: Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study. *J Nutr.* 2006;136(5):1323-1328.
  60. Fujita Y, Iki M, Tamaki J, et al. Association between vitamin K intake from fermented soybeans, natto, and bone mineral density in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study. *Osteoporos Int.* 2012;23(2):705-714.
  61. Cockayne S, Adamson J, Latham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166(12):1256-1261.
  62. Tamura T, Morgan SL, Takimoto H. Vitamin K and the prevention of fractures. *Arch Intern Med.* 2007;167(1):94; author reply 94-95.
  63. Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, et al. Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF study): a phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(1):66-75.
  64. Knapen MH, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2007;18(7):963-972.
  65. Emaus N, Gjesdal CG, Almas B, et al. Vitamin K2 supplementation does not influence bone loss in early menopausal women: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Osteoporos Int.* 2010;21(10):1731-1740.
  66. Knapen MH, Drummen NE, Smit E, Vermeer C, Theuvsen E. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(9):2499-2507.
  67. Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 1998;128(10):829-832.
  68. Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, et al. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Intern Med.* 1999;159(15):1750-1756.
  69. Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med.* 2006;166(2):241-246.
  70. Virchow R. Cellular pathology. As based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI-Atherosomatous affection of arteries. 1858. *Nutr Rev* 1989; 47: 23-25.
  71. McCarthy JH, Palmer FJ. Incidence and significance of coronary artery calcification. *Br Heart J* 1974; 36: 499-506.
  72. Renneberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ, van Engelshoven JM, de Leeuw PW, Kroon AA. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):185-197.
  73. Druke TB. Arterial intima and media calcification: distinct entities with different pathogenesis or all the same? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1583-1584.
  74. Thompson B, Towler DA. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis. *Nat Rev Endocrinol* 2012.
  75. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006; 99: 1044-1059.
  76. Pal SN, Rush C, Parr A, Van CA, Golledge J. Osteocalcin positive mononuclear cells are associated with the severity of aortic calcification. *Atherosclerosis* 2010;210: 88-93.
  77. Otawara Y, Price PA. Developmental appearance of matrix GLA protein during calcification in the rat. *J Biol Chem* 1986; 261: 10828-10832.
  78. Farzaneh-Far A, Proudfoot D, Weissberg PL, Shanahan CM. Matrix gla protein is regulated by a mechanism functionally related to the calcium-sensing receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 277: 736-740.
  79. Cassidy-Bushrow AE, Bielak LF, Levin AM, et al. Matrix gla protein gene polymorphism is associated with increased coronary artery calcification progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(3):645-651.
  80. Herrmann SM, Whatling C, Brand E, et al. Polymorphisms of the human matrix gla protein (MGP) gene, vascular calcification, and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(11):2386-2393.
  81. Jie KS, Bots ML, Vermeer C, Witteman JC, Grobbee DE. Vitamin K intake and osteocalcin levels in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study. *Atherosclerosis.* 1995;116(1):117-123.
  82. Villines TC, Hatzigeorgiou C, Feuerstein IM, O'Malley PG, Taylor AJ. Vitamin K1 intake and coronary calcification. *Coron Artery Dis.* 2005;16(3):199-203.
  83. Maas AH, van der Schouw YT, Beijerinck D, et al. Vitamin K intake and calcifications in breast arteries. *Matu-*

- ritas. 2007;56(3):273-279.
84. Beulens JW, Bots ML, Atsma F, et al. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):489-493.
85. Knapen et al. Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women. A double-blind randomised clinical trial. *Thromb Haemost*. 2015 May;113(5):1135-44.
86. van den Heuvel EG, van Schoor NM, Lips P, et al. Circulating uncarboxylated matrix Gla protein, a marker of vitamin K status, as a risk factor of cardiovascular disease. *Maturitas*. 2014;77(2):137-141.
87. Mayer O, Jr., Seidlerova J, Bruthans J, et al. Desphospho-uncarboxylated matrix Gla-protein is associated with mortality risk in patients with chronic stable vascular disease. *Atherosclerosis*. 2014;235(1):162-168.





# Μέταλλα





## 17. Εισαγωγή

### Ορισμός/Βασικές έννοιες

Στην επιστήμη της Χημείας, ως μέταλλα χαρακτηρίζονται τα χημικά στοιχεία του περιοδικού πίνακα, των οποίων τα άτομα έχουν σχετικά μικρή ενέργεια ιοντισμού, ηλεκτρονική συγγένεια και ηλεκτραρνητικότητα. Αντιθέτως, τα στοιχεία του περιοδικού πίνακα, των οποίων τα άτομα έχουν σχετικά μεγάλη ενέργεια ιοντισμού, ηλεκτρονική συγγένεια και ηλεκτραρνητικότητα, χαρακτηρίζονται ως αμέταλλα. Τα μέταλλα βρίσκονται στο κεντρικό και αριστερό κομμάτι του περιοδικού πίνακα, ενώ τα αμέταλλα στο δεξί. Ως διαχωριστική γραμμή ανάμεσα στα μέταλλα και στα αμέταλλα λαμβάνεται η διαγώνιος που περιλαμβάνει τα στοιχεία B (Βόριο), Si (Πυρίτιο), As (Αρσενικό) και Te (Τελλούριο). Τα στοιχεία που βρίσκονται πάνω ή κοντά στη διαγώνιο δε μπορούν να ταξινομηθούν σαφώς ως μέταλλα ή αμέταλλα και γι' αυτό χαρακτηρίζονται ως ημιμέταλλα (Εικόνα 17.1).

Το οξυγόνο, το υδρογόνο, ο άνθρακας και το άζωτο αποτελούν τα αφθονότερα στοιχεία στον άνθρωπο, αποτελώντας το 96% περίπου του βάρους του ανθρώπινου σώματος. Το υπόλοιπο 4% συνίσταται από το σύνολο των υπόλοιπων μετάλλων (μακρομέταλλα, ιχνοστοιχεία). Μεταξύ αυτών το ασβέστιο συνιστά το 1,5% του σωματικού βάρους στον ενήλικο, με το 99% αυτού να περιέχεται στα οστά και τα δόντια. Ο φώσφορος αντιστοιχεί στα 2/3 του ασβεστίου, αποτελώντας το 1% περίπου του σωματικού βάρους στον ενήλικο. Το κάλιο, το νάτριο, το θείο και το μαγνήσιο αποτελούν το 0,85% του βάρους. Ως εκ τούτου τα 11 αυτά χημικά στοιχεία (οξυγόνο, υδρογόνο, άνθρακας, άζωτο, ασβέστιο, φώσφορος, κάλιο, νάτριο, θείο και μαγνήσιο) αποτελούν το 99,85% του σωματικού βάρους του ενήλικου. Το υπόλοιπο 0,15% του σωματικού βάρους (περίπου 100 gr) συνίσταται από τα υπόλοιπα 18 ιχνοστοιχεία (Εικόνα 17.2).

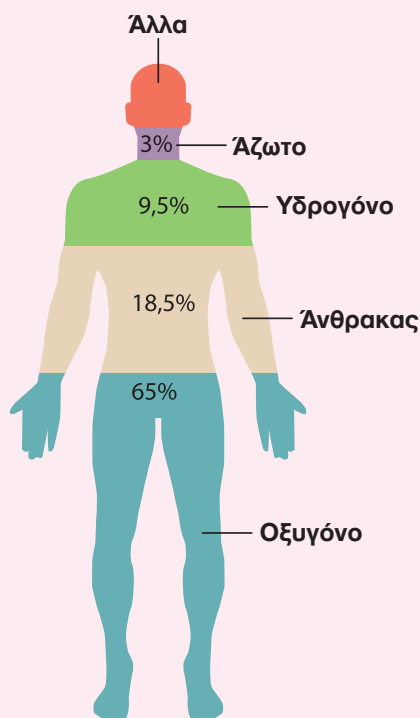
**ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ, ΤΩΝ ΑΜΕΤΑΛΛΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΗΜΙΜΕΤΑΛΛΩΝ ΣΤΟΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΠΙΝΑΚΑ**

Μέταλλα
  Ημιμέταλλα (Μεταλλοειδή)
  Αμέταλλα

Group	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Period	IA	IIA	IIIB	IVB	VB	VIB	VII B	VIII B	VIII B	VIII B	IB	IB	II B	IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	VIIIA	
1	H Hydrogen 1.00794																		He Helium 4.002602	
2	Li Lithium 6.941	Be Beryllium 9.012182												B Boron 10.811	C Carbon 12.0107	N Nitrogen 14.0067	O Oxygen 15.9994	F Fluorine 18.9984032	Ne Neon 20.1797	
3	Na Sodium 22.98976928	Mg Magnesium 24.305												Al Aluminum 26.9815386	Si Silicon 28.0855	P Phosphorus 30.973762	S Sulfur 32.065	Cl Chlorine 35.453	Ar Argon 39.948	
4	K Potassium 39.0983	Ca Calcium 40.078	Sc Scandium 44.9559	Ti Titanium 47.867	V Vanadium 50.9415	Cr Chromium 51.9961	Mn Manganese 54.938045	Fe Iron 55.845	Co Cobalt 58.933195	Ni Nickel 58.6934	Cu Copper 63.546	Zn Zinc 65.38		Ga Gallium 69.723	Ge Germanium 72.64	As Arsenic 74.9216	Se Selenium 78.96	Br Bromine 79.904	Kr Krypton 83.798	
5	Rb Rubidium 85.4678	Sr Strontium 87.62	Y Yttrium 88.90585	Zr Zirconium 91.224	Nb Niobium 92.9063	Mo Molybdenum 95.96	Tc Technetium [98]	Ru Ruthenium 101.07	Rh Rhodium 102.9055	Pd Palladium 106.42	Ag Silver 107.8682	Cd Cadmium 112.411		In Indium 114.818	Sn Tin 118.71	Sb Antimony 121.76	Te Tellurium 127.6	I Iodine 126.90447	Xe Xenon 131.293	
6	Cs Cesium 132.9054519	Ba Barium 137.327	Lanthanoids	Hf Hafnium 178.49	Ta Tantalum 180.94788	W Tungsten 183.84	Re Rhenium 186.207	Os Osmium 190.23	Ir Iridium 192.217	Pt Platinum 195.084	Au Gold 196.966569	Hg Mercury 200.59		Tl Thallium 204.3833	Pb Lead 207.2	Bi Bismuth 208.9804	Po Polonium [209]	At Astatine [210]	Rn Radon [222]	
7	Fr Francium [223]	Ra Radium [226]	Actinoids	Rf Rutherfordium [261]	Db Dubnium [268]	Sg Seaborgium [271]	Bh Bohrium [272]	Hs Hassium [277]	Mt Meitnerium [278]	Ds Darmstadtium [281]	Rg Roentgenium [288]	Cn Copernicium [285]		Uut Ununtrium [286]	Fl Flerovium [289]	Uup Ununpentium [294]	Lv Livermorium [293]	Uus Ununseptium [294]	Uuo Ununoctium [294]	
			57-71																	
			Lanthanoids																	
			La Lanthanum 138.90547	Ce Cerium 140.90765	Pr Praseodymium 144.242	Nd Neodymium [145]	Pm Promethium [150.36]	Sm Samarium 151.964	Eu Europium 157.25	Gd Gadolinium 157.253	Tb Terbium 158.9253	Dy Dysprosium 162.5	Ho Holmium 164.93032	Er Erbium 167.259	Tm Thulium 168.93421	Yb Ytterbium 173.054	Lu Lutetium 174.9668			
			Actinoids																	
			Ac Actinium [227]	Th Thorium 232.03806	Pa Protactinium 231.03688	U Uranium 238.02891	Np Neptunium [237]	Pu Plutonium [244]	Am Americium [243]	Cm Curium [247]	Bk Berkelium [247]	Cf Californium [251]	Es Einsteinium [252]	Fm Fermium [257]	Md Mendelevium [258]	No Nobelium [262]	Lr Lawrencium [262]			

Εικόνα 17.1: Διάκριση των μετάλλων, των αμετάλλων και των ημιμετάλλων στον Περιοδικό Πίνακα.

## ΧΗΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΑΝΕΥΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ



Χημικό στοιχείο	Διεθνές Σύμβολο	% επί του σωματικού βάρους
Οξυγόνο	O	65
Άνθρακας	C	18,5
Υδρογόνο	H	10
Άζωτο	N	3,2
Ασβέστιο	Ca	1,5
Φώσφορος	P	1
Κάλιο	K	0,4
Θείο	S	0,3
Νάτριο	Na	0,2
Χλώριο	Cl	0,2
Μαγνήσιο	Mg	0,1
Υπόλοιπα		0,5

Εικόνα 17.2: Χημικά στοιχεία που ανευρίσκονται στον ανθρώπινο οργανισμό.

Μεταξύ των ιχνοστοιχείων που ανευρίσκονται στον άνθρωπο, δε συμβάλλουν όλα στη διατήρηση της κυτταρικής ομοιοστασίας και ως εκ τούτου δε θεωρούνται απαραίτητα για τον ανθρώπινο οργανισμό:

- Μερικά εξ αυτών προέρχονται από την έκθεση σε περιβαλλοντικούς ρύπους (π.χ. καίσιο, πιτάνιο) και τοξίνες (κάδμιο, υδράργυρος, μόλυβδος, αρσενικό).
- Άλλα ιχνοστοιχεία, ενώ διαθέτουν επιβεβαιωμένες βιολογικές επιδράσεις δεν θεωρούνται ως απαραίτητα για τη διατήρηση της ζωής. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι το βόριο, το βανάδιο και το πυρίτιο. Στον άνθρωπο το βόριο δε θεωρείται ως απαραίτητο ιχνοστοιχείο παρά το γεγονός ότι φαίνεται να εμπλέκεται σε πληθώρα βιολογικών διεργασιών, όπως η αναπαραγωγή, η κυτταρική ανάπτυξη, ο μεταβολισμός του ασβεστίου, ο σχηματισμός του οστίτη ιστού, η φυσιολογική εγκεφαλική λειτουργία, ο μεταβολισμός των υδατανθράκων, η ανοσιακή απόκριση και η λειτουργία των στεροειδών ορμονών (συμπεριλαμβανομένης της βιταμίνης D και των οιστρογόνων) <sup>(1-14)</sup>. Αντίστοιχα, το βανάδιο επηρεάζει μια ολόκληρη σειρά ενζυμικών συστημάτων <sup>(15)</sup> και διαθέτει ισχυρές αντικαρκινικές <sup>(16)</sup> και αντιδιαβητικές <sup>(17,18)</sup> ιδιότητες. Το πυρίτιο παρά

το ότι αποτελεί το πιο πλούσιο ιχνοστοιχείο μετά τον σίδηρο και τον ψευδάργυρο στον ανθρώπινο οργανισμό (συνολική περιεκτικότητα οργανισμού σε πυρίτιο: 1-2 gr) για πολλά χρόνια θεωρούνταν ότι δεν είχε καμία βιολογική ή τοξικολογική σημασία και ότι η ανεύρεση του στα βιολογικά συστήματα ήταν απόρροια έκθεσης του οργανισμού στις ευρείες πηγές πυριτίου της φύσης (ως ένα είδος αναπόφευκτης περιβαλλοντικής επιμόλυνσης) <sup>(19)</sup>. Κατά την διάρκεια της δεκαετίας του 1970 περιγράφηκε ότι η διατροφική ανεπάρκεια πυριτίου προκαλεί δομικές διαταραχές του συνδετικού και οστίτη ιστού <sup>(20-22)</sup> και ότι το πυρίτιο συμμετέχει στην επιμετάλλωση των οστών <sup>(22)</sup>. Παραταύτα, θεωρείται ως μη απαραίτητο στοιχείο.

- Το χρώμιο αποτελεί ιδιάζουσα περίπτωση καθώς στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ιαπωνία θεωρείται ως απαραίτητο θρεπτικό συστατικό <sup>(23,24)</sup>, εν αντιθέσει με την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) <sup>(25)</sup>.

Ο ορισμός των μετάλλων στην Βιολογία και την επιστήμη της Διατροφής διαφέρει από αυτόν της Χημείας, καθώς εστιάζει στις βιολογικές ιδιότητες των μετάλλων, οι οποίες καθιστούν αναγκαία την διατροφική τους πρόσληψη. Σύμφωνα με αυτόν, *ως μέταλλο με διατροφική*

επίδραση ορίζεται ένα ανόργανο χημικό στοιχείο, το οποίο θεωρείται ως **απαραίτητο θρεπτικό συστατικό** για την εκτέλεση συγκεκριμένων βιολογικών λειτουργιών (δομικές και οργανικές λειτουργίες και δράση ως ηλεκτρολύτης) (26-29). Εν αντιθέσει με την εννοιολογική ερμηνεία του συγκεκριμένου ορισμού, τα τέσσερα κύρια χημικά στοιχεία του ανθρώπινου οργανισμού (οξυγόνο, υδρογόνο, άνθρακας και άζωτο), δεν περιλαμβάνονται στη λίστα των μετάλλων της διατροφής, παρά το ότι αποτελούν το 96% περίπου του βάρους του ανθρώπινου σώματος.

Στην **Εικόνα 17.3** απεικονίζονται τα μέταλλα με διατροφική επίδραση στα βιολογικά συστήματα, όπως εντοπίζονται στον περιοδικό πίνακα.

## Ταξινόμηση μετάλλων (ως Nutraceuticals)

Ο πλέον συνήθης τρόπος διάκρισης των μετάλλων με διατροφική επίδραση στον ανθρώπινο οργανισμό είναι σε μακρομέταλλα και μικρομέταλλα ή ιχνοστοιχεία:

**Μακρομέταλλα:** Τα μακρομέταλλα είναι απαραίτητα σε ποσότητες άνω των 100 mg ημερησίως και περιλαμβάνουν:

- το ασβέστιο
- τον φώσφορο
- το μαγνήσιο
- το θείο

ΜΕΤΑΛΛΑ ΜΕ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ																		
1	2																	10
H Hydrogen 1.00794	He Helium 4.002602																	Ne Neon 20.1797
3	4																	10
Li Lithium 6.941	Be Beryllium 9.012182																	Ne Neon 20.1797
11	12																	18
Na Sodium 22.98976928	Mg Magnesium 24.305																	Ar Argon 39.948
13	14	15	16	17													18	
B Boron 10.811	C Carbon 12.0107	N Nitrogen 14.0067	O Oxygen 15.9994	F Fluorine 18.9984032													Ar Argon 39.948	
19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	
K Potassium 39.0983	Ca Calcium 40.078	Sc Scandium 44.9559	Ti Titanium 47.867	V Vanadium 50.9415	Cr Chromium 51.9961	Mn Manganese 54.938045	Fe Iron 55.845	Co Cobalt 58.933195	Ni Nickel 58.6934	Cu Copper 63.546	Zn Zinc 65.38	Ga Gallium 69.723	Ge Germanium 72.64	As Arsenic 74.9216	Se Selenium 78.96	Br Bromine 79.904	Kr Krypton 83.798	
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	
Rb Rubidium 85.4678	Sr Strontium 87.62	Y Yttrium 88.90585	Zr Zirconium 91.224	Nb Niobium 92.9063	Mo Molybdenum 95.96	Tc Technetium [98]	Ru Ruthenium 101.07	Rh Rhodium 102.9055	Pd Palladium 106.42	Ag Silver 107.8682	Cd Cadmium 112.411	In Indium 114.818	Sn Tin 118.71	Sb Antimony 121.76	Te Tellurium 127.6	I Iodine 126.90447	Xe Xenon 131.293	
55	56	*	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	
Cs Cesium 132.9054519	Ba Barium 137.327	* * *	Hf Hafnium 178.49	Ta Tantalum 180.94788	W Tungsten 183.84	Re Rhenium 186.207	Os Osmium 190.23	Ir Iridium 192.22	Pt Platinum 195.084	Au Gold 196.966569	Hg Mercury 200.59	Tl Thallium 204.3833	Pb Lead 207.2	Bi Bismuth 208.9804	Po Polonium [209]	At Astatine [210]	Rn Radon [222]	
87	88	**	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	
Fr Francium [223]	Ra Radium [226]	** * *	Rf Rutherfordium [261]	Db Dubnium [269]	Sg Seaborgium [271]	Bh Bohrium [272]	Hs Hassium [278]	Mt Meitnerium [276]	Ds Darmstadtium [291]	Rg Roentgenium [289]	Cn Copernicium [285]	Uut Ununtrium [288]	Fl Flerovium [289]	Uup Ununpentium [289]	Lv Livermorium [293]	Uus Ununseptium [294]	Uuo Ununoctium [294]	
* * *																		
57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71				
La Lanthanum 138.90547	Ce Cerium 140.116	Pr Praseodymium 140.90765	Nd Neodymium 144.242	Pm Promethium [145]	Sm Samarium 150.36	Eu Europium 151.964	Gd Gadolinium 157.25	Tb Terbium 158.9253	Dy Dysprosium 162.5	Ho Holmium 164.93032	Er Erbium 167.259	Tm Thulium 168.93421	Yb Ytterbium 173.054	Lu Lutetium 174.9668				
89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103				
Ac Actinium [227]	Th Thorium 232.03806	Pa Protactinium 231.03688	U Uranium 238.02891	Np Neptunium [237]	Pu Plutonium [244]	Am Americium [243]	Cm Curium [247]	Bk Berkelium [247]	Cf Californium [251]	Es Einsteinium [252]	Fm Fermium [257]	Md Mendelevium [258]	No Nobelium [262]	Lr Lawrencium [262]				

Εικόνα 17.3: Μέταλλα με διατροφική επίδραση στα βιολογικά συστήματα.

- Τα 4 βασικά χημικά στοιχεία
- Απαραίτητα Μακρομέταλλα
- Απαραίτητα Ιχνοστοιχεία
- Απαραίτητα Ιχνοστοιχεία στις ΗΠΑ, αλλά όχι στην Ευρωπαϊκή ένωση
- Δεν έχει καθοριστεί συγκεκριμένη βιοχημική λειτουργία στον άνθρωπο, παρά το ότι η έλλειψη συνοδεύεται από συμπτωματολογία ανεπάρκειας
- Περιορισμένα και περιστασιακά δεδομένα για μικρά οφέλη ή βιολογικές δράσεις στα θηλαστικά
- Δεν υπάρχουν δεδομένα για βιολογικές δράσεις στα θηλαστικά. Απαραίτητα σε ορισμένους κατώτερους οργανισμούς

Οι κατηγορίες 2 έως 4 περιλαμβάνουν τα απαραίτητα μέταλλα για τον άνθρωπο, σύμφωνα με το FDA, ενώ οι κατηγορίες 2 και 3 περιλαμβάνουν τα απαραίτητα μέταλλα για τον άνθρωπο σύμφωνα με την EFSA.

- το νάτριο
- το κάλιο
- το χλώριο

Μεταξύ αυτών το νάτριο, το κάλιο και το χλώριο έχουν δράση ηλεκτρολύτη.

**Απαραίτητα Μικρομέταλλα ή Ιχνοστοιχεία:** Τα απαραίτητα ιχνοστοιχεία είναι αναγκαία σε ποσότητες μικρότερες των 100 mg ημερησίως και περιλαμβάνουν:

- τον σίδηρο
- τον ψευδάργυρο
- τον χαλκό
- το ιώδιο
- το φθόριο
- το μαγγάνιο
- το μολυβδαίνιο
- το σελήνιο
- το χρώμιο (Σύμφωνα με το FDA)

*Στο παρόν κεφάλαιο εκτός των απαραίτητων ιχνοστοιχείων περιγράφονται και τα ιχνοστοιχεία, τα οποία ενώ έχουν σημαντικές βιολογικές δράσεις για τον ανθρώπινο οργανισμό, δε θεωρούνται ως διατροφικώς απαραίτητα. Σε αυτά περιλαμβάνονται το βόριο, το πυρίτιο και το βανάδιο.*

## Διατροφική πρόσληψη των μετάλλων

Τα μέταλλα δε συντίθενται ενδογενώς από τους ζώντες οργανισμούς και ως εκ τούτου πρέπει να λαμβάνονται μέσω της διατροφής, αποτελώντας μαζί με τις βιταμίνες, τα απαραίτητα λιπαρά οξέα και τα απαραίτητα αμινοξέα, την τέταρτη ομάδα απαραίτητων μικροθρεπτικών συστατικών <sup>(29,30)</sup>.

Οι διατροφικές πηγές των μετάλλων περιλαμβάνουν το πόσιμο νερό και τις τροφές φυτικής και ζωικής προέλευσης. Η είσοδος των μετάλλων στην διατροφική αλυσίδα γίνεται από το υπέδαφος, από όπου εμπλουτίζεται ο υδροφόρος ορίζοντας και λαμβάνονται αρχικά από τα φυτά και εν συνεχεία από τα ζώα (βιογεωχημικός κύκλος). Τα βακτήρια και οι μύκητες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην απελευθέρωση των μετάλλων του υπεδάφους και στην είσοδό τους στην τροφική αλυσίδα.

Εν αντιθέσει με τις βιταμίνες, τα μέταλλα αποτελούν ανόργανα στοιχεία και διαθέτουν υψηλή ανθεκτικότητα στην θερμοκρασία και στις μεθόδους επεξεργασίας και αποθήκευσης των τροφών (Πίνακας 17.1).

## Βιολογικός ρόλος των μετάλλων

Τα μέταλλα συμμετέχουν σε μια πληθώρα, κρίσιμων για τη διατήρηση της ζωής, βιολογικών λειτουργιών. Ορισμένες εξ αυτών περιλαμβάνουν:

- **Τη διατήρηση της φυσιολογικής δομής και λειτουργίας ένζυμων.** Τα μέταλλα αποτελούν μέρος της προσθετικής ομάδας των ενζύμων ή των συμπαραγόντων τους, συμμετέχοντας έτσι σε μια πληθώρα μεταβολικών αντιδράσεων, όπως ο μεταβολισμός των πρωτεϊνών, των νουκλεϊκών οξέων, των υδατανθράκων και ο μεταβολισμός των λιπιδίων.
- **Τη σύνθεση και δομική σταθεροποίηση πρωτεϊνών και νουκλεϊκών οξέων.**
- **Τη σύνθεση και την ρύθμιση της δράσης των ορμονών στους περιφερικούς ιστούς στόχους.**

### ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΒΙΤΑΜΙΝΩΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΩΝ

	Βιταμίνες	Μέταλλα
<b>Χημική δομή</b>	Πολύπλοκες οργανικές ενώσεις	Απλά, ανόργανα στοιχεία
<b>Πηγή</b>	Φυτικής και Ζωικής προέλευσης	Ανευρίσκονται στο υπέδαφος, από όπου μέσω του νερού εισέρχονται στην τροφική αλυσίδα
<b>Ανθεκτικότητα/Ευπάθεια</b>	Καταστρέφονται εύκολα κατόπιν έκθεσης σε υψηλή θερμοκρασία ή μεθόδους χημικής επεξεργασίας	Ανθεκτικά στην υψηλή θερμοκρασία ή σε μεθόδους χημικής επεξεργασίας
<b>Διατροφικές απαιτήσεις</b>	Το σύνολο των βιταμινών απαιτείται για τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού	Μόνο τα απαραίτητα μέταλλα απαιτούνται για τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού

Πίνακας 17.1: Σύγκριση μεταξύ Βιταμινών και Μετάλλων.

- Τη μεταφορά ηλεκτρονίων.
- Τη ρύθμιση της κυτταρικής διαπερατότητας και του δυναμικού των κυτταρικών μεμβρανών.
- Τη ρύθμιση της λειτουργία των κυτταρικών οργανιδίων.
- Τη ρύθμιση της μυϊκής σύσπασης και της μετάδοσης της νευρικής ώσης.
- Τη φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.

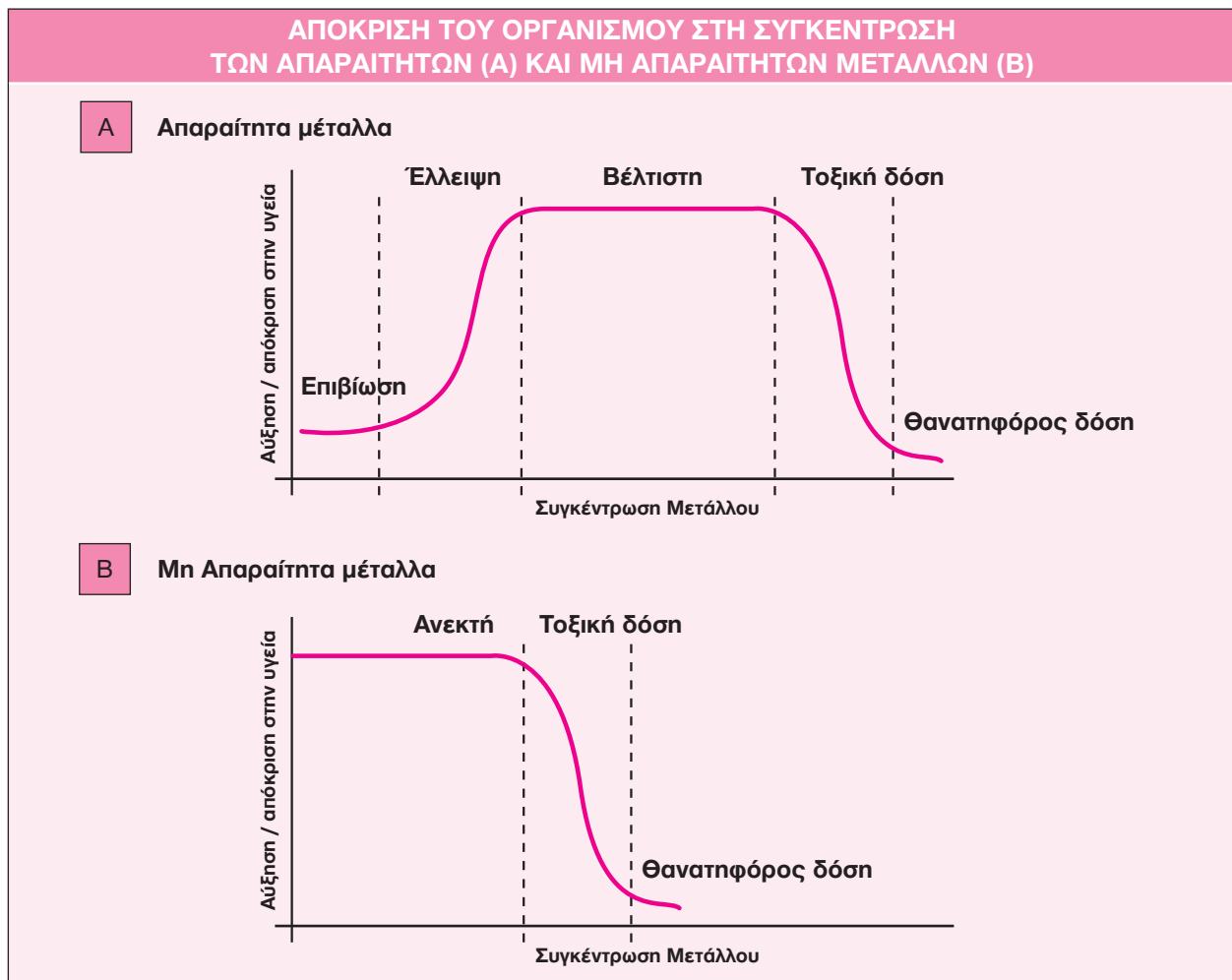
## Τοξικότητα

Ένα κοινό χαρακτηριστικό όλων των μετάλλων (απαραίτητων και μη), είναι η εμφάνιση τοξικότητας, επί υπέρβασης μιας συγκεκριμένης συγκέντρωσης στον οργανισμό. Η συγκέντρωση αυτή διαφέρει από μέταλλο σε μέταλλο.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα μέταλλα προκαλούν τοξικότητα στον οργανισμό ποικίλουν. Ο σημαντικότερος μηχανισμός τοξικότητας των μη απαραίτητων μετάλλων περιλαμβάνει την αντικατάσταση των απαραίτητων μετάλλων σε συγκεκριμένες μεταβολικές οδούς. Η αντικατάσταση των μετάλλων έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της ενζυμικής ενεργότητας των μέταλλο-ενζύμων και ως εκ τούτου διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας της μεταβολικής αντίδρασης.

Άλλοι μηχανισμοί τοξικότητας των μετάλλων περιλαμβάνουν την πρόκληση οξειδωτικής βλάβης, η οποία επάγει την πρόκληση απόπτωσης δηλαδή προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Οι οξειδωτικές βλάβες μπορεί να είναι είτε άμεσες, μέσω λιπιδικής υπεροξειδωσης είτε έμμεσες μέσω της αναστολής συγκεκριμένων αντιοξειδωτικών μηχανισμών.

Η απόκριση του οργανισμού στη συγκέντρωση των απαραίτητων και μη απαραίτητων μετάλλων και η εμφάνιση τοξικότητας απεικονίζεται στην **εικόνα 17.4** <sup>(31)</sup>.



Εικόνα 17.4: Απόκριση του οργανισμού στη συγκέντρωση των απαραίτητων (Α) και μη απαραίτητων μετάλλων (Β). Παρατηρείστε την αυξημένη επικινδυνότητα των μη απαραίτητων μετάλλων.

## Βιβλιογραφία

1. Nielsen FH, Eckhert CD. Boron. *Adv Nutr* 2019; In press.
2. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc Washington, DC: National Academy Press; 2001.
3. Nielsen FH. Update on human health effects of boron. *J Trace Elem Med Biol* 2014;28:383-7.
4. Nielsen FH. Manganese, Molybdenum, Boron, Chromium, and Other Trace Elements. In: John W. Erdman Jr. IAM, Steven H. Zeisel, ed. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed: Wiley-Blackwell; 2012:586-607.
5. Naghii MR, Mofid M, Asgari AR, Hedayati M, Daneshpour MS. Comparative effects of daily and weekly boron supplementation on plasma steroid hormones and proinflammatory cytokines. *J Trace Elem Med Biol* 2011;25:54-8
6. Hunt C. Boron. In: Coates PM BJ, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, White JD, ed. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. New York informat healthcare; 2010:82-9.
7. Eckhert CD. Trace Elements. In: A. Catharine Ross BC, Robert J. Cousins, Katherine L. Tucker, Thomas R. Ziegler, ed. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:248-51.
8. World Health Organization. Boron. In: *Trace elements in human nutrition and health*. Geneva, 1996.
9. Uluisik I, Karakaya HC, Koc A. The importance of boron in biological systems. *J Trace Elem Med Biol* 2018;45:156-62
10. Khaliq H, Juming Z, Ke-Mei P. The Physiological Role of Boron on Health. *Biol Trace Elem Res* 2018;186:31-51.
11. Hunt CD. Dietary boron: progress in establishing essential roles in human physiology. *J Trace Elem Med Biol* 2012;26:157-60.
12. Kobylewski SE, Henderson KA, Yamada KE, Eckhert CD. Activation of the EIF2alpha/ATF4 and ATF6 Pathways in DU-145 Cells by Boric Acid at the Concentration Reported in Men at the US Mean Boron Intake. *Biol Trace Elem Res* 2017;176:278-93
13. Yamada KE, Eckhert CD. Boric Acid Activation of eIF2alpha and Nrf2 Is PERK Dependent: a Mechanism that Explains How Boron Prevents DNA Damage and Enhances Antioxidant Status. *Biol Trace Elem Res* 2019;188:2-10.
14. Hunter JM, Nemzer BV, Rangavajla N, Bitá A, Rogoveanu OC, Neamtu J, et al. The Fructoborates: Part of a Family of Naturally Occurring Sugar-Borate Complexes-Biochemistry, Physiology, and Impact on Human Health: a Review. *Biol Trace Elem Res* 2019;188:11-25.
15. A. Schwartz, R. J. Adams, I. Grupp, G. Grupp, M. J. Holroyde, R. W. Millard, R. J. Solaro & E. T. Wallick. Effects of vanadate on myocardial function. *Basic Research in Cardiology* volume 75, pages444–451(1980)
16. Thompson H., Chasteen N., Meeker L.: Dietary vanadyl (IV) Sulfate Inhibits Chemically-Induced Mammary Carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 5/849, 1984
17. Degani H., Gochin M., Karlsh S., Schechter Y.: Electron paramagnetic studies and insulin-like effects of vanadium in rat adipocytes. *Biochem.*, 20/5795, 1981.
18. Schechter Y., Karlsh S.: Insulin-like stimulation of glucose oxidation in rat adipocytes by vanadyl (IV) ions *Nature*, 284/556, 1980
19. Nielsen FH. Nutritional requirements for boron, silicon, vanadium, nickel, and arsenic: current knowledge and speculation. *FASEB J*. 1991 Sep; 5(12):2661-7.
20. Schwarz K, Milne DB. Growth promoting effects of silicon in rats. *Nature*. 1972;239: 333–334.
21. Carlisle EM. Silicon: an essential element for the chick. *Science*. 1972;178:619.
22. Carlisle EM. Silicon as an essential trace element in animal nutrition. In: Evered D, O'Connor M, editors. *Silicon Biochemistry* Ciba Foundation Symposium 121. John Wiley and Sons Ltd.; Chichester: 1986. pp. 123–139.
23. Chromium. In: *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Manganese, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Chromium*. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. National Academy Press. 2001, PP.197-223.
24. Overview of Dietary Reference Intakes for Japanese (2015).
25. "Scientific Opinion on Dietary Reference Values for chromium". European Food Safety Authority. September 18, 2014. Retrieved March 20, 2018.
26. Zoroddu MA, Aaseth J, Crisponi G, Medici S, Peana M, Nurchi VM (June 2019). "The essential metals for humans: a brief overview". *J. Inorg. Biochem.* 195: 120–29.
27. Berdanier, Carolyn D.; Dwyer, Johanna T.; Heber, David (2013). *Handbook of Nutrition and Food* (3rd ed.). CRC Press. p. 199. ISBN 978-1-4665-0572-8.
28. "Minerals". MedlinePlus, National Library of Medicine, US National Institutes of Health. 22 December 2016.
29. "Minerals". Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute, Oregon State University, Corvallis, OR. 2016.
30. "Vitamin and mineral supplement fact sheets". Office of Dietary Supplements, US National Institutes of Health, Bethesda, MD. 2016.
31. Fergusson, J.E. (1990) *The Heavy Elements: Chemistry, Environmental Impact and Health Effects*. Pergamon Press, Oxford, 85-547.

## 18. Ασβέστιο

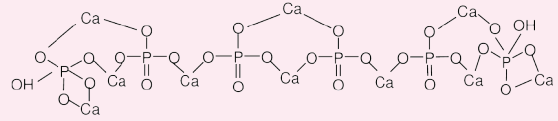
### Εισαγωγή

Το ασβέστιο αποτελεί το πλέον διαδεδομένο μεταλλικό στοιχείο του ανθρωπίνου οργανισμού, αντιστοιχώντας στο 1,5% - 2% του συνολικού σωματικού βάρους και στο 39% του συνόλου των μετάλλων του οργανισμού.

Το 99% του ασβεστίου ανευρίσκεται στα οστά και στα δόντια αποτελώντας το κύριο δομικό συστατικό τους, ενώ το υπόλοιπο 1% ανευρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο και ενδοκυττάρως στους υπόλοιπους ιστούς, συμμετέχοντας σε εξαιρετικά σημαντικές βιολογικές λειτουργίες. Το ασβέστιο του σκελετού είναι υπό μορφή κρυστάλλων υδροξυαπατίτη ( $\text{Ca}_{10}(\text{OH})_2(\text{PO}_4)_6$ ) (**Εικόνα 18.1**), ενώ το ασβέστιο του εξωκυττάριου χώρου ανευρίσκεται υπό τρεις μορφές:

- ως δισθενές ιόν ( $\text{Ca}^{2+}$ ) που αποτελεί την μεταβολικά ενεργή μορφή του ασβεστίου (50% επί του συνόλου του ασβεστίου του εξωκυττάριου χώρου)
- συνδεδεμένο με πρωτεΐνες (40% επί του συνόλου του ασβεστίου του εξωκυττάριου χώρου)
- ως συμπλέγματα αλάτων ασβεστίου που μπορούν να διαχέονται (10% επί του συνόλου του ασβεστίου του εξωκυττάριου χώρου) (**Εικόνα 18.2**).

### ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΚΡΥΣΤΑΛΛΩΝ ΥΔΡΟΞΥΑΠΑΤΙΤΗ



Εικόνα 18.1: Χημική δομή κρυστάλλων υδροξυαπατίτη.

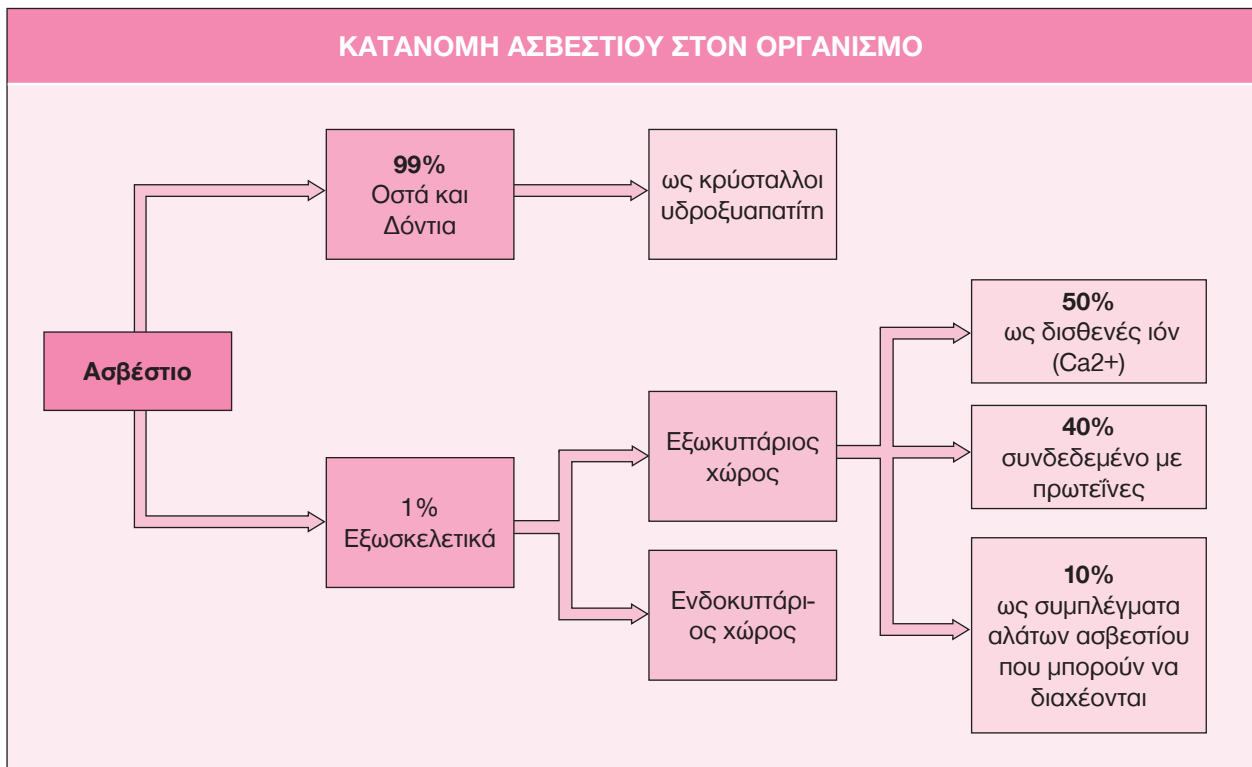
Οι συγκεντρώσεις ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο διατηρούνται σε ένα στενό εύρος για την διασφάλιση της φυσιολογικής οργανικής λειτουργίας. Οι φυσιολογικές λειτουργίες του ασβεστίου είναι τόσο ζωτικές για την διατήρηση της ομοιοστασίας, ώστε, επί ανεπαρκούς διατροφικής πρόσληψης ο οργανισμός κινητοποιεί το ασβέστιο του σκελετού (απομετάλλωση) για την διατήρηση των συγκεντρώσεων ασβεστίου του εξωκυττάριου χώρου εντός των φυσιολογικών ορίων. Ως εκ τούτου, η επαρκής διατροφική πρόσληψη του ασβεστίου αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για τη διατήρηση ενός υγιούς σκελετού <sup>(1)</sup>.

## Μεταβολισμός Ασβεστίου

### Απορρόφηση Ασβεστίου

Το ασβέστιο απορροφάται από το επιθήλιο του εντερικού βλεννογόνου μέσω δυο οδών: της Διακυτταρικής

### ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ



Εικόνα 18.2: Κατανομή Ασβεστίου στον οργανισμό.



Οδού (δηλ. μέσω του κυττάρου), όπου απορροφάται μέσω ενεργού μεταφοράς και της Παρακυτταρικής Οδού (δηλ. μεταξύ των κυττάρων) όπου απορροφάται μέσω παθητικής διάχυσης (**Εικόνα 18.3**).

### Διακυτταρική Οδός / Ενεργός μεταφορά

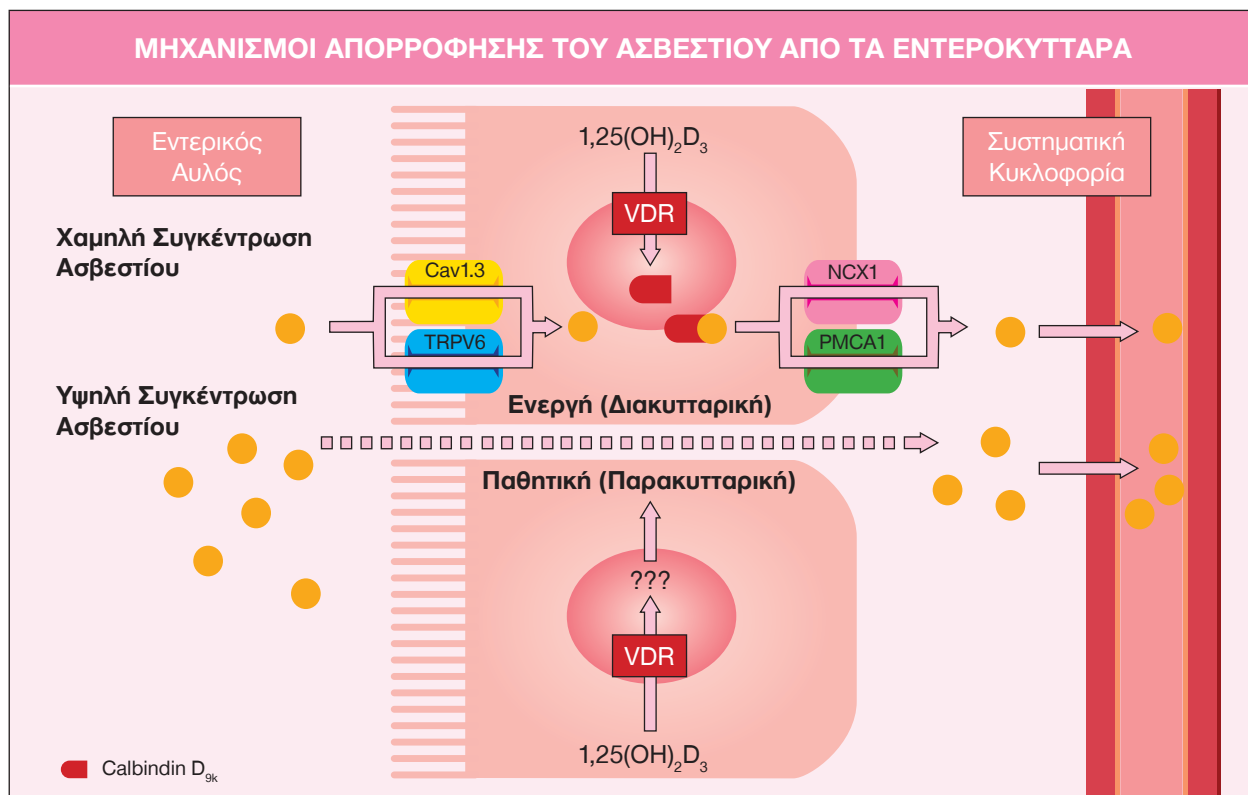
Η ενεργός μεταφορά του ασβεστίου λαμβάνει χώρα στο δωδεκαδάκτυλο και στο ανώτερο τμήμα της νήστιδας, αποτελεί κορεσμένη διαδικασία, εξαρτάται από την διατροφική πρόσληψη ασβεστίου και τις συνολικές ανάγκες του οργανισμού σε ασβέστιο και ρυθμίζεται από την 1,25-διυδροξυ-Βιταμίνη D (1,25(OH)<sub>2</sub>D).

Η ενεργός μεταφορά καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική επί πενιχρής πρόσληψης ασβεστίου και πραγματοποιείται ποσοσιαία περισσότερο στο δωδεκαδάκτυλο, αλλά ποσοτικά κυρίως στο ανώτερο τμήμα της νήστιδας, λόγω της μεγαλύτερης έκτασης. Το ασβέστιο εισέρχεται στο εσωτερικό των εντεροκυττάρων μέσω του TRPV6 υποδοχέα (Transient Receptor Potential Vanilloid 6) <sup>(55)</sup>. Μετά την είσοδό του στο κυτταρόπλασμα συνδέεται με την πρωτεΐνη calbindin D9k (CaBP9K) <sup>(56)</sup> και μεταφέρεται στην βασεοπλευρική μεμβράνη, όπου εξέρχεται του εντεροκυττάρου με τη μεμβρανική Ca<sup>2+</sup>-ΑΤΡαση (PMCA1) και την αντλία Νατρίου-Ασβεστίου (NCX1) <sup>(57)</sup>. Τα τελευταία χρόνια πέραν του TRPV6 υποδοχέα, πε-

ριγράφηκε ένας L-τύπος δίαυλου ασβεστίου, ο Cav1.3 ο οποίος συμμετέχει στην απορρόφηση του ασβεστίου από τον εντερικό αυλό. Οι δύο υποδοχείς φαίνεται ότι έχουν συμπληρωματικούς ρόλους με το TRPV6 να συμμετέχει στην απορρόφηση του ασβεστίου κατά τη διάρκεια της νηστείας και το Cav1.3 να συμμετέχει στην απορρόφηση του ασβεστίου μετά την σίτιση <sup>(56,58)</sup>.

### Παρακυτταρική Οδός / Παθητική διάχυση

Η παθητική διάχυση λαμβάνει χώρα σε όλο το μήκος του εντέρου, εξαρτάται αναλογικά από την ποσότητα του ασβεστίου στον εντερικό αυλό και γίνεται παρακυτταρικά (μέσω των μεσοκυττάρων διαστημάτων). Αν και παλαιότερα θεωρείτο ως διαδικασία που δεν εξαρτάται από την βιταμίνη D <sup>(12)</sup>, τα τελευταία χρόνια πιθανολογείται συμμετοχή της βιταμίνης D και επί της «παθητικής» παρακυτταρικής εντερικής απορρόφησης ασβεστίου. Η παθητική διάχυση προϋποθέτει το ασβέστιο να διατηρείται σε διαλυτή μορφή, και μπορεί να ενισχυθεί με φωσφοπεπίδια καζεΐνης <sup>(13)</sup>, με χηλοποίηση του ασβεστίου με αμινοξέα (λυσίνη και αργινίνη) <sup>(14)</sup> και με υψηλές δόσεις λακτόζης (50 gr ημερησίως) <sup>(15)</sup>. Η παθητική διάχυση δεν υπερβαίνει το 8-23% του ασβεστίου που απορροφάται. Το ποσοστό αυτό αυξάνεται στα πρόωρα νεογνά <sup>(16)</sup>.



**Εικόνα 18.3: Μηχανισμοί απορρόφησης του Ασβεστίου από τα εντεροκύτταρα.** Η ενεργός μεταφορά καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική επί φτωχής πρόσληψης ασβεστίου και αποτελεί διαδικασία που ρυθμίζεται από την 1,25-διυδροξυ-Βιταμίνη D (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Αντιθέτως, επί αυξημένης πρόσληψης ασβεστίου η απορρόφηση γίνεται παρακυτταρικά με παθητική διάχυση.

### Παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Ασβεστίου

Ο βαθμός απορρόφησης του ασβεστίου της διατροφής εξαρτάται κυρίως από την διαλυτότητα και τη χημική μορφή του ασβεστίου, από την ύπαρξη ή όχι συγκεκριμένων ουσιών στο γεύμα που ασκούν ευεργετική ή ανασταλτική δράση επί της απορρόφησης και από την ηλικία. Αναλόγως των παραγόντων αυτών ο βαθμός απορρόφησης του ασβεστίου της διατροφής κυμαίνεται από 10 έως 40% <sup>(2)</sup>.

### Διαλυτότητα Ασβεστίου

Το ασβέστιο πρέπει να είναι σε διαλυτή μορφή ή να συνδέεται με διαλυτά οργανικά μόρια για να είναι απορροφήσιμο. Ωστόσο, αδιάλυτα χαμηλού μοριακού βάρους άλατα ασβεστίου μπορούν επίσης να απορροφηθούν μέσω της παρακυτταρικής οδού (δείτε παρακάτω) ή μέσω πινोकύτωσης <sup>(2)</sup>.

### Χημική μορφή του Ασβεστίου

Η χημική μορφή ασβεστίου με την καλύτερη απορρόφηση είναι το άλας κιτρικού ασβεστίου <sup>(3)</sup>. Επιπροσθέτως, αποτελεί τη μορφή εκείνη του ασβεστίου που προτιμάται σε μορφή συμπληρώματος σε άτομα που πάσχουν από ακλρωδρία ή λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς αντλίας πρωτονίων ή H<sub>2</sub> αναστολείς, καθώς εν αντιθέσει με τις άλλες μορφές αλάτων ασβεστίου, το κιτρικό ασβέστιο δεν απαιτεί χαμηλό pH για την απορρόφηση του. Τα υπόλοιπα άλατα ασβεστίου απαιτούν όξινο περιβάλλον για να γίνουν διαλυτά και να απορροφηθούν και ως εκ τούτου είναι προτιμότερο να λαμβάνονται με το γεύμα, καθώς η κατάποση της τροφής αυξάνει την γαστρική έκκριση και ως εκ τούτου δημιουργεί πιο όξινο περιβάλλον.

### Ουσίες της διατροφής που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Ασβεστίου

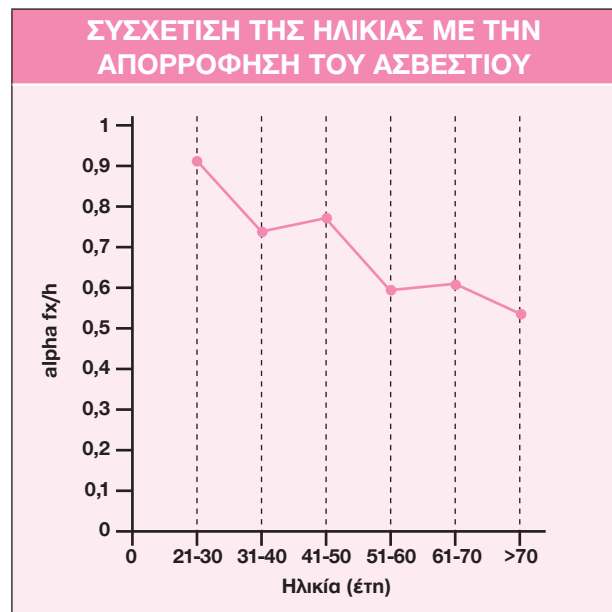
Ένας σημαντικός αριθμός ουσιών διατροφικής προέλευσης επηρεάζει την απορρόφηση του ασβεστίου. Η λακτόζη, η βιταμίνη D, η ινουλίνη, οι φρουκτοολιγοσακχαρίτες και ορισμένα φωσφοπεπίδια καζεΐνης αυξάνουν την απορρόφηση του ασβεστίου της διατροφής. Τα φωσφοπεπίδια καζεΐνης αυξάνουν την απορρόφηση του ασβεστίου, προλαμβάνοντας τον σχηματισμό αδιάλυτων συμπλόκων ασβεστίου και φωσφόρου. Αντιθέτως, το φυτικό οξύ και τα οξαλικά οξέα της διατροφής αναστέλλουν την απορρόφηση του ασβεστίου.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η αυξημένη πρωτεϊνική πρόσληψη και η αυξημένη κατανάλωση αλατος επηρεάζει τα επίπεδα ασβεστίου του οργανισμού μέσω της αύξησης της νεφρικής απέκκρισης <sup>(2)</sup>. Η αυξημένη πρωτεϊνική πρόσληψη επηρεάζει τη φυσιολογική κατάσταση του

σκελετού, μόνο επί μειωμένης διατροφικής πρόσληψης ασβεστίου <sup>(4)</sup>.

### Ηλικία

Η απορρόφηση ασβεστίου είναι αυξημένη στα νεογνά και στα βρέφη <sup>(6)</sup>. Ωστόσο τα βρέφη που σιτίζονται με γάλα αγελάδας, εμφανίζουν μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου εν συγκρίσει με βρέφη που θηλάζουν. Η απορρόφηση του ασβεστίου μειώνεται στη νεαρή παιδική ηλικία, παρουσιάζει αύξηση στην εφηβεία, μειώνεται σε 15 έως 20% σε νεαρούς ενήλικες <sup>(7, 8, 9)</sup> και παρουσιάζει περαιτέρω σταδιακή μείωση με την αύξηση της ηλικίας <sup>(10)</sup> (Εικόνα 18.4). Έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες εμφανίζουν αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου σε σύγκριση με μη έγκυες γυναίκες <sup>(11)</sup>.



Εικόνα 18.4: Διαγραμματική απεικόνιση της απορρόφησης του Ασβεστίου με την αύξηση της ηλικίας.

### Λοιποί παράγοντες

Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση του ασβεστίου από τον εντερικό βλεννογόνο (συμπεριλαμβανομένου του ασβεστίου των συμπληρωμάτων διατροφής) είναι:

- 1. Συγκριμένες Ορμόνες.** Τα οιστρογόνα, τα ανδρογόνα και η παραθορμόνη αυξάνουν την απορρόφηση του ασβεστίου, ενώ τα γλυκοκορτικοειδή μειώνουν την απορρόφηση του ασβεστίου.
- 2. Η εποχή.** Το ασβέστιο απορροφάται καλύτερα τον χειμώνα από το καλοκαίρι <sup>(27)</sup>.
- 3. Η χρονική περίοδος που θα ληφθεί κατά την διάρκεια του 24ώρου.** Το ασβέστιο απορροφά-

ται καλύτερα τη νύκτα, πιθανόν λόγω αύξησης του ρυθμού της οστικής αναδόμησης κατά τη διάρκεια του ύπνου <sup>(28)</sup>.

**4. Παθολογικές καταστάσεις.** Μείωση της απορρόφησης παρατηρείται: Σε αχλωρυδρία, υποβιταμίνωση D, υποπαραθυρεοειδισμό, χρόνια εντερική νόσο και σύνδρομο δυσαπορρόφησης. Αντιθέτως, αύξηση της απορρόφησης παρατηρείται: Σε δηλητηρίαση με βιταμίνη D, υπερπαραθυρεοειδισμό, σαρκοείδωση και λοιπά κοκκιωματώδη νοσήματα στα οποία παράγεται εξωνεφρικά  $1,25(OH)_2$  βιταμίνη D.

**5. Η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων από του στόματος.**

- Η συγχορήγηση ασβεστίου και σκευασμάτων που περιέχουν αλουμίνιο, φώσφορο ή φθόριο, έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία δυσαπορροφήσιμων αλάτων στο έντερο και την μείωση της απορρόφησης του ασβεστίου.
- Η χρόνια χορήγηση κορτιζόνης προκαλεί ατροφία των εντερικών λαχνών μειώνοντας έντονα την απορρόφηση ασβεστίου <sup>(29)</sup>.
- Η χρόνια λήψη καθαρτικών, επηρεάζει έντονα την απορρόφηση του ασβεστίου, λόγω πρόκλησης υπερκινητικότητας του εντέρου.

**6. Η συχνότητα χορήγησης του ασβεστίου κατά τη διάρκεια της ημέρας.** Το ίδιο ποσό ασβεστίου εάν χορηγηθεί πολλές φορές ημερησίως απορροφάται καλύτερα από το να χορηγηθεί άπαξ <sup>(30)</sup>. Για την μεγιστοποίηση της κλασματικής απορρόφησης του ασβεστίου, όταν αυτό χορηγείται ως συμπλήρωμα διατροφής ή φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα, ισχύει ως γενικός κανόνας ότι η ποσότητα του λαμβανόμενου στοιχειακού ασβεστίου πρέπει να είναι

$\leq 500\text{mg}$  ανά δόση, καθώς μεγαλύτερες ποσότητες επηρεάζουν την κλασματική απορρόφηση του.

Το ασβέστιο που δεν απορροφάται συμπλέκεται με χολικά οξέα, ελεύθερα λιπαρά οξέα, οξαλικό οξύ και αποβάλλεται με τα κόπρανα <sup>(4)</sup>.

### Αποθήκευση Ασβεστίου στον οργανισμό

Η συντριπτική πλειοψηφία του ασβεστίου που απορροφάται αποθηκεύεται στα οστά και στα δόντια αποτελώντας το κύριο δομικό συστατικό τους και το 99% του συνόλου του ασβεστίου του οργανισμού. Το υπόλοιπο 1% του συνόλου του ασβεστίου του οργανισμού ανευρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο και ενδοκυττάρως στους υπόλοιπους ιστούς, συμμετέχοντας σε εξαιρετικά σημαντικές βιολογικές λειτουργίες. Η εξωσκελετική κατανομή του ασβεστίου περιγράφεται στον **πίνακα 18.1**.

Το ιονισμένο ασβέστιο (δισθενές ιόν  $(Ca^{+2})$ ) αποτελεί την μεταβολικά ενεργή μορφή του ασβεστίου (αντιστοιχεί στο 50% περίπου του συνόλου του ασβεστίου του εξωκυττάρου χώρου).

Το άθροισμα του ιονισμένου ασβεστίου και του ασβεστίου που είναι συνδεδεμένο με ανιόντα, ονομάζεται **ελεύθερα διηθητό ασβέστιο**, καθώς μπορεί να διέλθει μέσω του τριχοειδικού τοιχώματος (π.χ. στο νεφρικό σπείραμα).

Το ασβέστιο που είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες ονομάζεται **μη ελεύθερα διηθητό ασβέστιο**. Ο βαθμός δέσμευσης του ασβεστίου σε πρωτεΐνες και ως εκ τούτου η ποσότητα του ιονισμένου ασβεστίου εξαρτάται από το pH του ορού (αυξάνεται στην αλκάλωση, μειώνεται στην οξέωση). Αυτός είναι ο μηχανισμός με τον οποίο η αλκάλωση (π.χ. επί υπεραερισμού) οδηγεί σε μείωση του ελεύθερου ασβεστίου και τετανία.

ΕΞΩΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ		
Εξωκυττάριο (ορός και εξωκυττάριος χώρος)	Ολικό	8,5-10,5 mg/dl (2,1-2,6 mmol/l)
	Ιονισμένο	4,4-5,2 mg/dl (1,1-1,3 mmol/l)
	Συνδεδεμένο με πρωτεΐνες	4-4,6 mg/dl (0,9-1,1 mmol/l)
	Συνδεδεμένο με ανιόντα (πχ φωσφορικά, κιτρικά)	0,7 mg/dl (0,18 mmol/l)
Ενδοκυττάριο	Ελεύθερο	0,00018 mmol/l

Πίνακας 18.1: Εξωσκελετική κατανομή Ασβεστίου.

## Απέκκριση Ασβεστίου

Η περίσσεια του ασβεστίου που απορροφάται απεκκρίνεται από τους νεφρούς, το δέρμα (μέσω της εφίδρωσης) και από τον γαστρεντερικό αυλό. Υπό φυσιολογικές συνθήκες το 90% του ασβεστίου που προσλαμβάνεται μέσω της διατροφής αποβάλλεται στα ούρα, τα κόπρανα και τον ιδρώτα.

### Νεφρική απέκκριση Ασβεστίου

Η ποσότητα του ασβεστίου που απεκκρίνεται στα ούρα είναι αυτή που προκύπτει από την διαφορά του ασβεστίου που διηθείται σπειραματικώς και που επαναπορροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια. Περίπου 8 έως 10 gr ασβεστίου διηθούνται σπειραματικώς καθημερινά στον υγιή ενήλικα. Από αυτά το 98% επαναπορροφάται από το νεφρικό σωληνάριο. Το 80% της ποσότητας αυτής, επαναπορροφάται παθητικώς στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, ενώ το υπόλοιπο 20% επαναπορροφάται με ενεργητική απορρόφηση στην αγκύλη του Henle και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Η ενεργός επαναρρόφηση είναι υπό τον έλεγχο της παραθορμόνης, της καλσιτονίνης και της 1,25 (OH)<sub>2</sub> βιταμίνης D<sup>(17)</sup>. Η μέση 24ωρη απέκκριση ασβεστίου είναι 40 mg σε μικρά παιδιά, 80 mg σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας και 150-200 mg περίπου δεν εξαρτάται άμεσα με την διατροφική πρόσληψη ασβεστίου<sup>(116)</sup> σε υγιή άτομα<sup>(7)</sup>.

Η νεφρική απέκκριση ασβεστίου αυξάνεται<sup>(2)</sup>:

1. με αυξημένη διατροφική πρόσληψη:
  - άλατος (αύξηση νεφρικής απέκκρισης ασβεστίου κατά 30 έως 40 mg, για κάθε 2 gr άλατος (NaCl) της διατροφής<sup>(18)</sup>. Ο μηχανισμός περιλαμβάνει την, μέσω του νατρίου, αναστολή της επαναρρόφησης του ασβεστίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο).
  - πρωτεΐνης (αύξηση νεφρικής απέκκρισης ασβεστίου κατά 0,5 mg για κάθε γραμμάριο πρωτεΐνης, όταν η συνολική διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης υπερβαίνει τα 47 gr ημερησίως)<sup>(19)</sup>.
  - καφεΐνης<sup>(20)</sup>.
2. Σε χρόνια σωληναριακή οξέωση<sup>(21)</sup>
3. Σε πάσχοντες από υποπαραθυρεοειδισμό. Η παραθορμόνη δρα στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο αυξάνοντας την επαναρρόφηση ασβεστίου και μειώνοντας την επαναρρόφηση του φωσφόρου. Επί υποπαραθυρεοειδισμού μειώνεται η νεφρική επαναρρόφηση του ασβεστίου και αυξάνεται η νεφρική απέκκριση.

4. Σε χρόνια κατάκλιση. Άτομα χρονίως κατακεκλιμένα παρουσιάζουν αυξημένη οστεόλυση. Το ασβέστιο που παράγεται δε χρησιμοποιείται από τα οστά με αποτέλεσμα την αποβολή του από τους νεφρούς (> 300 mg ημερησίως).
5. Σε πάσχοντες από ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία. Η ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία αποτελεί γενετική νόσο που προσβάλλει το 2,2 έως 6,4% του γενικού πληθυσμού αποτελώντας το συχνότερο αίτιο νεφρολιθίαςης. Οφείλεται σε διαταραχή της δομής των διαύλων ιόντων ασβεστίου των επιθηλιακών κυττάρων, είτε του νεφρικού σωληναρίου (με αποτέλεσμα, μειωμένη επαναρρόφηση και ως εκ τούτου αυξημένη νεφρική απέκκριση), είτε του εντερικού βλεννογόνου (με αποτέλεσμα αυξημένη απορρόφηση του ασβεστίου της διατροφής). Ο κίνδυνος εμφάνισης νεφρολιθίαςης σε αυτούς τους ασθενείς αυξάνεται με την αύξηση της διατροφικής κατανάλωσης άλατος. Ο περιορισμός της διατροφικής κατανάλωσης άλατος και/ή ο περιορισμός της πρωτεϊνικής πρόσληψης σε συνδυασμό με τη φυσιολογική πρόσληψη ασβεστίου μειώνει ή και επαναφέρει στα φυσιολογικά όρια τη νεφρική απέκκριση του ασβεστίου εν αντιθέσει με τον περιορισμό του ασβεστίου ο οποίος δε φαίνεται να ομαλοποιεί από μόνος του την αυξημένη νεφρική απέκκριση<sup>(22)</sup>.
6. Σε χορήγηση διουρητικών της αγκύλης του Henle. Η φουροσεμίδη και άλλα διουρητικά της ίδιας κατηγορίας προκαλούν υπερασβεστιουρία, διότι αναστέλλουν την επαναρρόφηση του ασβεστίου στην περιοχή της αγκύλης.
7. Σε παθήσεις όπως η νόσος Paget, ο υπερθυρεοειδισμός, η νόσος του Cushing, και παρανεοπλασματικά σύνδρομα.

Η νεφρική απέκκριση ασβεστίου μειώνεται:

1. Σε χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών. Τα θειαζιδικά διουρητικά αυξάνουν την επαναρρόφηση ασβεστίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, μειώνοντας την απέκκριση του στα ούρα.
2. Σε χορήγηση διουρητικών της ομάδας της κλωροθαλιδόνης ή της αμιλοριδης.
3. Σε μεταβολική αλκάλωση (αυξάνεται η σωληναριακή επαναρρόφηση του ασβεστίου).
4. Σε υπερπαραθυρεοειδισμό (αυξάνεται η σωληναριακή επαναρρόφηση του ασβεστίου).

### Απέκκριση Ασβεστίου μέσω της εφίδρωσης

Οι ημερήσιες απώλειες ασβεστίου μέσω του δέρματος κυμαίνονται μεταξύ 4 και 96 mg<sup>(23)</sup>. Το ποσό αυτό αυξάνεται με την αύξηση των επιπέδων ασβεστίου του ορού.

### Απέκκριση Ασβεστίου μέσω του γαστρεντερικού

Το ασβέστιο αποβάλλεται στον γαστρεντερικό αυλό μέσω της χολής, των παγκρεατικών ή των εντερικών εκκρίσεων σε ποσότητα 80-224 mg ημερησίως. Το 85% αυτού μπορεί να επαναπορροφηθεί και να εισέλθει στην κυκλοφορία με το ποσοστό απορρόφησης να είναι παρόμοιο του ασβεστίου της διατροφής.

## Ομοιοστασία του Ασβεστίου

Το ποσό του ιονισμένου ασβεστίου στο αίμα είναι αυτό που ελέγχει την έκκριση των τριών ασβεστοτροπικών (ή καλσιοτροπικών) ορμονών, της παραθορμόνης, της βιταμίνης D και της καλσιτονίνης αλλά και ελέγχεται από αυτές διαμέσου λεπτών μηχανισμών ανάδρασης.

Η μείωση του ιονισμένου ασβεστίου του ορού (πχ επί μειωμένης διατροφικής πρόσληψης ή επί αυξημένης νεφρικής απέκκρισης) προκαλεί αύξηση της έκκρισης της παραθορμόνης από τους παραθυροειδείς αδένες. Η παραθορμόνη δρα σε ελάχιστο χρονικό διάστημα σε δύο όργανα στόχους, στους νεφρούς και στα οστά:

- Στους νεφρούς δρώντας επί των κυττάρων του άπω εσπειραμένου σωληναρίου αυξάνει την επαναρρόφηση του ασβεστίου που διηθείται σπειραματικά, με αποτέλεσμα τη μείωση του ασβεστίου των ούρων και την αύξηση του ασβεστίου του αίματος. Επιπροσθέτως, αναστέλλει την απορρόφηση φωσφορικών από το άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Η υποφωσφαταιμία που προκύπτει διεγείρει την απελευθέρωση  $\text{Ca}^{+2}$  από τον οστίτη ιστό και εμποδίζει την εναπόθεση φωσφορικού ασβεστίου (γινόμενο διαλυτότητας, βλ. παρακάτω).
- Στα οστά διεγείροντας τους οστεοκλάστες αυξάνει την οστεόλυση, την διάλυση δηλαδή των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη που περιέχουν ασβέστιο και την απελευθέρωση του στην συστηματική κυκλοφορία.

Εάν η υποασβεσαιμία συνεχισθεί τότε η παραθορμόνη δρώντας πάλι στα νεφρά αυξάνει την δραστηριότητα της νεφρικής 1-α-υδροξυλάσης, με αποτέλεσμα την αύξηση παραγωγής της  $1,25(\text{OH})_2$  βιταμίνης D, η οποία με την σειρά της δρα:

- Στο έντερο, αυξάνοντας την απορρόφηση του ασβεστίου της διατροφής. Η αύξηση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου αποτελεί την

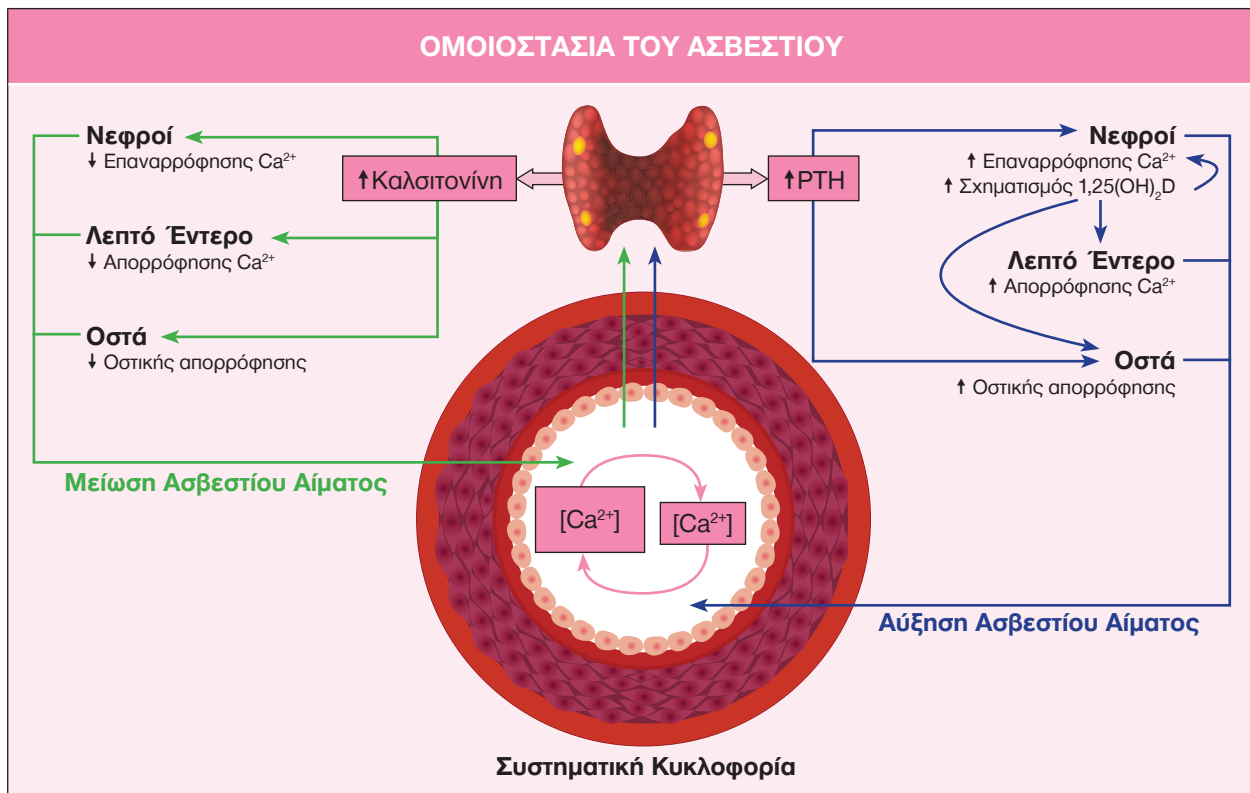
κύρια αποστολή της βιταμίνης D, καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική επί πενιχρής πρόσληψης ασβεστίου και πραγματοποιείται ποσοσιαία περισσότερο στο δωδεκαδάκτυλο, αλλά ποσοτικά κυρίως στο άπω τμήμα του λεπτού εντέρου, λόγω μεγαλύτερης έκτασης. Τα τελευταία χρόνια πιθανολογείται η συμμετοχή της βιταμίνης D και επί της «παθητικής» παρακυτταρικής εντερικής απορρόφησης ασβεστίου.

- Στο άπω εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο, αυξάνοντας την επαναρρόφηση του ασβεστίου που διηθείται σπειραματικά.
- Στα οστά προκαλώντας αύξηση της οστεοβλαστικής και οστεοκλαστικής δραστηριότητας, μέσω αύξησης της παραγωγής RANKL από τους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα και αύξηση της έκφρασης αναστολέων της επιμετάλλωσης (οστεοποντίνη, ENPP 1 & 2) με συνέπεια την αύξηση της απελευθέρωσης ασβεστίου και φωσφόρου από τα οστά και τη μείωση της εναπόθεσης τους στο οστεοειδές. Η δράση αυτή καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική σε περιπτώσεις, όπου η εντερική απορρόφηση ασβεστίου δεν επαρκεί για τη διατήρηση των επιπέδων ασβεστίου εντός των «επιθυμητών» για το άτομο τιμών και πραγματοποιείται σε βάρος του σκελετού<sup>(24)</sup>.

Ο πρώτος μηχανισμός ανάδρασης που περιλαμβάνει την παραθορμόνη είναι ταχύτατος (**short-loop feedback system**), ενώ ο δεύτερος που περιλαμβάνει την βιταμίνη D απαιτεί χρονικό διάστημα 24-48 ωρών για να λειτουργήσει πλήρως (**long-loop feedback system**). Με τον τρόπο αυτό το ασβέστιο του αίματος αυξάνεται και επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα.

Αντιθέτως η αύξηση της ποσότητας του ιονισμένου ασβεστίου του ορού προκαλεί αυξημένη έκκριση καλσιτονίνης από τον θυροειδή αδένα, η οποία μειώνει το ασβέστιο δρώντας:

- στα οστά (μειώνοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα που διεγείρει η παραθορμόνη και η βιταμίνη D),
- στους νεφρούς (μειώνοντας την επαναρρόφηση του ασβεστίου από το άπω εσπειραμένο σωληνάριο)
- και στο έντερο (μειώνοντας την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου)<sup>(25)</sup> **(Εικόνα 18.5)**.



Εικόνα 18.5: Ομοιοστασία του Ασβεστίου.

### Σχέση Ασβεστίου - Φωσφόρου /Ισοζύγιο φωσφορικών (phosphate balance) και γινόμενο διαλυτότητας<sup>(26)</sup>

Το ισοζύγιο φωσφορικών (Phosphate balance) του οργανισμού συνδέεται στενά με το ισοζύγιο του ασβεστίου. Η φυσιολογική συγκέντρωση φωσφόρου στον ορό είναι 0,8-1,4 mmol/l (=2,5-4,3 mg/dl). Όταν το γινόμενο των συγκεντρώσεων ασβεστίου και φωσφορικών υπερβεί μια ορισμένη τιμή (γινόμενο διαλυτότητας), κατακρημνίζεται από το διάλυμα φωσφορικό ασβέστιο, καθώς αυτό αποτελεί δυσδιάλυτη ουσία. Στον οργανισμό το φωσφορικό ασβέστιο αποτίθεται κυρίως στα οστά, αλλά σε ακραίες περιπτώσεις μπορεί να αποτεθεί και σε άλλα μέρη του οργανισμού. Π.χ. εάν σε έναν ασθενή γίνει έγχυση διαλύματος φωσφορικών αλάτων, η συγκέντρωση Ca στον ορό ελαττώνεται, διότι, λόγω της υπέρβασης του γινομένου διαλυτότητας σχηματίζεται φωσφορικό ασβέστιο το οποίο αποτίθεται στα οστά ή/και σε άλλα όργανα. Αντιστρόφως η ελάττωση της συγκέντρωσης φωσφορικών στον ορό (υποφωσφαταιμία) οδηγεί σε υπερασβεστιαϊμία, λόγω της απελευθέρωσης ασβεστίου από τα οστά.

Ο σχηματισμός του αδιάλυτου φωσφορικού ασβεστίου είναι ο μηχανισμός που προκαλεί την δυσαπορρόφηση του φωσφόρου της διατροφής, όταν λαμβάνεται μαζί με

ασβέστιο. Υπολογίζεται ότι η, από του στόματος, λήψη 1.000mg ασβεστίου προκαλεί μείωση της απορρόφησης του φωσφόρου κατά 58% σε υγιείς ενήλικες<sup>(31)</sup>. Το γεγονός αυτό δεν επηρεάζει την ομοιοστασία του φωσφόρου στον γενικό πληθυσμό, λόγω της ύπαρξης υψηλών ποσοτήτων φωσφόρου σε πληθώρα τροφών, βρίσκει όμως εφαρμογή στην θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας σε πάσχοντες από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Σε πάσχοντες από νεφρική ανεπάρκεια η χορήγηση αλάτων ασβεστίου (οξικό ασβέστιο και ανθρακικό ασβέστιο) προκαλεί δέσμευση του φωσφόρου, σχηματισμό δυσδιάλυτου συμπλέγματος και αναστολή της απορρόφησης του φωσφόρου. Η δυσδιάλυτοτητα του συμπλέγματος αυξάνει σε όξινο pH του στομάχου. Το οξικό ασβέστιο είναι πιο αποτελεσματικός φωσφοροδεσμευτής καθώς δεσμεύει 6,8 mg φωσφόρου/mEq έναντι 2,5 για το ανθρακικό ασβέστιο και δημιουργεί πιο δυσδιάλυτο σύμπλεγμα<sup>(32,33)</sup>.

### Βιολογικός ρόλος Ασβεστίου

Όπως προαναφέρθηκε η συντριπτική πλειοψηφία του ασβεστίου του οργανισμού (99% επί του συνόλου του ασβεστίου) ανευρίσκεται στα οστά και τα δόντια αποτελώντας με την μορφή των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη ( $Ca_{10}(OH)_2(PO_4)_6$ ) το κύριο δομικό συστατικό τους. Το υπόλοιπο 1% του συνόλου του ασβεστίου του οργανισμού ανευρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο και στους

υπόλοιπους ιστούς. Από αυτό το ασβέστιο, μόνο το ιονισμένο είναι μεταβολικά ενεργό συμμετέχοντας σε εξαιρετικά σημαντικές βιολογικές λειτουργίες:

## Εξωκυττάριο ασβέστιο

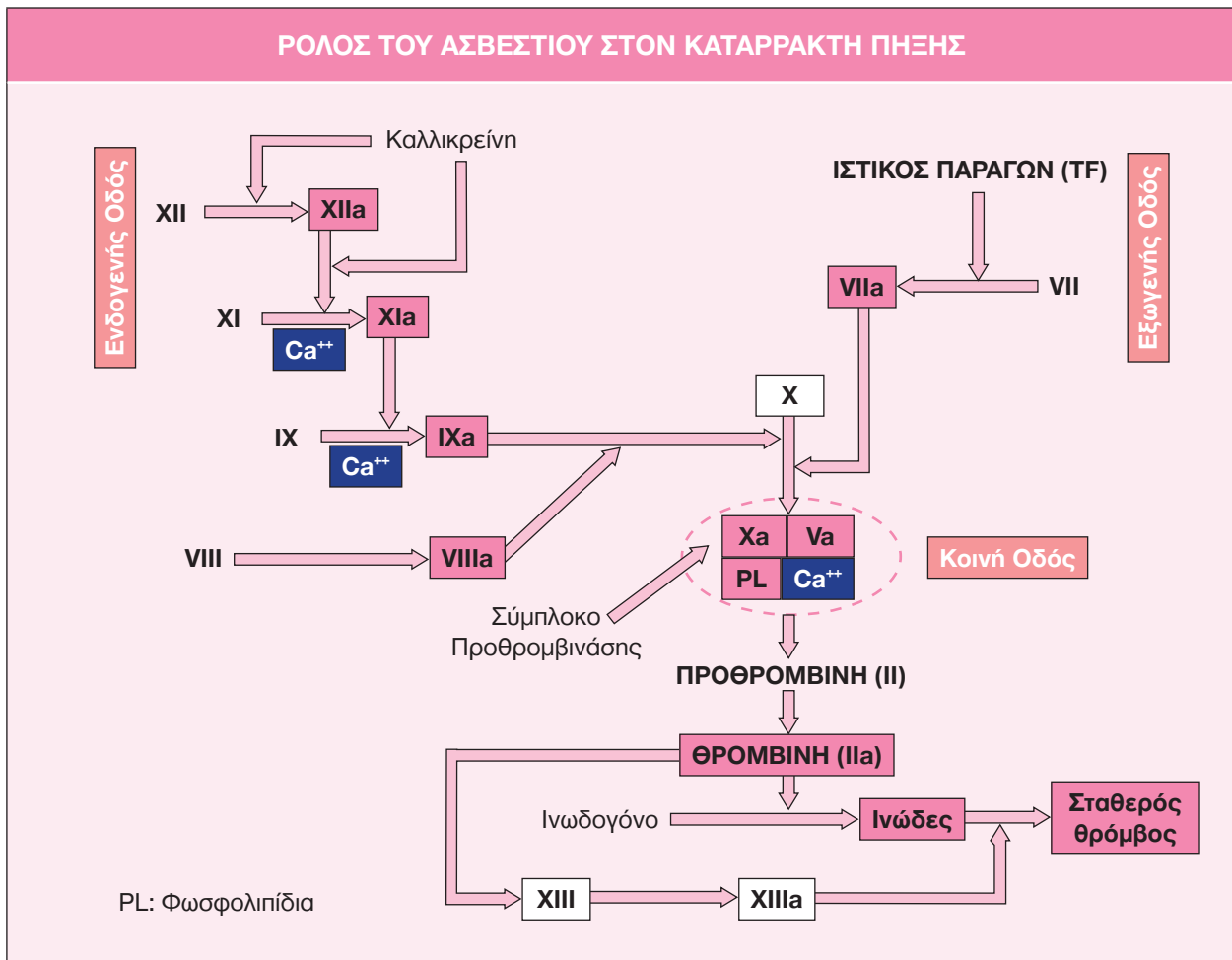
Ο σημαντικότερος ρόλος του εξωκυτταρίου ασβεστίου είναι η συμβολή του στη φυσιολογία της πήξης του αίματος. Αποτελεί τον παράγοντα πήξης IV και απαιτείται για την ενεργοποίηση του παράγοντα II (Προθρομβίνη), IX (Αντιαιμορροφιλικός παράγοντας), X (Προθρομβινάση) και XI (Πρόδρομος θρομβοπλαστικός παράγοντας πλάσματος) (Εικόνα 18.6).

Επιπροσθέτως, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην συσσώρευση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων και τον σχηματισμό αιμοπεταλιακού θρόμβου. Η αύξηση του ενδοκυτταρίου ασβεστίου ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κίνηση C, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί τη φωσφολιπάση A2 (PLA2). Η PLA2 στη συνέχεια τροποποιεί τη γλυκοπρωτεΐνη IIb/IIIa της μεμβρανικής ιντεγκρίνης, αυξάνοντας τη συγγένεια της ως προς τη σύνδεσή της

με το ινωδογόνο. Ταυτόχρονα, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια αλλάζουν σχήμα από σφαιρικό σε αστεροειδές, οδηγώντας στην συσσώρευση και συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων και την ολοκλήρωση της πρωτογενούς αιμόστασης (σχηματισμός αιμοπεταλιακού θρόμβου) <sup>(34)</sup>.

## Ενδοκυττάριο ασβέστιο

Το ελεύθερο ενδοκυττάριο ασβέστιο δρα ως ένας καθολικός δεύτερος αγγελιοφόρος (secondary messenger) στο σύνολο των ευκαρυωτικών κυττάρων. Με τον τρόπο αυτό επηρεάζει σχεδόν όλες τις βιολογικές λειτουργίες εντός και εκτός των κυττάρων, όπως είναι η μυϊκή σύσπαση, η κυτταρική κίνηση, η μετάδοση της νευρικής ώσης στην νευρομυϊκή σύναψη, η γονιμοποίηση του ωαρίου, η νευρογένεση, η κυτταρική ανάπτυξη, ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η απόπτωση. Επιπροσθέτως, το ελεύθερο ενδοκυττάριο ασβέστιο επηρεάζει την δραστηριότητα πληθώρας ενζύμων (δρώντας ως συμπαραγοντας), των αντλιών ιόντων και τη διαπερατότητα των διαύλων ιόντων. Τέλος, συμβάλλει στην δομή του κυτταρικού σκελετού <sup>(35)</sup>.



Εικόνα 18.6: Ρόλος του Ασβεστίου στον καταρράκτη πήξης.

## Ασβέστιο και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Ασβεστίου

Για τον καθορισμό των διατροφικών συστάσεων τόσο στις ΗΠΑ και τον Καναδά, όσο και στην Ευρωπαϊκή Ένωση χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα σχετικά με τον ρόλο που διαδραματίζει το ασβέστιο στη σκελετική υγεία. Συγκεκριμένα ελήφθησαν υπόψη η ποσότητα του ασβεστίου που απαιτείται για τον φυσιολογικό σχηματισμό του οστίτη ιστού, η ανάπτυξη του σκελετού στις επιμέρους ηλικιακές ομάδες, το ποσοστό απορρόφησης του ασβεστίου από τον γαστρεντερικό αυλό και η ποσότητα του ασβεστίου που αποβάλλεται από τον οργανισμό μέσω του δέρματος, των νεφρών και του γαστρεντερικού.

Στις Η.Π.Α και τον Καναδά η Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) έχει καθορίσει συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) για το ασβέστιο (Πίνακας 18.2).

Στην Ευρωπαϊκή ένωση η EFSA έχει καθορίσει πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς (τιμή αναφοράς πληθυσμιακής πρόσληψης/Population Reference Intake/ P.R.I.) για το ασβέστιο (Πίνακας 18.3).

### Διατροφικές πηγές Ασβεστίου

Τα γαλακτοκομικά προϊόντα (γάλα, τυρί, γιαούρτι) αποτελούν την διατροφική ομάδα με την μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε ασβέστιο υψηλής βιοδιαθεσιμότητας. Ασβέστιο σε υψηλή ποσότητα περιέχεται και στα λαχανικά και στους σπόρους. Ωστόσο, η βιοδιαθεσιμότητα του ασβεστίου των πλούσιων σε ασβέστιο λαχανικών ποικίλει.

Λαχανικά όπως το μπρόκολο, το λάχανο, τα γογγύλια και το μαρούλι παρέχουν ασβέστιο υψηλής απορρόφησης και βιοδιαθεσιμότητας. Αντιθέτως σε άλλα λαχανικά όπως το σπανάκι και το ραβέντι το παρεχόμενο ασβέστιο δεν είναι βιοδιαθέσιμο λόγω της υψηλής περιεκτικότητας αυτών των λαχανικών σε οξαλικό οξύ,

#### ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-18 έτη	19-50 έτη	51-70 έτη	>70 έτη
Άνδρες	200 mg*	260 mg*	700 mg	1 gr	1,3 gr	1 gr	1 gr	1,2 gr
Γυναίκες	200 mg*	260 mg*	700 mg	1 gr	1,3 gr	1 gr	1,2 gr	1,2 gr
Κύηση					1,3 gr	1 gr		
Γαλουχία					1,3 gr	1 gr		

\* Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη

Πηγή: Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.

Πίνακας 18.2: Συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη Ασβεστίου σύμφωνα με το FNB.

#### ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Ηλικία	Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς Ασβεστίου (Population Reference Intake/ P.R.I.)*
7-11 μήνες	280 mg**
1-3 έτη	450 mg
4-10 έτη	800 mg
11-17 έτη	1.150 mg
18-24 έτη***	1.000 mg
>24 έτη***	950 mg

\* Ως Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς ορίζεται το επίπεδο πρόσληψης ενός θρεπτικού συστατικού, το οποίο είναι επαρκές για το σύνολο σχεδόν (97,5%) του υγιούς πληθυσμού.

\*\* Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη.

\*\*\* Συμπεριλαμβανομένων των γυναικών σε κύηση και γαλουχία.

Πηγή: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Calcium. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA Journal 2015;13(5):4101

Πίνακας 18.3: Πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς Ασβεστίου σύμφωνα με την EFSA.



το οποίο αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους αναστολείς της απορρόφησης του ασβεστίου <sup>(36)</sup>. Ένας άλλος ισχυρός αναστολέας της απορρόφησης του ασβεστίου είναι το φυτικό οξύ, καθιστώντας το ασβέστιο που περιέχεται σε τροφές πλούσιες σε φυτικό οξύ (όπως τα αποξηραμένα φασόλια) λιγότερο βιοδιαθέσιμο. Τροφές που υπόκεινται σε ζύμωση όμως (π. χ. ψωμί), λόγω διάσπασης του φυτικού οξέως από την φυτάση της ζύμης παρέχουν ασβέστιο υψηλότερης βιοδιαθεσιμότητας <sup>(36)</sup>.

### Ασβέστιο σε συμπληρώματα διατροφής

Οι δύο κύριες μορφές αλάτων ασβεστίου στα συμπληρώματα διατροφής είναι το ανθρακικό και το κιτρικό ασβέστιο. Το ανθρακικό ασβέστιο αποτελεί την πλέον διαδεδομένη μορφή ασβεστίου καθώς είναι φθηνότερο, εν συγκρίσει με το κιτρικό.

Η απορρόφηση του ανθρακικού ασβεστίου εξαρτάται από το pH του στομάχου. Πιο συγκεκριμένα απαιτείται όξινο pH για την διάλυση και την απορρόφηση του άλατος και ως εκ τούτου πρέπει να λαμβάνεται μετά το φαγητό, όταν και αυξάνεται η γαστρική έκκριση.

Αντιθέτως η απορρόφηση του κιτρικού ασβεστίου δεν εξαρτάται από το pH του στομάχου και ως εκ τούτου μπορεί να λαμβάνεται και με ή χωρίς τροφή <sup>(5)</sup>. Ως εκ τούτου αποτελεί την επιλογή εκλογής για πάσχοντες από ακλωρυδρία, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ή σύνδρομο δυσαπορρόφησης <sup>(37)</sup>.

Άλλες μορφές αλάτων ασβεστίου που χρησιμοποιούνται σε συμπληρώματα και εμπλουτισμένα τρόφιμα είναι το γλυκονικό, το γαλακτικό και το φωσφορικό. Το κιτρικό μπλικό ασβέστιο αποτελεί μια υψηλά απορροφήσιμη μορφή ασβεστίου που ανευρίσκεται κυρίως σε ενισχυμένους χυμούς <sup>(38)</sup>.

Η ποσότητα του στοιχειακού ασβεστίου που παρέχει το εκάστοτε άλας ποικίλει. Για παράδειγμα, το ανθρακικό ασβέστιο παρέχει 40% στοιχειακού ασβεστίου, ενώ το κιτρικό ασβέστιο παρέχει 21% στοιχειακού ασβεστίου. Έτσι, απαιτείται υψηλότερη ποσότητα άλατος κιτρικού ασβεστίου για την παροχή της ίδιας ποσότητας στοιχειακού ασβεστίου με το ανθρακικό ασβέστιο. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζεται στο μέγεθος των ταμπλετών, καθώς οι ταμπλέτες συμπληρωμάτων κιτρικού ασβεστίου είναι μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες περιεκτικότητας ταμπλέτες συμπληρωμάτων ανθρακικού ασβεστίου. Για την ευκολότερη πάντως ενημέρωση των καταναλωτών στις ετικέτες επισήμανσης αναφέρεται η ποσότητα του στοιχειακού ασβεστίου.

Όπως προαναφέρθηκε το ποσοστό του απορροφούμενου ασβεστίου εξαρτάται από τη συνολική ποσότητα στοιχειακού ασβεστίου που καταναλώνεται ταυτόχρονα, καθώς όσο ποσότητα αυτή αυξάνεται, το ποσοστό

απορρόφησης μειώνεται. Ως γενικός κανόνας για την μεγιστοποίηση της κλασματικής απορρόφησης του ασβεστίου, είναι η λήψη  $\leq 500\text{mg}$  στοιχειακού ασβεστίου ανά δόση, καθώς μεγαλύτερες ποσότητες επηρεάζουν την κλασματική απορρόφηση του. Για παράδειγμα, ασθενής που λαμβάνει 1.000 mg ασβεστίου ημερησίως υπό μορφή συμπληρώματος διατροφής πρέπει να διαιρέσει τη συνολική δόση, λαμβάνοντας από 500 mg σε δύο ξεχωριστές ώρες (συνήθως με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 8 ωρών) κατά τη διάρκεια της ημέρας.

## Ανεπάρκεια Ασβεστίου

### Διατροφική ανεπάρκεια Ασβεστίου

Η ανεπαρκής πρόσληψη ασβεστίου μέσω της διατροφής δεν προκαλεί βραχυπρόθεσμα κάποια ειδική κλινική συμπτωματολογία, καθώς τα κυκλοφορούντα επίπεδα ασβεστίου υπόκεινται σε αυστηρό οργανικό έλεγχο. Η υποασβεστιαμία (δείτε παρακάτω) αποτελεί μια αρκετά συχνή, δυνητικά θανατηφόρο ηλεκτρολυτική διαταραχή, η οποία ως επί το πλείστον οφείλεται σε οργανικά αίτια διαταραχής του μεταβολισμού του ασβεστίου και όχι σε διατροφική έλλειψη. Μακροπρόθεσμα, η ανεπαρκής διατροφική πρόσληψη ασβεστίου προκαλεί οστεοπενία η οποία αν δεν αντιμετωπιστεί μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση και αύξηση του κινδύνου οστικών καταγμάτων. Η ανεπάρκεια ασβεστίου μπορεί επίσης να προκαλέσει ραχίτιδα, αν και συνθέστερα η ραχίτιδα οφείλεται σε έλλειψη D <sup>(37)</sup>.

Οι ομάδες πληθυσμού που εμφανίζουν αυξημένες πιθανότητες ανεπάρκειας ασβεστίου είναι:

**Μετεμμνοπαυσιακές γυναίκες:** Η απώλεια της οστικής μάζας κατά την διάρκεια της εμμηνόπαυσης οφείλεται τόσο στην αύξηση της οστικής απορρόφησης, όσο και στην μείωση της απορρόφησης του ασβεστίου, λόγω της μείωσης παραγωγής των οιστρογόνων <sup>(39,40,41)</sup>. Η ετήσια μείωση της οστικής μάζας κυμαίνεται μεταξύ 3% και 5% κατά τα πρώτα έτη της εμμηνόπαυσης και μειώνεται κάτω του 1% μετά την ηλικία των 65 ετών <sup>(42)</sup>.

Γυναίκες που εμφανίζουν αμηνόρροια, συμπεριλαμβανομένων αθλητριών που εμφανίζουν την γυναικεία αθλητική τριάδα: Γυναίκες με αμηνόρροια εμφανίζουν, λόγω της μείωσης των κυκλοφορούντων οιστρογόνων, μείωση της απορρόφησης και αύξηση της νεφρικής απέκκρισης ασβεστίου. Η γυναικεία αθλητική τριάδα (Female Athlete Triad) αποτελεί μια κατάσταση που εμφανίζεται στο 5% περίπου των αθλητριών και χαρακτηρίζεται από την τριάδα: διατροφική διαταραχή (Disordered eating), αμηνόρροια (Amenorrhea), και οστεοπόρωση (Osteoporosis). Οφείλεται αρχικά στη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης λόγω διατροφικής διαταραχής, η οποία οδηγεί σε μείωση του συνολικού λίπους του σώματος της αθλήτριας, το οποίο με

τη σειρά του οδηγεί σε μείωση της παραγωγής των οιστρογόνων, αμνιόρροια, μείωση της απορρόφησης και αύξηση της νεφρικής απέκκρισης ασβεστίου και οστεοπόρωση<sup>(42,43,44)</sup>. Αθλήτριες που εμφανίζουν την γυναικεία αθλητική τριάδα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων κόπωσης. Ο κίνδυνος αυτός μειώνεται με την συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D<sup>(45)</sup>.

**Πάσχοντες από δυσανεξία στην λακτόζη και αλλεργία στο γάλα αγελάδας:** Η λακτάση αποτελεί πεπτικό ένζυμο, το οποίο παράγεται στο λεπτό έντερο και είναι απαραίτητο για τη διάσπαση του κύριου υδατάνθρακα του γάλακτος της λακτόζης. Σε περιπτώσεις μειωμένης ή μηδενικής παραγωγής λακτάσης από το λεπτό έντερο, η αδιάσπαστη λακτόζη, οδηγείται στο παχύ έντερο όπου και ζυμώνεται. Αυτό οδηγεί στην παραγωγή υδρογόνου, διοξειδίου του άνθρακα και οργανικών οξέων με αποτέλεσμα την πρόκληση σύσπασης των μυών του εντερικού τοιχώματος, την παραγωγή αερίων και την πρόκληση διάρροιας<sup>(46)</sup>. Η βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων εξαρτάται από τον βαθμό ανεπάρκειας του ενζύμου και από την περιεκτικότητα του γεύματος σε λακτόζη. Ως εκ τούτου η πλειονότητα των ατόμων με δυσανεξία στη λακτόζη εφαρμόζουν διατροφικούς περιορισμούς με κυριότερο τον περιορισμό ή και την πλήρη κατάργηση των γαλακτοκομικών από την δίαιτά τους, με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν κίνδυνο εμφάνισης διατροφικής ανεπάρκειας ασβεστίου<sup>(47)</sup>.

Αρκετές μελέτες πάντως καταδεικνύουν ότι τα περισσότερα άτομα με δυσανεξία στη λακτόζη μπορούν να καταναλώσουν έως και 12 γραμμάρια λακτόζης, (κατά μ.ο. 250ml γάλακτος) με ελάχιστα ή καθόλου συμπτώματα. Υψηλότερες ποσότητες μπορούν να ληφθούν εάν η κατανάλωση τους γίνει σταδιακά κατά την διάρκεια της ημέρας και συνοδεύεται με την κατανάλωση άλλων τροφίμων<sup>(37,47,48)</sup>. Άλλες επιλογές για την πρόληψη της διατροφικής ανεπάρκειας ασβεστίου είναι η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλής περιεκτικότητας σε λακτόζη ή η κατανάλωση πεπαλαιωμένων τυριών. Γενικά στερεά ή ημιστερεά γαλακτοκομικά προϊόντα, όπως είναι τα παλαιωμένα τυριά, είναι αρκετά ανεκτά διότι η γαστρική κένωσή τους είναι πιο αργή σε σχέση με τα υδαρή προϊόντα που περιέχουν λακτόζη, όπως το γάλα, και η περιεκτικότητά τους σε λακτόζη είναι χαμηλή<sup>(37,47,48)</sup>.

Η αλλεργία στο αγελαδινό γάλα είναι λιγότερο συχνή από τη δυσανεξία στη λακτόζη, επηρεάζοντας το 0,6% έως 0,9% του πληθυσμού<sup>(49)</sup>. Τα άτομα αυτά αδυνατούν να καταναλώσουν προϊόντα που περιέχουν πρωτεΐνες από αγελαδινό γάλα και ως εκ τούτου διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης διατροφικής ανεπάρκειας ασβεστίου. Για την πρόληψη εμφάνισης της ανεπάρκειας συνιστάται η κατανάλωση εναλλακτικών πηγών ασβεστίου (εμπλουτισμένα τρόφιμα, φυτικές πηγές πλούσιες σε ασβέστιο) ή η λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου.

### **Χορτοφάγοι και αυστηρώς χορτοφάγοι (Vegans):**

Οι χορτοφάγοι ενδέχεται να απορροφούν λιγότερο ασβέστιο εν συγκρίσει με τους μη χορτοφάγους, καθώς καταναλώνουν τροφές υψηλής περιεκτικότητας σε οξαλικά και φυτικά οξέα<sup>(37)</sup>. Οι γάλακτο-ωο-χορτοφάγοι (lacto-ovo-vegetarian/ αποτελούν υποκατηγορία χορτοφάγων που καταναλώνουν αυγά και γαλακτοκομικά) και οι μη χορτοφάγοι έχουν παρόμοια πρόσληψη ασβεστίου<sup>(50,51)</sup>. Αντιθέτως οι vegans και οι ωο-χορτοφάγοι (ovo-vegetarian / καταναλώνουν αυγά χωρίς γαλακτοκομικά προϊόντα), διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διατροφικής ανεπάρκειας ασβεστίου<sup>(52,53)</sup>. Ειδικότερα στους vegans η διατροφική ανεπάρκεια ασβεστίου συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων (EPIC study-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)<sup>(54)</sup>.

### **Υπασβεσταιμία**

Η υπασβεσταιμία (συγκέντρωση Ca<sup>+2</sup> ορού <8,9 mg/dl ή ιονισμένου ασβεστίου <4,5 mg/dl) αποτελεί μια αρκετά συχνή, ηλεκτρολυτική διαταραχή (26% επί των νοσηλευόμενων, 88% επί των νοσηλευόμενων σε ΜΕΘ). Οφείλεται ως επί το πλείστον σε οργανικά αίτια διαταραχής του μεταβολισμού του ασβεστίου και όχι σε διατροφική έλλειψη. Η ήπια μορφή υπασβεσταιμίας είναι συχνή και δεν παρουσιάζει συμπτώματα. Αντιθέτως, η βαριά υπασβεσταιμία (συγκέντρωση Ca<sup>+2</sup> ορού <7mg/dl) είναι απειλητική για τη ζωή και πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα.

### **Αίτια υπασβεσταιμίας**

Τα συχνότερα αίτια υπασβεσταιμίας είναι ο μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός, η ΧΝΑ και η ανεπάρκεια βιταμίνης D.

Αναλυτικά τα αίτια της υπασβεσταιμίας περιγράφονται στον **πίνακα 18.4**

### **Κλινική εικόνα υπασβεσταιμίας**

Τα συχνότερα συμπτώματα είναι οι παραισθησίες και οι κράμπες. Σε βαριά υπασβεσταιμία (Ca ορού <7 mg/dL) εμφανίζεται τετανία και επί προσβολής των μυών των ανωτέρων αεραγωγών, εισπνευστικός συριγμός και δύσπνοια. Σπανιότερα, παρουσιάζονται το σημείο Trousseau (καρποποδικός σπασμός) και το σημείο Chvostek (αύξηση των αντανακλαστικών των μυών του προσώπου).

Η συμπτωματολογία από το ΚΝΣ περιλαμβάνει σπασμούς, οίδημα της οπτικής θηλής, σύγχυση, κατάθλιψη και ψευδαισθήσεις. Ασθενείς με βαριά υπασβεσταιμία παρουσιάζουν παράταση του QT και αυξημένο κίνδυνο αρρυθμιών (torsades de pointes).

## ΑΙΤΙΑ ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ

**A) Υπασβεσταιμία με Υποπαραθυροειδισμό**

- 1. Γενετικές διαταραχές**
  - Διαταραχές διήπλασης των παραθυροειδών (σ. Di George)
  - Διαταραχή σύνθεσης PTH
  - Ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του CaSR (autosomal dominant hypocalcemia, sporadic isolated hypoparathyroidism)
- 2. Μετά από θυροειδεκτομή, παραθυροειδεκτομή, λεμφ/νικό καθαρισμό**
- 3. Αυτοάνοσος υπερπαραθυροειδισμός**
  - Αυτοάνοσο πολυαδενικό σύνδρομο (καντιντίαση, Addison's)
  - Υπερπαραθυροειδισμός με ενεργοποιητικά Abs στον CaSR
- 4. Διήθηση παραθυροειδών (κοκκιωματώδης, εναπόθεση Fe, μεταστάσεις)**
- 5. Μετακτινική**
- 6. Hungry bone syndrome (μετά από παραθυροειδεκτομή)**
- 7. HIV λοίμωξη**

**B) Υπασβεσταιμία με δευτεροπαθή Υπερπαραθυροειδισμό**

- 1. Ανεπάρκεια βιταμίνης D**
- 2. Αντίσταση στη δράση της PTH**
  - Ψευδο-υποπαραθυροειδισμός
  - Υπομαγνησισαιμία
  - Νεφρική νόσος
- 3. Απώλεια ασβεστίου από την κυκλοφορία**
  - Υπερφωσφαταιμία
  - Σύνδρομο λύσης όγκου
  - Οξεία παγκρεατίτιδα
  - Οστεοβλαστικές μεταστάσεις
  - Οξεία αναπνευστική αλκάλωση
  - Σήψη ή οξεία σοβαρή νόσος

**Γ) Φαρμακευτική Υπασβεσταιμία**

- Αναστολείς οστικής απορρόφησης (διφωσφονικά, καλσιτονίνη)
- Κινακαλκέτη (cinacalcet- αποτελεί ασβεστιομιμητικό παράγοντα, ο οποίος μειώνει άμεσα τα επίπεδα της παραθορμόνης)
- Δεσμωτικά του Ca (EDTA, κιτρικό, φωσφόρος)
- Φοσκαρνέτη (ενδαγγειακή σύνδεση με το Ca)
- Φαινυτοΐνη (μετατροπή της βιταμίνης D σε μη ενεργό μορφή)
- Δηλητηρίαση με φθόριο

**Δ) Διαταραχές του μεταβολισμού του Μαγνησίου**

- Η υπομαγνησισαιμία μπορεί να μειώσει την έκκριση PTH ή να προκαλέσει αντίσταση στην PTH

## Θεραπεία υπασβεσταιμίας

Πριν τη θεραπευτική αντιμετώπιση απαιτείται η μέτρηση των τιμών του ασβεστίου, του καλίου, του μαγνησίου, της PTH, του φωσφόρου και της βιταμίνης D, ενώ ταυτόχρονα πρέπει να αποκαθίσταται η πιθανή αλκάλωση, ώστε να αυξηθούν τα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου.

### 1. Σε ήπια συμπτωματολογία και Ca >7,5 mg/dl

- Χορήγηση ανθρακικού ασβεστίου από του στόματος.
- Χορήγηση βιταμίνης D (alfacalcidol) αν συνυπάρχει μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός.
- Χορήγηση μαγνησίου επί υπομαγνησισμίας.

### 2. Σε οξεία σοβαρή υπασβεσταιμία (Ca <8,00 mg/dl + σπασμοί / έντονα συμπτώματα ή Ca <7,5 mg/dl)

- Ενδοφλέβια Έγχυση ασβεστίου: Γλυκονικό Ca 10% 15mg/kg IV 1L N Saline, έγχυση σε 4-6 ώρες.

Πριν τη χορήγηση ασβεστίου, θα πρέπει να αποκαθίσταται η υπερφωσφαταιμία. Σε περίπτωση μη διόρθωσης της υπερφωσφαταιμίας, το χορηγούμενο ασβέστιο θα δημιουργήσει φωσφορικά άλατα, τα οποία θα εναποθεθούν στους ιστούς. Η παρουσία υπερφωσφαταιμίας αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση ουσιών που δεσμεύουν τον φώσφορο (π.χ., αντιόξινα που περιέχουν αλουμίνιο).

Το ασβέστιο θα πρέπει να χορηγείται από κεντρικούς φλεβοκαθετήρες, μιας και μπορεί να προκαλέσει φλεβίτιδα και νέκρωση του δέρματος σε περίπτωση εξαγωγείωσης. Προτιμάται η αργή έγχυση 10-20 ml γλυκονικού ασβεστίου 10%.

Σε περίπτωση συνοδού έλλειψης βιταμίνης D, που παρατηρείται στους ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, αυτή θα πρέπει να αναπληρώνεται με χορήγηση βιταμίνης D ή με τα ισχυρότερα ανάλογά της, όπως η καλσιπριόλη και η αλφακαλσιδόλη. Υποβοηθητική δράση μπορεί να έχουν τα θειαζιδικά διουρητικά, αφού αυξάνουν την επαναρόφηση ασβεστίου.

## Ασβέστιο στην κλινική πράξη

### Οστεοπόρωση

Σύμφωνα με τον σύγχρονο ορισμό, ως οστεοπόρωση ορίζεται μία συστηματική σκελετική νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού, με αποτέλεσμα τη μειωμένη μηχανική αντοχή των οστών και τον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων<sup>(59)</sup>. Ο παλαιότερος

ορισμός της νόσου αφορούσε μόνο στην μείωση της οστικής μάζας και της διαταραχής της αρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού. Μετά την εμπειρία όμως της θεραπευτικής χορήγησης αλάτων φθορίου, που προκαλούσαν σημαντική αύξηση στην οστική πυκνότητα, χωρίς όμως να μειώνουν τη συχνότητα των καταγμάτων, αναθεωρήθηκε ο ορισμός της οστεοπόρωσης ώστε να περιλαμβάνει την έννοια της οστικής αντοχής και ποιοτικών παραμέτρων που σχετίζονται με τα κατάγματα χαμηλής ενέργειας, καθώς το κάταγμα το οποίο προκαλείται από φορτίσεις χαμηλής ενέργειας σε οστά μειωμένης αντοχής είναι η τελική έκβαση της οστεοπόρωσης που προσδίδει το επιδημιολογικό ενδιαφέρον στη νόσο.

Η οστεοπόρωση και τα οστεοπορωτικά κατάγματα αποτελούν ένα τεράστιο επιδημιολογικό πρόβλημα και για τα δύο φύλα, καθώς σχετίζονται με την αύξηση του μέσου όρου ηλικίας. Οι γυναίκες της λευκής φυλής διατρέχουν αθροιστικό δια βίου κίνδυνο 16% να υποστούν ένα τουλάχιστον επώδυνο σπονδυλικό κάταγμα, 15% να υποστούν κάταγμα του καρπού και 16% να υποστούν κάταγμα του ισχίου<sup>(60,61)</sup>. Επιπροσθέτως τα οστεοπορωτικά κατάγματα σχετίζονται με αύξηση της θνησιμότητας. Πιο συγκεκριμένα:

- Τα κατάγματα του ισχίου αυξάνουν τη θνησιμότητα κατά 6-37%, αναλόγως του ιστορικού των ασθενών, ενώ το 20% των θανάτων συμβαίνουν τον 1ο μήνα μετά το κάταγμα<sup>(62)</sup>.
- Τα σπονδυλικά κατάγματα συνοδεύονται από σημαντική αύξηση της θνησιμότητας, σύμφωνα με μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες, όπως η SOF (Study of Fractures) και η EPOS (European Prospective Osteoporosis Study)<sup>(63,64)</sup>. Παρότι δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως κατά πόσον συμβάλλει στην αύξηση της θνησιμότητας το ίδιο το κάταγμα και οι συνέπειες του τραύματος ή τα ανεξάρτητα συνοδά προβλήματα υγείας, ο σχετικός κίνδυνος θανάτου σε γυναίκες με ένα τουλάχιστον σπονδυλικό κάταγμα είναι κατά 23-60% μεγαλύτερος, σε σύγκριση με τους μάρτυρες της ίδιας ηλικίας<sup>(64,65)</sup>.

### Ασβέστιο και πρόληψη οστεοπόρωσης

Η πρόσληψη ασβεστίου επηρεάζει την κατακράτησή του από τον σκελετό κατά την οστική ανάπτυξη και συνεπώς την επίτευξη της προγραμματισμένης, γονιδιακά, κορυφαίας οστικής μάζας κατά τη νεαρή ηλικία. Ως εκ τούτου η παγίωση κατά την παιδική ηλικία, διαιτητικών πρακτικών που προάγουν την επαρκή πρόσληψη ασβεστίου, παραμένει ιδιαίτερα σημαντική. Η κατακράτηση του ασβεστίου από τον σκελετό εμφανίζει ένα πλατό πάνω από μια συγκεκριμένη διατροφική πρόσληψη (1.140 mg ημερησίως για τα αγόρια και 1.300 mg ημερησίως για τα κορίτσια)<sup>(66)</sup>.

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες συσχετίζουν την πρόσληψη ασβεστίου και γάλακτος κατά την παιδική ηλικία με την οστική ανάπτυξη, τον καταγματικό κίνδυνο κατά την παιδική ηλικία και με την οστική πυκνότητα κατά την ενήλικη ζωή <sup>(67-70)</sup>. Σε μετα-αναλύσεις μελετών συμπληρωματικής χορήγησης ασβεστίου <sup>(71)</sup> και ασβεστίου ή γαλακτοκομικών <sup>(72)</sup> περιγράφονται ορισμένα οφέλη στη συσσώρευση οστικών μετάλλων σε παιδιά με χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, χωρίς όμως οι επιδράσεις αυτές να συνδέονται με μειωμένο καταγματικό κίνδυνο κατά την παιδική ηλικία ή υψηλότερη οστική πυκνότητα κατά την ενήλικη ζωή. Οι ευεργετικές επιδράσεις της επαρκούς πρόσληψης ασβεστίου στην σκελετική υγεία περιγράφονται και στις υπόλοιπες τις ηλικιακές ομάδες, καθώς οδηγεί σε μικρή αύξηση της οστικής πυκνότητας <sup>(73)</sup>, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν ενδείξεις ότι το ασβέστιο από μόνο του μειώνει τα κατάγματα <sup>(74,75)</sup>.

### Ασβέστιο και θεραπεία οστεοπόρωσης

Η βέλτιστη πρόσληψη ασβεστίου στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης είναι αμφιλεγόμενη. Αρκετοί επιστημονικοί οργανισμοί συνιστούν οι γυναίκες άνω των 51 ετών να προσλαμβάνουν συνολικά (τροφή-συμπληρώματα) 1.000-1.200 mg ασβεστίου ημερησίως και να μην ξεπερνούν τα 1.500 mg. Για αυτόν τον λόγο προτείνεται να λαμβάνεται ένα διαπιστολογικό ιστορικό πριν από κάθε σύσταση (American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, National Osteoporosis Foundation, Institute of Medicine, Endocrine Society, The International Osteoporosis Foundation and European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis).

Σε κάθε περίπτωση η χορήγηση ασβεστίου ως μονοθεραπεία δεν είναι αποτελεσματική για τη μείωση του κινδύνου κατάγματος, αλλά όταν συνδυάζεται με βιταμίνη D μειώνει τα μη σπονδυλικά κατάγματα, τα κατάγματα του ισχίου και τις πτώσεις.

Σύμφωνα λοιπόν με τις Κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης στην Ελλάδα από το Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης:

- Η χορήγηση ασβεστίου (1.000-1.200 mg ημερησίως) και βιταμίνης D (800 IU ημερησίως) σε ηλικιωμένους ασθενείς επιφέρει μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων, των καταγμάτων του ισχίου και των πτώσεων.
- Συνιστάται:
  1. Η ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου (1.000-1.200 mg) και βιταμίνης D 800 μονάδων σε γυναίκες άνω των 50 ετών (Βαθμός A\*).
  2. Η πρόσληψη επαρκών ποσοτήτων ασβεστίου και βιταμίνης D σε όσους λαμβάνουν φάρμακα

για την μείωση του κινδύνου κατάγματος. (Βαθμός B\*\*).

- Δε συνιστάται η χορήγηση μόνο ασβεστίου ή μόνο βιταμίνης D (Βαθμός A\*).
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν δеноσοουμάμπη, απαιτείται ταυτόχρονη χορήγηση ασβεστίου και Βιταμίνης D.

#### \*Βαθμός A:

- *Ομοιογενής ένδειξη από πολλαπλές καλά σχεδιασμένες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες με ικανή στατιστική δύναμη.*
- *Ομοιογενής ένδειξη από πολλαπλές καλά σχεδιασμένες προοπτικές (cohort) ελεγχόμενες μελέτες με ικανή στατιστική δύναμη.*

#### \*\*Βαθμός B:

- *Ένδειξη από τουλάχιστον μία μεγάλη καλά σχεδιασμένη κλινική μελέτη, cohort ή case-control ή μετα-ανάλυση.*

Επιπροσθέτως, έχουν εκδοθεί κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν στην πρόσληψη ασβεστίου και για ειδικές κατηγορίες οστεοπόρωσης (**Πίνακας 18.5**).

### Υπερτασική νόσος κύησης

Η υπέρταση στην κύηση περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα διαταραχών οι οποίες αποτελούν την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας της μητέρας και του εμβρύου και ευθύνεται για το 25% των νοσηλείων πριν τον τοκετό. Υπάρχουν ποικίλες ταξινομήσεις για τα είδη των υπερτασικών διαταραχών της κύησης. Η επικρατούσα ταξινόμηση είναι η ταξινόμηση κατά NICE <sup>(76)</sup>.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά NICE η υπέρταση στην κύηση διακρίνεται σε:

- **Χρόνια υπέρταση:** Ορίζεται η εμφάνιση αρτηριακής πίεσης, η οποία υπερβαίνει τα 140/90mmHg και ταυτοποιείται πριν από τη σύλληψη του εμβρύου ή πριν τις είκοσι εβδομάδες της κύησης.
- **Υπέρταση κύησης:** Ορίζεται η εμφάνιση υπερτασικής νόσου για πρώτη φορά, μετά τις είκοσι εβδομάδες της κύησης. Στην περίπτωση αυτή, η υπερτασική νόσος δεν επιπλέκεται με πρωτεϊνουρία.
- **Προεκλαμψία - Εκλαμψία:** Ορίζεται η υπερτασική διαταραχή η οποία λαμβάνει χώρα αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της κύησης με πολυοργανική συμμετοχή. Η διάγνωση της προεκλαμψίας τίθεται κατά την εμφάνιση υπέρτασης συνοδευόμενης από πρωτεϊνουρία >300 mg/24h. Η εκλαμψία αποτελεί

ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ	
Υποκατηγορία Οστεοπόρωσης	Σύσταση
<b>Ανδρική οστεοπόρωση</b>	Συνιστάται η λήψη 1.000-1.200 mg ασβεστίου ημερησίως, κατά προτίμηση με τη διατροφή. Το ασβέστιο χορηγείται σαν συμπλήρωμα όταν δεν επαρκεί η ημερήσια πρόσληψη μέσω της διατροφής.  Σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν θεραπεία αποκλεισμού των ανδρογόνων συνιστάται συνολική ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου 1.200-1.500 mg μέσω διατροφής, συμπληρωμάτων ή και των δύο, εκτός εάν υπάρχει ιστορικό νεφρικών λίθων.
<b>Πρόληψη Οστεοπόρωσης από κορτικοειδή</b>	<b>Ενήλικες:</b> συνιστάται η λήψη ασβεστίου (1.000-1.200 mg ημερησίως) και βιταμίνης D (600-800 IU ημερησίως) για επίπεδα ορού $\geq 20$ ng/ml.  <b>Παιδιά ηλικίας 4-17 ετών:</b> συνιστάται η λήψη ασβεστίου (1.000 mg ημερησίως) και βιταμίνης D (600 IU ημερησίως).

*Πηγή: Κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης στην Ελλάδα. Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης*

**Πίνακας 18.5: Πρόσληψη Ασβεστίου σε ειδικές κατηγορίες οστεοπόρωσης.**

μορφή προεκλαμψίας με συνοδεία σπασμών.

- **Προεκλαμψία σε έδαφος χρόνιας υπέρτασης:** Η προεκλαμψία αποτελεί επιπλοκή όλων των υπερτασικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς η παρουσία χρόνιας υπέρτασης ή υπέρτασης της κύησης πενταπλασιάζει τον κίνδυνο της εμφάνισης της προεκλαμψίας <sup>(77)</sup>.

Η προεκλαμψία αποτελεί τη σοβαρότερη μορφή των υπερτασικών διαταραχών της κύησης, καθώς αποτελεί την κύρια αιτία μητρικής και εμβρυικής νοσηρότητας και θνητότητας. Υπολογίζεται ότι 50.000-60.000 θάνατοι συσχετιζόμενοι με προεκλαμψία συμβαίνουν επίσης, σε παγκόσμια κλίμακα <sup>(77)</sup>. Αν και η παθογένεση της προεκλαμψίας δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, φαίνεται ότι η διατροφή και ιδιαίτερα ο μεταβολισμός του ασβεστίου παίζουν κάποιο ρόλο. Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης ασβεστίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της επίπτωσης της προεκλαμψίας <sup>(78)</sup>. Επιπροσθέτως, ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός σε γυναίκες με ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με υψηλή αρτηριακή πίεση και αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας <sup>(79)</sup>. Αυξημένος κίνδυνος προεκλαμψίας περιγράφεται και σε γυναίκες με αυξημένα επίπεδα PTH, επαρκή επίπεδα βιταμίνης D και χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου (<480 mg ημερησίως) κατά τη διάρκεια της κύησης εν συγκρίσει με επαρκή/υψηλή πρόσληψη ασβεστίου ( $\geq 1.000$  mg ημερησίως) <sup>(80)</sup>.

Οι πιθανές ευεργετικές επιδράσεις του ασβεστίου στην πρόληψη της προεκλαμψίας έχουν διερευνηθεί σε αρκετές τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Η πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση 13

μελετών σε 15.730 έγκυες γυναίκες έδειξε ότι η συμπληρωματική χορήγηση τουλάχιστον 1.000 mg ασβεστίου ημερησίως από την 20η εβδομάδα κύησης σχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου υπέρτασης, προεκλαμψίας και πρόωρου τοκετού <sup>(78)</sup>.

Η μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου περιγράφηκε στις εγκύους με υψηλό κίνδυνο προεκλαμψίας (5 μελέτες, 587 γυναίκες) ή με χαμηλή διατροφική πρόσληψη ασβεστίου (8 μελέτες, 10.678 γυναίκες). Μια άλλη μετα-ανάλυση 9 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών σε γυναίκες υψηλού κινδύνου έδειξε ότι και οι χαμηλότερες δόσεις ασβεστίου ( $\leq 800$  mg ημερησίως), μεμονωμένες ή σε συνδυασμό με βιταμίνη D, λινολεϊκό οξύ ή αντιοξειδωτικά μειώνουν τον κίνδυνο προεκλαμψίας. Η μείωση του κινδύνου σε αυτή την μετα-ανάλυση ανήλθε στο 62% <sup>(81)</sup>.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) στηριζόμενος στην ανασκόπηση καλά σχεδιασμένων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ως επί το πλείστον υψηλές δόσεις ασβεστίου συνιστά την χορήγηση 1.500 έως 2.000 mg στοιχειακού ασβεστίου ημερησίως από τη 20η εβδομάδα της κύησης σε όλες τις γυναίκες που διαμένουν σε περιοχές χαμηλής διατροφικής πρόσληψης ασβεστίου (λ.χ. σε χώρες με ημερήσια πρόσληψη περίπου 300-600 mg) <sup>(82)</sup>. Επειδή πάντως η πρόσληψη ασβεστίου σε δόσεις υψηλότερες των διατροφικών συστάσεων, μπορεί να συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες, απαιτείται η διενέργεια περισσότερων κλινικών μελετών για να εξακριβωθεί το όφελος των δόσεων αυτών στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης προεκλαμψίας σε γυναίκες υψηλού ρίσκου. Επιπροσθέτως, το γεγονός ότι μόνο σε δυο μελέτες περιγράφηκε μείωση της πρωτεϊνουρίας

σε γυναίκες που λάμβαναν συμπληρωματικά ασβέστιο από την 20η εβδομάδα της κύησης, μπορεί να αποτελέσει ένδειξη ότι η έναρξη της χορήγησης ασβεστίου από το μέσο της κύησης ίσως να είναι καθυστερημένη σε ότι αφορά στην τροποποίηση της παθοφυσιολογίας της νόσου <sup>(83,84)</sup>.

## Δηλητηρίαση από μόλυβδο

Η έκθεση σε μόλυβδο και η δηλητηρίαση από αυτόν, αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας. Ο μόλυβδος αποτελεί ένα από τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα μέταλλα στην βιομηχανία (για την κατασκευή σωλήνων, φύλλων μολύβδου, χρωμάτων και σμάλτων), αν και τα τελευταία χρόνια η χρήση του έχει περιοριστεί αρκετά. Η έκθεση στον μόλυβδο αφορά τόσο βιομηχανικούς εργάτες (μέσω εισπνοής, ή εισόδου μέσω του δέρματος), όσο και στον γενικό πληθυσμό (μέσω κατάποσης του μολύβδου που έχει εισέλθει στην τροφική αλυσίδα). Ο μόλυβδος στον οργανισμό του ανθρώπου μετά την απορρόφησή του ανευρίσκεται σε τρία μέρη «δεξαμενές»:

1. Στο αίμα και τους μαλακούς ιστούς, όπου γίνεται ταχεία ανταλλαγή του.
2. Στο δέρμα και τους μύες, όπου η ανταλλαγή γίνεται με μέση ταχύτητα.
3. Στον σκελετό, όπου είναι περισσότερο σταθερός και ανευρίσκεται σε ποσοστό 90%, αποτελώντας την κύρια θέση αποθήκευσης.

Η δηλητηρίαση από μόλυβδο ως αποτέλεσμα οξείας ή χρόνιας αθροιστικής επίδρασης του μετάλλου προκαλεί συμπτωματολογία κυρίως από το ΚΝΣ, τους νεφρούς και το γαστρεντερικό σύστημα. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων ποικίλει αναλόγως με την βαρύτητα της δηλητηρίασης (**Πίνακας 18.6**).

Η επίδραση του μολύβδου είναι εξαιρετικά βλαβερή κατά την ενδομήτριο ζωή (λόγω μεταφοράς του μολύβδου διαπλακουντιακά και εναπόθεσης στο αναπτυσ-

σόμενο ΚΝΣ του εμβρύου) και στα παιδιά (λόγω αυξημένης απορρόφησης από το γαστρεντερικό και λόγω της φάσης ανάπτυξης του νευρικού συστήματος). Υπολογίζεται ότι για κάθε αύξηση του μολύβδου κατά 10 μg/dL στο αίμα παιδιών έως 6 ετών, μειώνεται αντίστοιχα ο δείκτης νοημοσύνης (IQ) κατά 3 έως 4 μονάδες.

Σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC) το ασφαλές όριο μολύβδου στο αίμα είναι τα 5 μg/dL, ενώ στην Ευρώπη το αντίστοιχο όριο, όπως αυτό καθορίστηκε από την Ευρωπαϊκή Αρχή Ασφάλειας Τροφίμων (EFSA), είναι 1,2 μg/dL.

Η συσχέτιση μολύβδου-ασβεστίου είναι αρκετά στενή. Πιο συγκεκριμένα ο δισθενής μόλυβδος συμπεριφέρεται όπως το ασβέστιο, μιμούμενο τη δράση του σε διάφορα συστήματα, όπως είναι η κυτταρική αναπνοή, και η λειτουργία των νευρικών ινών. Οι ομοιότητες μεταξύ του ασβεστίου και μολύβδου εξηγούν, γιατί ο μόλυβδος αποθηκεύεται στα οστά σε ποσοστό 90%. Επιπροσθέτως φαίνεται ότι η επαρκής διατροφική πρόσληψη ασβεστίου προστατεύει από τη δηλητηρίαση από μόλυβδο με δύο μηχανισμούς:

1. Μέσω μείωσης της γαστρεντερικής απορρόφησης του μολύβδου.
2. Μέσω μείωσης της κινητοποίησης του μολύβδου από τον σκελετό. Πιο συγκεκριμένα επί ανεπαρκούς πρόσληψης ασβεστίου αυξάνεται η κινητοποίηση ασβεστίου από τα οστά συμπαρασύροντας τον αποθηκευμένο μόλυβδο, ο οποίος εισερχόμενος στην συστηματική κυκλοφορία εναποτίθεται στο ΚΝΣ και στους νεφρούς <sup>(85)</sup>.

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με ειδικό φάρμακο μελέτη σε 670 κυοφορούσες γυναίκες (≤ 14 εβδομάδες κύησης) με μέση ημερήσια διατροφική πρόσληψη ασβεστίου 900 mg, η ημερήσια συμπληρωματική χορήγηση 1.200 mg ασβεστίου κατά τη διάρκεια της κύησης οδήγησε σε 8-14% μείωση των επιπέδων μολύβδου αίματος, πιθανόν μέσω της μείωσης της κινητοποίησης του μολύβδου από τον σκελετό <sup>(86)</sup>. Παρόμοι-

### ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗΣ ΑΠΟ ΜΟΛΥΒΔΟ

<b>ΚΝΣ</b>	Κεφαλαλγία, ζάλη, διαταραχές του ύπνου, της μνήμης, των γνωστικών λειτουργιών, ευερεθιστότητα, σπασμοί, παραλήρημα, κώμα
<b>Γαστρεντερικό</b>	Ναυτία, ανορεξία, απώλεια βάρους, δυσπεψία, οξείες κοιλιακοί πόνοι (κολικοί του μολύβδου)
<b>Νεφροί</b>	ΧΝΑ (λόγω καταστροφής των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων που έχει ως αποτέλεσμα διάχυτο διάμεσο ίνωση)

Πίνακας 18.6: Συμπτωματολογία δηλητηρίασης από μόλυβδο.

ες μειώσεις των συγκεντρώσεων μολύβδου τόσο στο αίμα, όσο και στο μητρικό γάλα, περιγράφηκαν σε θηλάζουσες που λάμβαναν συμπλήρωμα ασβεστίου<sup>(86,87)</sup>. Τέλος, παράγοντες που είναι γνωστό ότι μειώνουν την απομετάλλωση των οστών, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, συμπεριλαμβανομένης της οιστρογονικής θεραπείας υποκατάστασης και της σωματικής άσκησης, έχουν συσχετιστεί με αντιστρόφως ανάλογη μείωση των επιπέδων μολύβδου στο αίμα<sup>(88)</sup>.

### Προεμμηνορυσιακό σύνδρομο (PMS) και προεμμηνορροϊκή δυσφορική διαταραχή (PMDD)

Το ΠΕΣ αναφέρεται σε ένα σύνολο δυσάρεστων σωματικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων, τα οποία εμφανίζονται περίπου 7-10 ημέρες προ της εμμηνούρσιου (ωχρινοποιητική φάση) και σχετίζονται άμεσα με τις ορμονικές μεταβολές που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου του γυναικείου κύκλου. Το σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας, με κορύφωση της συχνότητάς του μεταξύ της δεύτερης και της τρίτης δεκαετίας της ζωής. Αν εκδηλωθεί μία φορά, τότε το πιθανότερο είναι ότι τα συμπτώματα θα συνεχίσουν να παρατηρούνται, με διαφορετική ένταση από κύκλο σε κύκλο, μέχρι την εμμηνόπαυση. Υπολογίζεται ότι περίπου το 60% των γυναικών πάσχει από ΠΕΣ, αλλά μόνο στο 5% τα συμπτώματα είναι τόσο σοβαρά, ώστε να περιορίζουν τις καθημερινές δραστηριότητες της γυναίκας. Η Προεμμηνορροϊκή Δυσφορική Διαταραχή (PMDD) αποτελεί βαριά μορφή του προεμμηνορροϊκού συνδρόμου που συγκαταλέγεται στις ψυχιατρικές διαταραχές και χαρακτηρίζεται από έντονη συμπτωματολογία διαταραχών της διάθεσης και του ύπνου.

Αρκετές μελέτες έχουν γίνει για την εξέταση της σχέσης της διατροφικής πρόσληψης συγκεκριμένων μικροθρεπτικών συστατικών (ασβέστιο, μαγνήσιο, χρώμιο, βιταμίνη Β6) με την εμφάνιση και την βαρύτητα της συμπτωματολογίας του συνδρόμου. Σε ότι αφορά στο ασβέστιο, η μειωμένη διατροφική πρόσληψη έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση του PMS, ενώ η αυξημένη διατροφική πρόσληψη μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης του<sup>(89,90)</sup>. Πιο συγκεκριμένα από μια ένθετη μελέτη περιπτώσιολογικού ελέγχου στο πλαίσιο της μελέτης Nurses' Health Study II (NHS II), οι γυναίκες στο υψηλότερο πεμπτημόριο διατροφικής (αλλά όχι συμπληρωματικής) πρόσληψης ασβεστίου (μέση τιμή 1.283 mg ημερησίως) είχαν 30% χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης PMS σε σύγκριση με εκείνες στο χαμηλότερο πεμπτημόριο (μέση τιμή 529 mg ημερησίως)<sup>(90)</sup>. Επιπροσθέτως, σε παλαιότερες διπλές τυφλές, placebocontrolled μελέτες, η συμπληρωματική χορήγηση 1.000-1.200 mg ασβεστίου σε πάσχουσες από PMS, συνοδεύτηκε από τη μείωση της

βαρύτητας των συμπτωμάτων<sup>(91-93)</sup>. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται από νεότερες μικρότερου μεγέθους μελέτες, στις οποίες το όφελος της μείωσης της βαρύτητας της συμπτωματολογίας του συνδρόμου εμφανίζεται και σε μικρότερες ημερήσιες δόσεις (400-500 mg, για τρεις εβδομάδες έως τρεις μήνες)<sup>(94-97)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Ασβεστίου

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συνθεστέρες ανεπιθύμητες ενέργειες της από του στόματος λήψης ασβεστίου είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές (κυρίως ναυτία και δυσκοιλιότητα)<sup>(104)</sup>. Η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η πρόκληση τοξικότητας (υπερασβεσταιμία). Εκτός αυτών, στη βιβλιογραφία ανευρίσκονται συχνά αναφορές συσχέτισης του ασβεστίου με την εμφάνιση υπερασβεστιουρίας και έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας και με την αύξηση του κινδύνου νεφρολιθίασης, καρδιαγγειακής νόσου, καρκίνου προστάτη και έκθεσης σε μόλυβδο. Οι ως άνω συσχετίσεις αναλύονται διεξοδικά στη συνέχεια.

### Τοξικότητα/Υπερασβεσταιμία

Η υπερασβεσταιμία αποτελεί ένα σχετικά συχνό κλινικό πρόβλημα. Προκαλείται όταν η είσοδος του ασβεστίου στην συστηματική κυκλοφορία υπερβαίνει την απέκκρισή του στα ούρα ή την εναπόθεσή του στα οστά.

Αν και τα αίτια της υπερασβεσταιμίας είναι πολλά, στο 80-90% των περιπτώσεων, οφείλεται σε συνυπάρχουσα νεοπλασία ή πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (**Πίνακας 18.7**).

Η υπερασβεσταιμία που συναντάται στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό είναι συνήθως μέτριας βαρύτητας, ενώ οι σοβαρές μορφές υπερασβεσταιμίας είναι αποτέλεσμα παρουσίας νεοπλασίας (παραδόξως το 50% των ασθενών με υπερασβεσταιμία οφειλομένη σε νεοπλασία δεν παρουσιάζει οστικές μεταστάσεις).

Υπερασβεσταιμία δεν προκαλείται από την υπερκατανάλωση τροφών με αυξημένη περιεκτικότητα σε ασβέστιο. Αντιθέτως υπερασβεσταιμία έχει περιγραφεί με την λήψη συμπληρωμάτων διατροφής, κυρίως στα πλαίσια του συνδρόμου γάλακτος-αλκάλειας (Milk-alkali Syndrome). Το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλειας χαρακτηρίζεται από την κλασική τριάδα: υπερασβεσταιμία, αλκάλωση και νεφρική ανεπάρκεια. Στις αρχές του 20ού αιώνα η εμφάνιση του συνδρόμου αυτού ήταν συχνή σε ασθενείς θεραπευόμενους για έλκος στομάχου και δωδεκαδακτύλου. Αυτό συνέβαινε γιατί η θεραπεία εκλογής του πεπτικού έλκους από το 1910 αποτελούσε το σχήμα Sippy, δηλαδή η συγχορήγηση υψηλών ποσοτήτων γάλακτος και σκευασμάτων αλκαλικών



## ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ

**A) Υπερασβεστιαμία εξαρτώμενη από την PTH****1. Πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός**

- Σποραδικός υπερπαραθυροειδισμός
- Οικογενής υπερπαραθυροειδισμός
  - MEN I (menin)
  - MEN IIA (ret)
  - HPT – JT (Parafibromin)
  - FHH (CaSR)

**2. Τριτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός (επί ΧΝΑ)****B) Υπερασβεστιαμία σχετιζόμενη με κακοήθη νεοπλασμάτα****1. Μέσω PTHrP**

- Συμπαγείς όγκοι: πνεύμονα, κεφαλής/τραχήλου, νεφρού

**2. Λόγω τοπικής οστεόλυσης (μέσω κυτταροκινών)**

- Πολλαπλούν μύελωμα
- Καρκίνος μαστού

**Γ) Υπερασβεστιαμία σχετιζόμενη με φάρμακα**

- Σύνδρομο γάλακτος-αλκάλειας (Milk-alkali Syndrome)
- Θειαζιδικά διουρητικά
- Λίθιο
- Βιταμίνη D
- Βιταμίνη A & ανάλογα (ρετινοϊκό οξύ)

**Δ) Υπερασβεστιαμία σχετιζόμενη με την Βιταμίνη D**

- Υπερδοσολογία Βιταμίνης D
- Κοκκιωματώδη νοσήματα
  - Σαρκοείδωση
  - Φυματίωση
  - Βηρυλλίωση
- Λέμφωμα Hodgkin

**Ε) Υπερασβεστιαμία σχετιζόμενη με ενδοκρινικά νοσήματα**

- Υπερθυροειδισμός
- Φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια
- Μεγαλακρία (MEN 1)
- Φαιοχρωμοκύττωμα (MEN 2A, ή μέσω PTHrP)

αντιόξινων<sup>(98)</sup>. Οι πρώτες αναφορές για τις επιπλοκές του σχήματος Sippy διατυπώθηκαν από τους Hardt και Rivers το 1923, οι οποίοι συσχέτισαν την αγωγή γάλακτος-αλκάλειου με την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας και αλκάλωσης, ενώ 13 χρόνια αργότερα ο Core πρόσθεσε και την υπερασβεσταιμία, διαμορφώνοντας έτσι τη χαρακτηριστική εργαστηριακή τριάδα του συνδρόμου<sup>(99,100)</sup>.

Με τη χρήση των H<sub>2</sub> ανταγωνιστών και των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων στη θεραπεία του πεπτικού έλκους, η συχνότητα του συνδρόμου μειώθηκε ραγδαία και το διάστημα 1985-1989 αποτελούσε σπάνια αιτία υπερασβεσταιμίας<sup>(101)</sup>. Τα τελευταία όμως, χρόνια παρατηρείται επανεμφάνιση της παθολογικής αυτής οντότητας, οφειλόμενη στην ευρεία χρήση σκευασμάτων ανθρακικού ασβεστίου και βιταμίνης D για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης<sup>(102)</sup>. Ως εκ τούτου η σύγχρονη εμφάνιση του συνδρόμου αφορά σε άτομα με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας τα οποία λαμβάνουν σκευάσματα ανθρακικού ασβεστίου και βιταμίνης D. Μελέτες που έχουν διεξαχθεί την τελευταία δεκαετία καταδεικνύουν ότι το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλειου αποτελεί την τρίτη αιτία υπερασβεσταιμίας και τη δεύτερη πιο συχνή αιτία βαριάς υπερασβεσταιμίας<sup>(103)</sup>.

Η κλινική εικόνα της υπερασβεσταιμίας (**Πίνακας 18.8**) χαρακτηρίζεται από μη ειδική συμπτωματολογία και οφείλεται στην αφυδάτωση και στη νευρομυϊκή δυσλειτουργία που προκαλείται. Αν ο ασθενής έχει τη δυνατότητα ελεύθερης πρόσληψης υγρών, δύσκολα παρουσιάζεται σοβαρή μορφή υπερασβεσταιμίας. Δυστυχώς όμως, η αύξηση του ασβεστίου προκαλεί μείωση του περισταλτισμού του εντέρου και γαστρεντερικές διαταραχές (κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετο) καθιστώντας αδύνατη την επαρκή πόση υγρών. Τα συννηθέστερα συμπτώματα αφορούν το νευρομυϊκό σύστημα (λήθαργος, νευρική κόπωση, κώμα, κόπωση και αδυναμία) και πρόκειται για συμπτώματα η βαρύτητα των οποίων δε συσχετίζεται με την απόλυτη τιμή του ασβεστίου. Το κώμα είναι

σπάνιο και μπορεί να παρουσιαστεί όταν το Ca<sup>2+</sup> είναι μεγαλύτερο από 14 mg/dl. Πιο ακριβής είναι η μέτρηση του ιονισμένου ασβεστίου. Το ΗΚΓ παρουσιάζει παράταση του διαστήματος PR και σμίκρυνση των QT, απεικονίζοντας τις μεταβολές των κυτταρικών ηλεκτρικών δυναμικών. Τα άλατα ασβεστίου (κυρίως φωσφορικά) εναποτίθενται στους ιστούς, μόνο όταν η συγκέντρωσή τους αυξηθεί κατά πολύ. Η εναπόθεση αλάτων ασβεστίου αφορά στους νεφρούς, στο δέρμα, στους μύες και στα μαλακά μόρια. Σπανιότερα, η υπερασβεσταιμία περιπλέκεται με παγκρεατίτιδα και πεπτικό έλκος, ενώ η υπέρταση λόγω των αυξημένων αγγειακών αντιστάσεων εμφανίζεται μόνο σε ασθενείς με ένδεια όγκου.

### Συμπληρώματα Ασβεστίου, υπερασβεσταιμία και έκπτωση νεφρικής λειτουργίας

Η Επιστημονική επιτροπή (Scientific Committee-SCF) της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) ανέφερε υψηλότερη συχνότητα περιστασιακής υπερασβεσταιμίας (>350 mg ημερησίως) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου (1.600 mg ημερησίως για τέσσερα χρόνια), επιπροσθέτως της διατροφικής πρόσληψης ασβεστίου (800 mg ημερησίως). Εντούτοις, σε καμία από τις γυναίκες αυτές δεν παρατηρήθηκε νεφρασβέσωση, νεφρολιθίαση ή μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης<sup>(105)</sup>.

Σε μια μελέτη που περιελάμβανε 130 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες λάμβαναν 2-3 γραμμάρια ολικού ασβεστίου (συμπληρώματα και διατροφικής προελεύσεως) παρατηρήθηκε μια τάση για αύξηση της κρεατινίνης ορού (κατά 1,2 μmol / L)<sup>(106)</sup>, χωρίς όμως να τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ασβεστίου και της μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Επιπροσθέτως, σε μια ανάλογη μελέτη που αφορούσε 46 γυναίκες ηλικίας 50-70 ετών με παρόμοια πρόσληψη ασβεστίου, δε διαπιστώθηκε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας<sup>(107)</sup>.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ		
	Οξεία	Χρόνια
<b>Γαστρεντερικό</b>	Ανορεξία, ναυτία, έμετος	Δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, παγκρεατίτιδα
<b>Ουροποιητικό</b>	Πολυουρία, πολυδιψία	Νεφρολιθίαση, νεφρασβέσωση
<b>Νευρικό</b>	Κατάθλιψη, σύγχυση, Κώμα	Αδυναμία
<b>Καρδιαγγειακό</b>	Βραδυκαρδία, 1ου βαθμού ΚΚ αποκλεισμός	Υπέρταση, ευαισθησία στη δακτυλίτιδα

Πίνακας 18.8: Κλινική εικόνα υπερασβεσταιμίας.

Ως εκ τούτου σύμφωνα με την SCF, συνολική ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου έως 2.400 mg δεν προκαλεί αύξηση του κινδύνου υπερασβεστιουρίας και έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας.

### Συμπληρώματα Ασβεστίου και νεφρολιθίαση

Το 2003 η SCF κατέληξε στο συμπέρασμα, ότι με βάση τις μελέτες παρατήρησης που αφορούσαν τη διατροφική πρόσληψη ασβεστίου και τις παρεμβατικές μελέτες που αφορούσαν τη χορήγηση ασβεστίου ως συμπλήρωμα της διατροφής, δεν ήταν δυνατός ο καθορισμός μιας τιμής πρόσληψης ασβεστίου που αύξανε τον κίνδυνο νεφρολιθίασης.

Το 2012 η SCF <sup>(105)</sup>, βασιζόμενη σε νεότερες παρεμβατικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης (Health Professionals Study (2004), Nurse`s Health Study II (2004), Women`s Health Initiative (WHI) intervention trial (2006)), κατέληξε στο συμπέρασμα ότι συνολική ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου (διατροφικής προελεύσεως και ως συμπλήρωμα διατροφής) έως 3.000 mg δεν προκαλεί αύξηση του κινδύνου νεφρολιθίασης.

### Συμπληρώματα Ασβεστίου και κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η υπερβολική πρόσληψη ασβεστίου προκαλεί χρόνια υπερασβεστιαιμία και αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, μέσω αρτηριακής επασβέστωσης. Η υπόθεση στηρίζεται στο ότι η αρτηριακή επασβέστωση έχει συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε αρκετές προοπτικές μελέτες κοορτής. Παρά το λογικό της υποθέσεως και παρά το γεγονός ότι ορισμένες μελέτες (παρατήρησης και τυχαίοποιημένες) <sup>(108-110)</sup> συσχέτισαν την αυξημένη κατανάλωση ασβεστίου με αύξηση του κινδύνου της καρδιαγγειακής νοσηρότητας, η SCF λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των διεξαχθέντων μελετών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μακροχρόνια συνολική (διατροφικής προελεύσεως και ως συμπλήρωμα διατροφής) ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου 2.500-3.000 mg δεν προκαλεί αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου στους ενήλικες <sup>(105)</sup>.

### Ασβέστιο και κίνδυνος καρκίνου προστάτη

Η πλειονότητα των επιδημιολογικών μελετών και οι τυχαίοποιημένες μελέτες που εξέτασαν την επίπτωση εμφάνισης και την θνησιμότητα από καρκίνο σε σχέση με τη διατροφική πρόσληψη ασβεστίου, περιέγραψαν είτε αντίστροφη συσχέτιση, είτε καμία αιτιολογική συσχέτιση. Εξαίρεση αποτέλεσε ο καρκίνος του προστάτη (Chungetal., 2009, IoM,2011; WCRF / AICR, 2007). Πιο συγκεκριμένα το World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR,

2007) προέβη σε ανασκόπηση για την εξέταση της συσχέτισης της πρόσληψης ασβεστίου και του καρκίνου του προστάτη. Η ανασκόπηση του WCRF/AICR περιελάμβανε:

- **9 προοπτικές μελέτες κοορτής** (Baron et al., 2005; Berndt et al.,2002; Chan et al., 2000; Chan et al., 2001; Giovannucci et al., 1998; Laaksonen et al., 2004; Platz et al., 2004; Rodriguez et al., 2003; Schuurman et al., 1999; Tseng et al., 2005),
- **12 μελέτες case-control** (Chan et al., 1998; Du et al., 1997; Hayes et al., 1999; Hodge et al., 2004; Kaul et al., 1987; Key et al.,1997; Ohno et al., 1988; Oishi et al., 1988; Ramon et al., 2000; Tavani et al., 2001; Tavani et al.,2005; Tzou et al., 1999; Vlainic et al., 2001; Vlainic et al., 1997; Walker et al., 2005) και
- **2 οικολογικές μελέτες** (Boing et al., 1985; Liaw et al., 2003)

Από τις παραπάνω μελέτες περιγράφηκε συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ασβεστίου και της αύξησης του κινδύνου του προστάτη σε τρεις μελέτες κοορτής (Chanetal., 2001, Giovannuccietal., 1998; Tsengetal., 2005), μια μελέτη case-control (Vlainicetal., 2001) και μια οικολογική μελέτη (Boingetal., 1985), ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση στις υπόλοιπες μελέτες. Ως εκ τούτου το WCRF / AICR (2007) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει «πιθανή» συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης διατροφικής πρόσληψης ασβεστίου και του καρκίνου του προστάτη.

Αντίστοιχα οι Chungetal (2009) προέβησαν σε ανασκόπηση 12 μελετών κοορτής που εξέτασαν την πρόσληψη ασβεστίου και του καρκίνου του προστάτη (Baronetal., 2005, Chanetal., 2001, Giovannuccietal., 2006; Kohetal., 2006; Kurahashietal., 2008; Mitrouetal., 2007; Parketal., 2007a; 2007b; Rodriguezetal., 2003; Rohrmannetal., 2007; Schuurmanetal., 1999; Tsengetal., 2005). Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη σε αυτές τις μελέτες κυμαίνεται από 0,008 έως 0,10, η συνολική πρόσληψη ασβεστίου κυμαίνεται από <500 mg έως ≥ 2.000 mg ημερησίως και ο χρόνος μεταξύ της διατροφικής αξιολόγησης και της διάγνωσης του καρκίνου προστάτη κυμαίνεται από 1 έως 17 χρόνια. Επτά από τις παραπάνω μελέτες δεν ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ασβεστίου και της αύξησης του κινδύνου καρκίνου του προστάτη (Baronetal., 2005, Kohetal., 2006, Kurahashietal., 2008, Parketal. 2007a; 2007b; Rohrmannetal., 2007; Schuurmanetal., 1999), ενώ οι υπόλοιπες πέντε μελέτες περιέγραψαν υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του προστάτη σχετιζόμενο με υψηλότερη (921 έως >2.000 mg ημερησίως) έναντι χαμηλότερης (455 έως 1.000 mg ημερησίως αντίστοιχα) πρόσληψης ασβεστίου.

Σε σχέση με τα παραπάνω δεδομένα η Επιστημονική επιτροπή (Scientific Committee-SCF) της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) διαπίστωσε ότι οι μελέτες οι οποίες ανέδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ασβεστίου, της αύξησης του κινδύνου και της επίπτωσης του καρκίνου του προστάτη, δεν ήλεγξαν συνοδούς παράγοντες, πέραν του ασβεστίου, οι οποίοι πιθανώς ευθύνονται για τη θετική συσχέτιση. Επιπροσθέτως, η μοναδική τυχαίοποιημένη placebo controlled μελέτη (Baronetal., 2005), η οποία σχεδιάστηκε με αυτό τον τρόπο, δεν ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης άνω των 2.000 mg ημερησίως ολικού ασβεστίου και του καρκίνου του προστάτη. Ως εκ τούτου, η SCF θεωρεί ότι η μακροπρόθεσμη πρόσληψη ασβεστίου (διατροφικής προελεύσεως και ως συμπλήρωμα διατροφής) άνω των 2.000 mg ημερησίως δε σχετίζεται με τον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του προστάτη.

#### Συμπληρώματα Ασβεστίου και αύξηση κίνδυνου έκθεσης σε μόλυβδο

Την δεκαετία του '80 και του '90 διατυπώθηκαν ενστάσεις σχετικά με την ασφάλεια συμπληρωμάτων ασβεστίου που προέρχονται από φυσικές πηγές (κέλυφος στρειδιού, οστεάλευρο, δολομίτης) <sup>(111)</sup>. Το 1993 σε έλεγχο ρουτίνας 70 συμπληρωμάτων ασβεστίου στις

ΗΠΑ, ανευρέθηκαν μετρήσιμες ποσότητες μολύβδου στην πλειονότητα των ελεγχθέντων σκευασμάτων <sup>(112)</sup>. Έκτοτε, έχουν θεσπιστεί κατευθυντήριες οδηγίες, σχετικά με την ποσότητα μολύβδου σε συμπληρώματα ασβεστίου η οποία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 0,5 µg ανά 1.000 mg στοιχειακού ασβεστίου <sup>(113)</sup>.

#### Αντενδείξεις

Η κύρια αντένδειξη χορήγησης ασβεστίου είναι η υπερασβεσταιμία.

#### Προφυλάξεις

Ειδικές προφυλάξεις στην από του στόματος χορήγηση ασβεστίου είναι η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και οι παθολογικές καταστάσεις που δύναται να προκαλέσουν υπερασβεσταιμία (Πίνακας 18.7).

#### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Το ασβέστιο χορηγείται άφοβα, τόσο στην κύηση, όσο και στη γαλουχία. Το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης (UL), σύμφωνα με την EFSA, τόσο στην κύηση όσο και στη γαλουχία, είναι 2.500mg ημερησίως.

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ		
Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως
EFSA (European Food Safety Authority)	*Νεογνά	-
	**Παιδιά και έφηβοι	-
	>18 ετών	2.500
	Κύηση	2.500
	Γαλουχία	2.500

\* Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τον καθορισμό UL στα νεογνά.  
 \*\* Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τον καθορισμό UL στα παιδιά και στους εφήβους.  
 Η επιτροπή σημειώνει ότι η ημερήσια πρόσληψη 1.800 mg ασβεστίου δεν επηρέασε τη νεφρική λειτουργία σε παιδιά ηλικίας 1-6 ετών όπως περιγράφηκε σε μια μικρή, βραχυπρόθεσμη (τρεις μήνες) RCT (Markowitzetal., 2004). Ωστόσο, η επιτροπή θεωρεί ότι τα δεδομένα αυτά δεν επαρκούν για την καθιέρωση UL για παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 18.9: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Ασβεστίου σύμφωνα με την EFSA.

## Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

Τα ημερήσια επίπεδα Ανώτατου Επιπέδου Ανεκτής Πρόσληψης του ασβεστίου όπως αυτά έχουν καθοριστεί από την EFSA αναγράφονται στον **πίνακα 18.9** και αφορούν μόνο στους ενήλικες.

Αντιθέτως στις ΗΠΑ, η Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) των Ηνωμένων Πολιτειών, έχει καθορίσει UL για όλες τις ηλικιακές ομάδες, συμπεριλαμβανομένων των νεογνών, των παιδιών και των εφήβων <sup>(37)</sup> (**Πίνακας 18.10**).

## Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις του ασβεστίου με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον **πίνακα 18.11**.

## \*Ινουλίνη και Ασβέστιο

Η ινουλίνη κατατάσσεται στα πρεβιοτικά και αποτελεί οργανική χημική ένωση, η οποία ανήκει στους μη σακχαροειδείς πολυσακχαρίτες. Πιο συγκεκριμένα πρόκειται για διαλυτή ίνα αποτελούμενη από ένα σύμπλεγμα μορίων φρουκτόζης (έως 60 μόρια) η οποία διέρχεται ανεπηρέαστη από τον γαστρεντερικό αυλό έως το παχύ έντερο, όπου υπόκειται σε ζύμωση από τα γαλακτικά ένζυμα. Πολυάριθμες μελέτες, έδειξαν ότι η χορήγηση μετρίων ποσοτήτων ινουλίνης (4-6 γραμμάρια) οδηγεί σε σημαντική αύξηση (από πέντε ως δέκα φορές) των bifidobacterium στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου και ταυτόχρονα σε μια σημαντική μείωση των ανεπιθύμητων βακτηρίων (πρεβιοτική δράση). Επιπροσθέτως, λόγω της ιδιότητάς της στο να απορροφά μόρια ύδατος, συμβάλλει στην αύξηση του όγκου των κοπράνων. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της ινουλίνης όμως, το οποίο την διαφοροποιεί από τα άλλα πρεβιοτικά, είναι η συμβολή της στην αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου. Υπολογίζεται ότι η καθημερινή κατανάλωση μετρίων ποσοτήτων ινουλίνης (4-6 γραμμάρια) αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου κατά 15% <sup>(114,115)</sup>.

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ		
Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως
FNB (Food and Nutrition Board)	0-6 μηνών	1.000
	6 μηνών-1 έτους	1.500
	1-8 ετών	2.500
	9-13 ετών	3.000
	14-18 ετών	3.000
	19-50 ετών	2.500
	>51 ετών	2.000
	Κύηση	2.500
	Γαλουχία	2.500

Πίνακας 18.10: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Ασβεστίου σύμφωνα με το FNB.

<b>ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ</b>	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
<b>Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων H<sub>2</sub> αναστολείς</b>	Μείωση της απορρόφησης του ανθρακικού και του φωσφορικού ασβεστίου.
<b>Αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο Καθαρτικά</b>	Μείωση της απορρόφησης του ασβεστίου.
<b>Αντισπασμωδικά Διουρητικά της αγκύλης Κορτικοστεροειδή</b>	Μείωση των επιπέδων του ασβεστίου.
<b>Βιταμίνη D και ανάλογά της</b>	Αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου.
<b>Διφωσφονικά</b>	Μείωση της απορρόφησης των διφωσφονικών. Συνιστάται να λαμβάνεται 1 ώρα πριν ή μετά το διφωσφονικό άλας.
<b>Διγοξίνη</b>	Τα υψηλά επίπεδα Ca ορού αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης τοξικότητας από την διγοξίνη. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε συγχορήγησή τους για την αποφυγή τοξικότητας.
<b>Κινολόνες Λεβοθυροξίνη</b>	Μείωση της απορρόφησης των κινολονών. Μείωση της απορρόφησης της λεβοθυροξίνης.
<b>Ταμοξιφαίνη</b>	Κίνδυνος υπερασβεστιαμίας.
<b>Τετρακυκλίνες</b>	Μείωση της απορρόφησης των τετρακυκλινών (να χορηγούνται με 2 ώρες διαφορά).
<b>Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα</b>	
<b>Βιταμίνη D</b>	Αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου.
<b>Μέταλλα (σίδηρος, φθόριο, μαγνήσιο, φώσφορος, ψευδάργυρος)</b>	Μείωση της απορρόφησης των μετάλλων.
<b>Δύσπεπτοι Ολιγοσακχαρίτες (φρουκτοολιγοσακχαρίτες, ινουλίνη*)</b>	Αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου στο κόλον.
<b>Αλγινικό Νάτριο</b>	
<b>Εξαφωσφορική ινοσιτόλη (φυτικό οξύ)</b>	
<b>Αλκοόλ</b>	Μείωση της απορρόφησης του ασβεστίου.
<b>Οξαλικό οξύ (σπανάκι, γλυκοπατάτες, φασόλια)</b>	
<b>Φυτικό οξύ</b>	

Πίνακας 18.11: Αλληλεπιδράσεις Ασβεστίου.

## Βιβλιογραφία

1. Weaver CM. Calcium. In: Erdman JJ, Macdonald I, Zeisel S, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed: John Wiley & Sons, Inc.; 2012:434-446.
2. TOLERABLE UPPER INTAKE LEVELS FOR VITAMINS AND MINERALS, European Food Safety Authority February 2006.
3. Reinwald S, Weaver CM, Kester JJ. The health benefits of calcium citrate malate: a review of the supporting science. *Adv Food Nutr Res*. 2008;54:219-346.
4. Heaney RP. Effects of caffeine on bone and the calcium economy. *Food Chem Toxicol*. 2002 Sep;40(9):1263-70.
5. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(3):286-296.
6. Steven A. Abrams. Calcium turnover and nutrition through the life cycle *Proceedings of the Nutrition Society* (2001), 60, 283–289.
7. V Matkovic. Calcium metabolism and calcium requirements during skeletal modeling and consolidation of bone mass. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 54, Issue 1, July 1991, Pages 245S–260S.
8. J Z Miller, D L Smith, L Flora, C Slemenda, X Y Jiang, C C Johnston, Jr. Calcium absorption from calcium carbonate and a new form of calcium (CCM) in healthy male and female adolescents. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 48, Issue 5, November 1988, Pages 1291–1294.
9. Peacock M. Calcium absorption efficiency and calcium requirements in children and adolescents. *Am J Clin Nutr*. 1991 Jul;54(1 Suppl):261S-265S.
10. Heaney RP, Smith KT, Recker RR, Hinders SM. Meal effects on calcium absorption. *Am J Clin Nutr*. 1989 Feb;49(2):372-6.
11. P. B. Moser-Veillon, A. R. Mangels, N. E. Vieira, A. L. Yergey, K. Y. Patterson, A. D. Hill and C. Veillon. Calcium Fractional Absorption and Metabolism Assessed Using Stable Isotopes Differ between Postpartum and Never Pregnant Women. *Journal of Nutrition*. 2001 Sep; 131(9):2295-9.
12. Bronner F, Salle BL, Putet G, Rigo J, Senterre J. Net calcium absorption in premature infants: results of 103 metabolic balance studies. *Am J Clin Nutr*. 1992 Dec;56(6):1037-44.
13. Mykkänen HM, Wasserman RH. Enhanced absorption of calcium by casein phosphopeptides in rachitic and normal chicks. *J Nutr*. 1980 Nov;110(11):2141-8.
14. Bronner F. Intestinal calcium absorption: mechanisms and applications. *J Nutr*. 1987 Aug;117(8):1347-52.
15. Pansu et al., 1970. Calcium absorption enhancement by lactose and xylose. *Calcif. Tissue Res.*, 4, (Suppl), 155-156.
16. McCormick CC. Passive diffusion does not play a major role in the absorption of dietary calcium in normal adults. *J Nutr*. 2002 Nov;132(11):3428-30.
17. Hoenderop JG, Vennekens R, Muller D, Prenen J, Droogmans G, Bindels RJ, Nilius B (2001b) Function and expression of the epithelial Ca<sup>2+</sup> channel family: comparison of the mammalian epithelial Ca<sup>2+</sup> channel 1 and 2. *J Physiol* 537:747–761.
18. Matkovic V et al. Urinary calcium, sodium, and bone mass of young females. *Am J Clin Nutr*. 1995 Aug;62(2):417-25.
19. Duff TL, Whiting SJ. Calciuric effects of short-term dietary loading of protein, sodium chloride and potassium citrate in prepubescent girls. *J Am Coll Nutr*. 1998 Apr;17(2):148-54.
20. Massey LK, Whiting SJ. *J Nutr*. 1993 Sep;123(9):1611-4. Caffeine, urinary calcium, calcium metabolism and bone.
21. Bushinsky DA et al. Metabolic, but not respiratory, acidosis increases bone PGE(2) levels and calcium release. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001 Dec;281(6):F1058-66.
22. Borghi L et al. *N Engl J Med*. 2002 Jan 10;346(2):77-84. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria.
23. Charles P et al. Dermal, intestinal, and renal obligatory losses of calcium: relation to skeletal calcium loss. *Am J Clin Nutr*. 1991 Jul;54(1 Suppl):266S-273S. doi: 10.1093/ajcn/54.1.266S.
24. M.F. Holick, Vitamin D deficiency, *N. Engl. J Med*. 357 (2007).
25. Weaver CM. Calcium. In: Erdman JJ, Macdonald I, Zeisel S, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed: John Wiley & Sons, Inc.; 2012:434-446
26. Εγχειρίδιο φυσιολογίας. Αγ. Δεσπόπουλος, StefanSilbermagl.
27. A Zittermann, K Scheld and P Stehle. Seasonal variations in vitamin D status and calcium absorption do not influence bone turnover in young women. *European Journal of Clinical Nutrition* (1998) 52, 501±506.
28. Eastell R et al. Nyctohemeral changes in bone turnover assessed by serum bone Gla-protein concentration and urinary deoxyypyridinoline excretion: effects of growth and ageing. *Clin Sci (Lond)*. 1992 Sep;83(3):375-82.
29. Kanis J.A.,(1994) *Osteoporosis*. Blackwell Science Publ.p.78.
30. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(3):286-296.
31. Whiting SJ, Wood RJ. Adverse effects of high-calcium diets in humans. *Nutr Rev*. 1997 Jan;55(1 Pt 1):1-9.
32. Friedman EA.: An introduction to phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005, 68 (suppl 96): S2-6.
33. Friedman EA.: An introduction and management of hyperphosphatemia in patients with renal insufficiency. *Kidney Int*. 2005, 67 (suppl 95): S1-7.
34. Nicole LeBrasseur. Calcium for strong clotting. *J Cell Biol*. 2003 Mar 31; 160(7): 980.
35. Clapham DE. Calcium signaling. *Cell*. 2007;131(6):1047-1058.
36. Zhu K, Prince RL. Calcium and bone. *Clin Biochem*. 2012;45(12):936-942.
37. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
38. Andon MB, Peacock M, Kanerva RL, De Castro JAS. Calcium absorption from apple and orange juice fortified with calcium citrate malate (CCM). *J Am Coll Nutr* 1996;15:313-6.
39. Heaney RP, Recker RR, Stegman MR, Moy AJ. Calcium absorption in women: relationships to calcium intake, estrogen status, and age. *J Bone Miner Res* 1989;4:469-75.
40. Breslau NA. Calcium, estrogen, and progestin in the treatment of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:691-716.
41. Gallagher JC, Riggs BL, Deluca HF. Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:1359-64.
42. Drinkwater B, Bruemner B, Chesnut C. Menstrual history as a determinant of current bone density in young athletes. *JAMA* 1990;263:545-8.
43. Marcus R, Cann C, Madvig P, Minkoff J, Goddard M, Bayer M, et al. Menstrual function and bone mass in elite women distance runners: endocrine and metabolic features. *Ann Intern Med* 1985;102:158-63.
44. Nattiv A. Stress fractures and bone health in track and field athletes. *J Sci Med Sport* 2000;3:268-79.
45. Lappe J, Cullen D, Haynatzki G, Recker R, Ahlf R, Thompson K. Calcium and vitamin d supplementation decreases incidence of stress fractures in female navy recruits. *J Bone Miner Res*. 2008 May;23(5):741-9.

46. Wilt TJ, Shaikat A, Shamliyan T, Taylor BC, MacDonald R, Tacklind J, Rutks I, Schwarzenberg SJ, Kane RL, and Levitt M. Lactose Intolerance and Health. No. 192 (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290-2007-10064-I.) AHRQ Publication No. 10-E004. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality. February 2010.
47. Johnson AO, Semenya JG, Buchowski MS, Enwonwu CO, Scrimshaw NS. Correlation of lactose maldigestion, lactose intolerance, and milk intolerance. *Am J Clin Nutr* 1993;57:399-401.
48. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR, Gilsanz V, Gould JB, Hall K, Hui SL, Lupton J, Mennella J, Miller NJ, Osganian SK, Sellmeyer DE, Wolf MA. NIH Consensus Development Conference Statement: Lactose Intolerance and Healthexternal link disclaimer. *NIH Consensus State Sci Statements*. 2010 Feb 22-24; 27(2):1-27.
49. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Sigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J, McBride D, Madsen C. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Sep;120(3):638-46.
50. Marsh AG, Sanchez TV, Midkelsen O, Keiser J, Mayor G. Cortical bone density of adult lacto-ovo-vegetarian and omnivorous women. *J Am Diet Assoc* 1980;76:148-51.
51. Reed JA, Anderson JJ, Tylavsky FA, Gallagher JCJ. Comparative changes in radial-bone density of elderly female lactoovo-vegetarians and omnivores. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1197S-202S.
52. Janelle KC, Barr SI. Nutrient intakes and eating behavior scores of vegetarian and nonvegetarian women. *J Am Diet Assoc* 1995;95:180-6.
53. American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc* 2003;103:748-65.
54. Appleby P, Roddam A, Allen N, Key T. Comparative fracture risk in vegetarians and nonvegetarians in EPIC-Oxford. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Dec;61(12):1400-6.
55. Peng JB et al. Molecular cloning and characterization of a channel-like transporter mediating intestinal calcium absorption. *J Biol Chem* (1999).
56. Diaz de Barboza G, Guizzardi S, Tolsa de Talamoni N. Molecular aspects of intestinal calcium absorption. *World J Gastroenterol* (2015).
57. Centeno VA et al. Dietary calcium deficiency increases Ca<sup>2+</sup> uptake and Ca<sup>2+</sup> extrusion mechanisms in chick enterocytes. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* (2004).
58. Kellett GL. Alternative perspective on intestinal calcium absorption: proposed complementary actions of Ca(v)1.3 and TRPV6. *Nutr Rev* (2011).
59. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consensus Statements 2000;17:1-45. <http://Consensus.nih.gov/cons/111/111-intro.htm>.
60. Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1227-1234.
61. Lauritzen JB, Schwarz P, Lund B, et al. Changing incidence and residual life-time risk of common osteoporosis related-fractures. *Osteopor Int* 1993; 3:127-132.
62. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993; 137:1001-1005.
63. Kado DM, Browner WS, Palermo L, et al. Vertebral fractures and mortality in older women: The Study of Osteoporotic Fractures. *Arch Intern Med* 1999; 159:1215-1220.
64. Ismail AA, O'Neil TW, Cooper C, et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteopor Int* 1998; 8:291-297.
65. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353:878-882.
66. FAO/WHO expert consultation on human vitamin and mineral requirements, 2004. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42716/1/9241546123.pdf>, pp. 59-85, accessed October 2017.
67. Vatanparast H, Baxter-Jones A, Faulkner RA, et al. Positive effects of vegetable and fruit consumption and calcium intake on bone mineral accrual in boys during growth from childhood to adolescence: the University of Saskatchewan Pediatric Bone Mineral Accrual Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:700-706.
68. Zhu K, Greenfield H, Zhang Q, et al. Growth and bone mineral accretion during puberty in Chinese girls: a five-year longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2008; 23:167-172.
69. Kalkwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:257-265.
70. Goulding A, Rockell JE, Black RE, et al. Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures *J Am Diet Assoc* 2004; 104:250-253.
71. Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, et al. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials *BMJ* 2006; 333:775-780.
72. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: results of a meta-analysis. *Bone* 2008; 43:312-321.
73. Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ Calcium intake and bone mineral density: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 351:h4183.
74. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G, Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis.VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 200;23:552-559.
75. BollandMJ, LeungW, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A, Reid IR. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ* 2015; 351:h4580. doi:10.1136/bmj.h4580
76. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 183(1): p. S1-S22.
77. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2013. 122(5): p. 1122-31.
78. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD001059.
79. Scholl TO, Chen X, Stein TP. Vitamin D, secondary hyperparathyroidism, and preeclampsia. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(3):787-793.
80. Scholl TO, Chen X, Stein TP. Maternal calcium metabolic stress and fetal growth. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(4):918-925.
81. Hofmeyr GJ, Belizan JM, von Dadelszen P. Calcium, Pre-eclampsia Study G. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG*. 2014;121(8):951-957.
82. World Health Organization. Calcium supplementation in pregnant women; 2013.
83. Hofmeyr GJ, Mlokoti Z, Nikodem VC, et al. Calcium supplementation dur-



- ing pregnancy for preventing hypertensive disorders is not associated with changes in platelet count, urate, and urinary protein: a randomized control trial. *Hypertens Pregnancy*. 2008;27(3):299-304.
84. Villar J, Abdel-Aleem H, Meriardi M, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(3):639-649.
  85. Hertz-Picciotto I, Schramm M, Watt-Morse M, Chantala K, Anderson J, Osterloh J. Patterns and determinants of blood lead during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2000;152(9):829-837.
  86. Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, Tellez-Rojo MM, et al. Effect of calcium supplementation on blood lead levels in pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. *Environ Health Perspect*. 2009;117(1):26-31.
  87. Ettinger AS, Tellez-Rojo MM, Amarasiriwardena C, et al. Influence of maternal bone lead burden and calcium intake on levels of lead in breast milk over the course of lactation. *Am J Epidemiol*. 2006;163(1):48-56.
  88. Hernandez-Avila M, Gonzalez-Cossio T, Hernandez-Avila JE, et al. Dietary calcium supplements to lower blood lead levels in lactating women: a randomized placebo-controlled trial. *Epidemiology*. 2003;14(2):206-212.
  89. Bendich A. The potential for dietary supplements to reduce premenstrual syndrome (PMS) symptoms. *J Am Coll Nutr*. 2000;19(1):3-12.
  90. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Bendich A, Johnson SR, Willett WC, Manson JE. Calcium and vitamin D intake and risk of incident premenstrual syndrome. *Arch Intern Med*. 2005;165(11):1246-1252.
  91. Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. *Premenstrual Syndrome Study Group*. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(2):444-452.
  92. Thys-Jacobs S, Ceccarelli S, Bierman A, Weisman H, Cohen MA, Alvir J. Calcium supplementation in premenstrual syndrome: a randomized crossover trial. *J Gen Intern Med*. 1989;4(3):183-189.
  93. Alvir JM, Thys-Jacobs S. Premenstrual and menstrual symptom clusters and response to calcium treatment. *Psychopharmacol Bull*. 1991;27(2):145-148.
  94. Bharati M. Comparing the Effects of Yoga & Oral Calcium Administration in Alleviating Symptoms of Premenstrual Syndrome in Medical Undergraduates. *J Caring Sci*. 2016;5(3):179-185.
  95. Masoumi SZ, Ataollahi M, Oshvandi K. Effect of combined use of calcium and vitamin B6 on premenstrual syndrome symptoms: a randomized clinical trial. *J Caring Sci*. 2016;5(1):67-73.
  96. Shehata NA. Calcium versus oral contraceptive pills containing drospirenone for the treatment of mild to moderate premenstrual syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;198:100-104.
  97. Shobeiri F, Araste FE, Ebrahimi R, Jenabi E, Nazari M. Effect of calcium on premenstrual syndrome: A double-blind randomized clinical trial. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(1):100-105.
  98. Sippy BW. Landmark article May 15, 1915: Gastric and duodenal ulcer. Medical cure by an efficient removal of gastric juice corrosion. *JAMA* 1983, 250:2192-2197.
  99. Hardt LL, Rivers AB. Toxic manifestations following the alkaline treatment of peptic ulcer. *Arch Intern Med* 1923, 31:171-180.
  100. Cope CL. Base changes in the alkalosis produced by the treatment of gastric ulcer with alkalies. *Clin Sci* 1936, 2:287-300.
  101. Beall DP, Scofield RH. Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. Report of 7 patients with parathyroid hormone levels and an estimate of prevalence among patients hospitalized with hypercalcemia. *Medicine (Baltimore)* 1995, 74:89-96.
  102. Μπακαλάκου και συνεργάτες. Milk-alkalisyndrome: Επανεμφάνιση μιας παλαιάς οντότητας. *ΙατρικάΧρονικά* 2009, 36:237-240.
  103. Picolos MK, Orlander PR. Calcium carbonate toxicity: The updated milk-alkali syndrome; report of 3 cases and review of the literature. *Endocr Pract* 2005, 11:272-280.
  104. Lewis JR, Zhu K, Prince RL. Adverse events from calcium supplementation: relationship to errors in myocardial infarction self-reporting in randomized controlled trials of calcium supplementation. *J Bone Miner Res*. 2012;27(3):719-722.
  105. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of calcium. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) First published: 27 July 2012.
  106. Elders PJ et al. Long-term effect of calcium supplementation on bone loss in perimenopausal women. *J Bone Miner Res* 1994 Jul;9(7):963-70.
  107. Schaafsma A, van Doormaal JJ, Muskiet FA, Hofstede GJ, Pakan I and van der Veer E, 2002. Positive effects of a chicken eggshell powder-enriched vitamin-mineral supplement on femoral neck bone mineral density in healthy late post-menopausal Dutch women. *British Journal of Nutrition*, 87,267-275.
  108. Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, et al. Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52-62-year-old women: The Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Maturitas*. 2009;63(1):73-78.
  109. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart*. 2012;98(12):920-925.
  110. Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, Chow WH, Park Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):639-646.
  111. Roberts HJ. Potential toxicity due to dolomite and bonemeal. *South Med J*. 1983;76(5):556-559.
  112. Bourgoin BP, Evans DR, Cornett JR, Lingard SM, Quattrone AJ. Lead content in 70 brands of dietary calcium supplements. *Am J Public Health*. 1993;83(8):1155-1160.
  113. Scelfo GM, Flegal AR. Lead in calcium supplements. *Environ Health Perspect*. 2000;108(4):309-313.
  114. Coxam V, (2007): Current data with inulin-type fructans and calcium, targeting bone health in adults. *J. Nutr*. 2007 Nov;137(11 Suppl):2527S-2533S.
  115. Holloway L, Moynihan S, Abrams SA, Kent K, Hsu AR, Friedlander AL. (2007): Effects of oligofructose-enriched inulin on intestinal absorption of calcium and magnesium and bone turnover markers in postmenopausal women. *Br. J Nutr* 2007 Feb;97(2):365-72.
  116. V Matkovic. Calcium metabolism and calcium requirements during skeletal modeling and consolidation of bone mass. *Am J Clin Nutr*. 1991 Jul;54(1 Suppl):245S-260S.

## 19. Μαγνήσιο

### Εισαγωγή

Το μαγνήσιο αποτελεί το τέταρτο σε ποσότητα κατιόν του οργανισμού (μετά το  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  και το  $\text{Ca}^{++}$ ) και το δεύτερο ενδοκυττάριο (μετά το  $\text{K}^+$ ). Κατά μέσο όρο η ποσότητα μαγνησίου του οργανισμού είναι 21-28 g περίπου, που αντιστοιχούν στο 0,034% του σωματικού βάρους (σε βάρος σώματος 70 kg) .

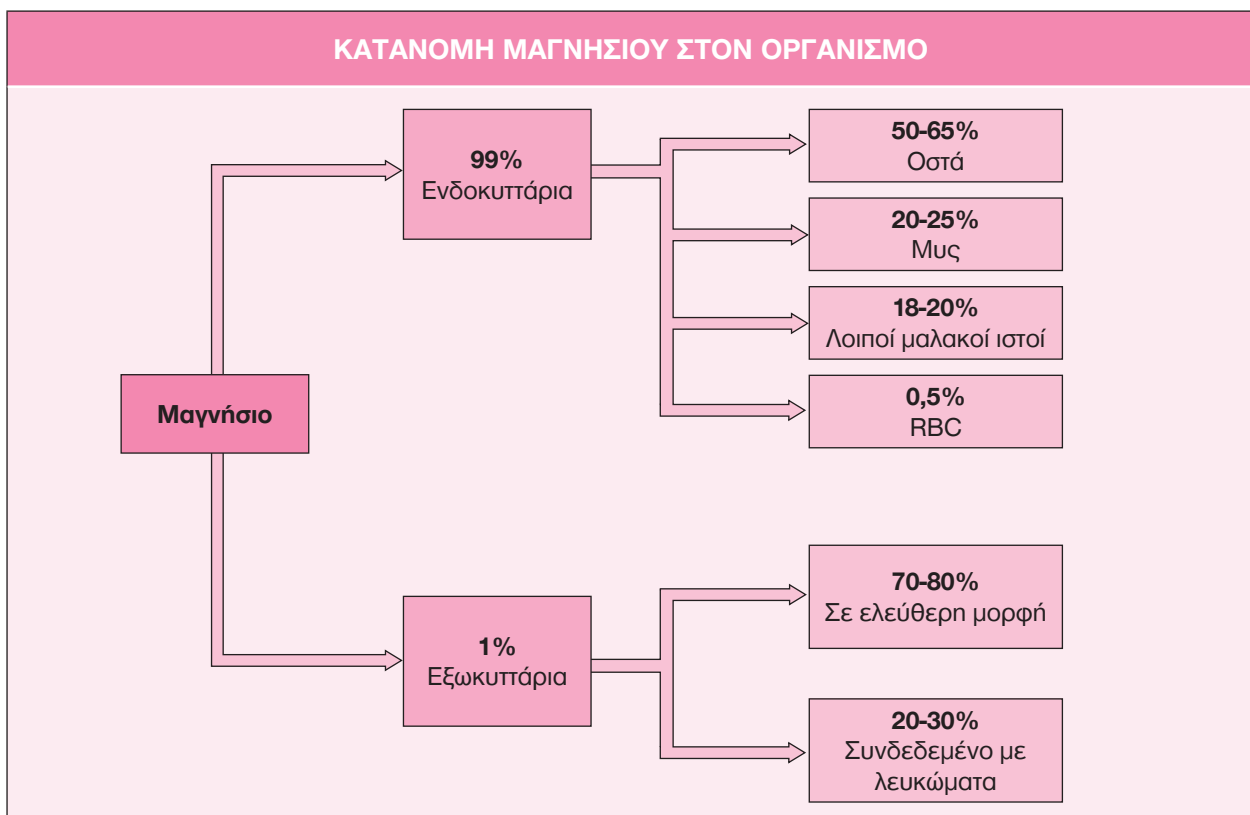
Η βιολογική σημασία του μαγνησίου είναι καθοριστική για πολλές ενζυμικές και άλλες κυτταρικές λειτουργίες, καθώς συμμετέχει σε όλες τις αντιδράσεις που απαιτούν ATP, στην αντιγραφή & μεταγραφή του DNA, στη μετάφραση του mRNA ενώ διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στη σταθερότητα των κυτταρικών μεμβρανών, στον ενεργειακό μεταβολισμό των κυττάρων, στη νευρομυϊκή αγωγιμότητα, στη μεταφορά ιόντων και στη δραστηριότητα των διαύλων ασβεστίου. Ως εκ τούτου η ρύθμιση του ισοζυγίου του μαγνησίου είναι ζωτικής σημασίας για τον οργανισμό.

Η κατανομή του μαγνησίου στον οργανισμό είναι ιδιαίτερα καθώς το 99% του συνόλου του μαγνησίου ανευρίσκεται ενδοκυττάρια, ενώ μόλις το 1% ανευρίσκεται εξωκυττάρια. Από το μαγνήσιο που ανευρίσκεται στον

εξωκυττάριο χώρο, το 20-30% αυτού ανευρίσκεται συνδεδεμένο με λευκώματα, ενώ το 70-80% είναι σε ελεύθερη μορφή. Από το μαγνήσιο που ανευρίσκεται στον ενδοκυττάριο χώρο το 50-65% ανευρίσκεται στα οστά, το 20-25% ανευρίσκεται στους μύες, το 18-20% ανευρίσκεται στους υπόλοιπους μαλακούς ιστούς και το 0,5% ανευρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια (**Εικόνα 19.1**).

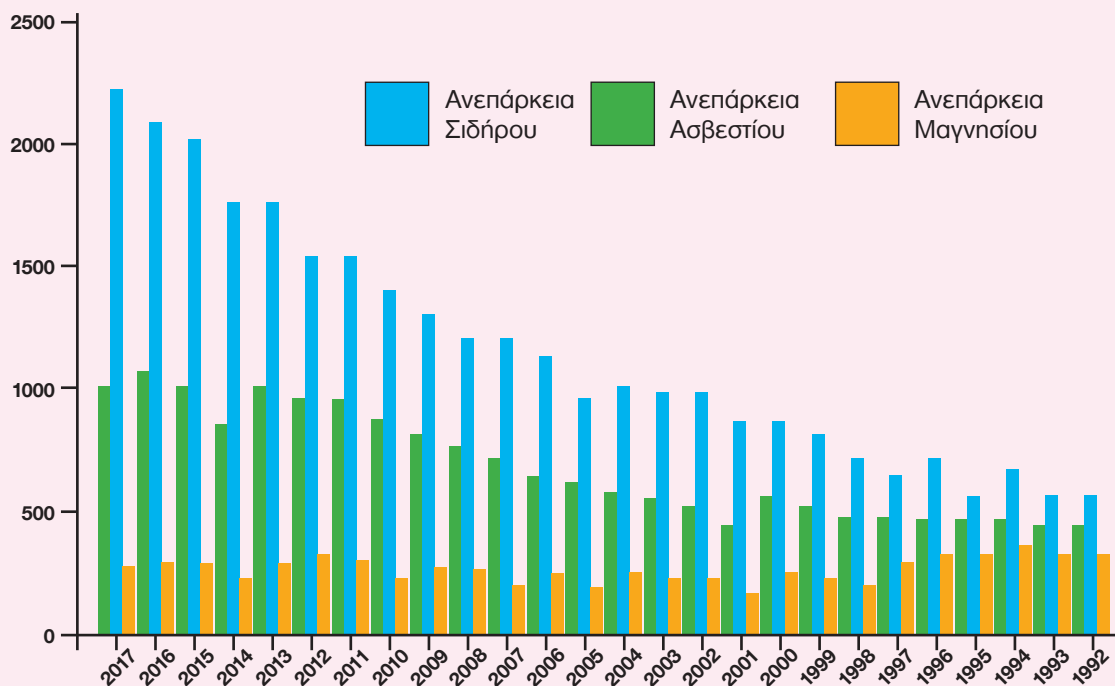
Την τελευταία δεκαετία το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για το μαγνήσιο αναζωπυρώθηκε καθώς αφενός μεν ένα μεγάλο μέρος του γενικού πληθυσμού παρουσιάζει διατροφική ανεπάρκεια μαγνησίου<sup>(1,2,3)</sup>, αφετέρου πληθώρα δημοσιεύσεων συσχετίζουν την υποκλινική ανεπάρκεια μαγνησίου (δηλ. μια ανεπάρκεια που δεν προκαλεί κλινική υπομαγνησαιμία) με μια πληθώρα παθολογικών καταστάσεων, όπως είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η οστεοπόρωση, το μεταβολικό σύνδρομο, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης κ.α.

Παρά το γεγονός αυτό όμως και παρά τον εξαιρετικά σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει το μαγνήσιο στην ομοιοστασία του οργανισμού, η βιβλιογραφία που αφορά στο μαγνήσιο, υπολείπεται σημαντικά σε σχέση με άλλα μακρομέταλλα, όπως είναι ο σίδηρος και το ασβέστιο (**Εικόνα 19.2**).



Εικόνα 19.1: Κατανομή Μαγνησίου στον οργανισμό.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΜΕΤΑΛΛΩΝ (1992-2017)



Εικόνα 19.2: Αριθμός βασικών και κλινικών ερευνητικών εργασιών που δημοσιεύθηκαν από το 1992 έως το 2017 όπως προέκυψαν με την χρήση του Web of Science με όρους αναζήτησης: «ανεπάρκεια μαγνησίου» (κίτρινο), «ανεπάρκεια ασβεστίου» (πράσινο χρώμα), «ανεπάρκεια σιδήρου» (μπλε χρώμα). Παρατηρείστε την σταθερή βιβλιογραφία του μαγνησίου, εν συγκρίσει με την σταδιακά αυξανόμενη βιβλιογραφία για το σίδηρο και το ασβέστιο.

## Μεταβολισμός Μαγνησίου

### Απορρόφηση Μαγνησίου

Σε αντίθεση με τα άλλα μέταλλα, το μαγνήσιο απορροφάται σε όλο το μήκος του λεπτού και παχέος εντέρου. Λόγω της πολύπλοκης φύσης της απορρόφησης μαγνησίου, το ποσοστό που απορροφάται ποικίλει αναλόγως του τμήματος του εντέρου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, από το δωδεκαδάκτυλο απορροφάται το 11%, από την νήσιδα το 22%, από τον ειλέο το 56% και από το παχύ έντερο το 11% του μαγνησίου <sup>(4,5)</sup>.

Το μαγνήσιο απορροφάται από το επιθήλιο του εντερικού βλεννογόνου μέσω δύο οδών: της **Διακυτταρικής Οδού** (δηλ. μέσω του κυττάρου), όπου απορροφάται μέσω ενεργού μεταφοράς και της **Παρακυτταρικής Οδού** (δηλ. μεταξύ των κυττάρων), όπου απορροφάται μέσω παθητικής διάχυσης (**Εικόνα 19.3**).

#### Διακυτταρική Οδός / Ενεργός μεταφορά

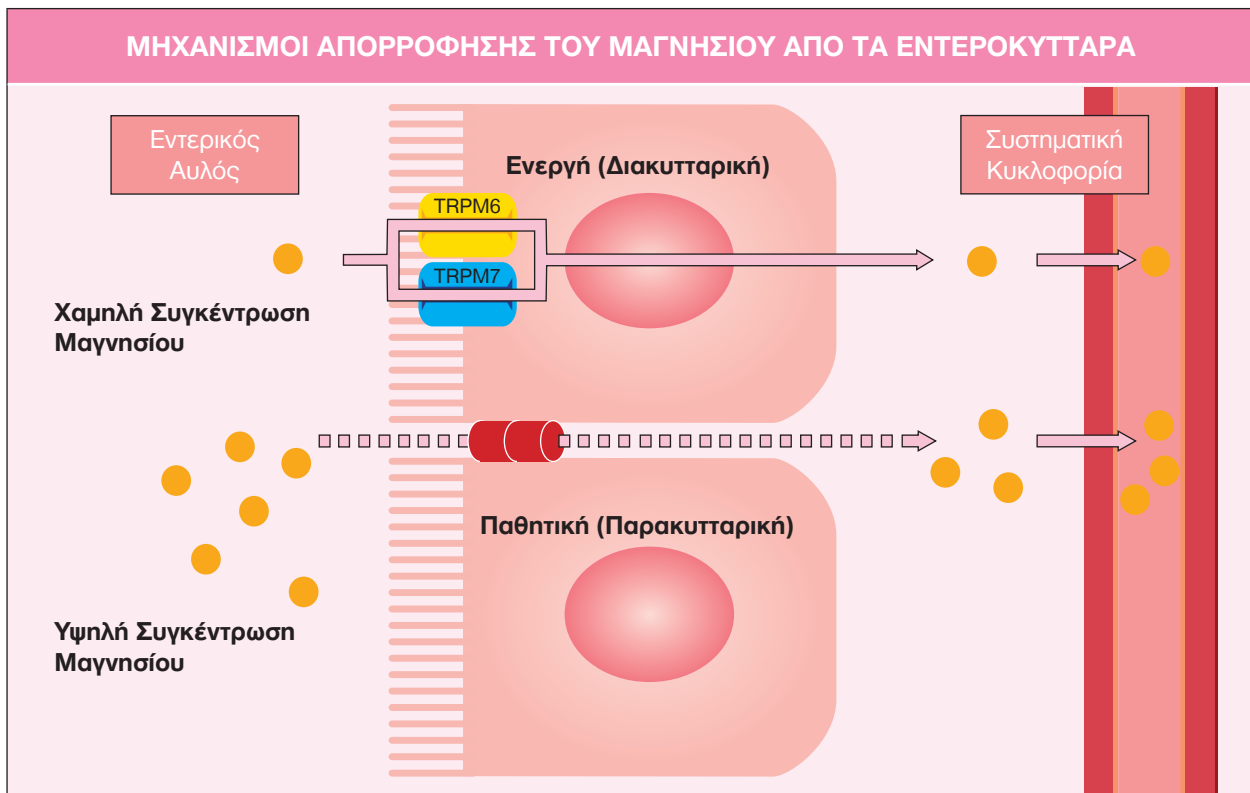
Η ενεργός μεταφορά του μαγνησίου στο εσωτερικό των επιθηλιακών κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου γίνεται μέσω δυο ιοντικών διαύλων με παροδικό δυναμικό

υποδοχέα, των TRPM6 και TRPM7 (Transient Receptor Potential Channel Melastatin 6 & 7) <sup>(6,7)</sup> και αποτελεί τον μηχανισμό απορρόφησης που κυριαρχεί επί χαμηλών ενδοαυλικών συγκεντρώσεων μαγνησίου.

Η ενεργός μεταφορά λαμβάνει χώρα στον ειλέο και το παχύ έντερο και αποτελεί μια διαδικασία που υπόκειται σε κορεσμό. Ως εκ τούτου υπό φυσιολογικές συνθήκες, συμβάλλει στην απορρόφηση του 10-20% του συνολικού μαγνησίου που απορροφάται <sup>(8)</sup>, ενώ σε συνθήκες χαμηλής πρόσληψης μαγνησίου το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε 50-80% <sup>(9,10)</sup>.

#### Παρακυτταρική Οδός / Παθητική διάχυση

Η παθητική / παρακυτταρική μεταφορά λαμβάνει χώρα σε όλο το μήκος του λεπτού εντέρου, καθώς μεταξύ των εντεροκυττάρων υπάρχει σχετικά χαμηλή έκφραση των πρωτεϊνών claudins, οι οποίες αποτελούν το κύριο δομικό στοιχείο των αποφρακτικών συνδέσεων (Tight junctions). Το γεγονός αυτό διασφαλίζει την αυξημένη διαβατότητα και διαπερατότητα των ιόντων μαγνησίου, μέσω των κυττάρων. Επιπροσθέτως οι υπάρχουσες claudins δημιουργούν, με μονομερείς και ετερομερείς συνδυασμούς, παρακυτταρικές διόδους μέσω των οποίων διέρχονται τα ιόντα μαγνησίου.



**Εικόνα 19.3: Μηχανισμοί απορρόφησης του Μαγνησίου από τα εντεροκύτταρα.** Η ενεργός μεταφορά καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική επί πενιχρής πρόσληψης μαγνησίου. Αντιθέτως, επί αυξημένης πρόσληψης μαγνησίου η απορρόφηση γίνεται παρακυτταρικά με παθητική διάχυση.

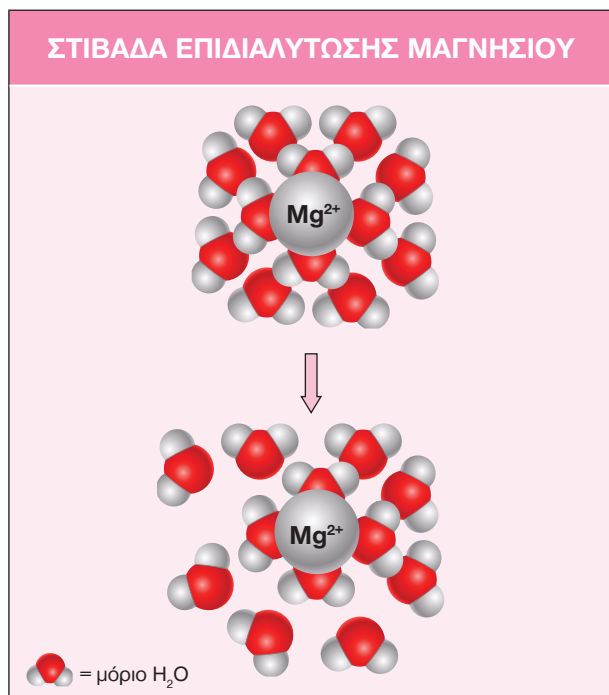
Η παθητική μεταφορά αποτελεί την κύρια οδό μεταφοράς επί υψηλών ενδοαυλικών συγκεντρώσεων μαγνησίου και καθώς αποτελεί μια μη κορεσμένη διαδικασία, είναι υπεύθυνη υπό φυσιολογικές συνθήκες για την απορρόφηση του 80-90% του συνολικού μαγνησίου <sup>(5)</sup>.

### Στιβάδα επιδιάλυσης Μαγνησίου

Το μαγνήσιο αποτελεί ένα δισθενές κατίον, κάτι που διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην απορρόφηση του από τον γαστρεντερικό αυλό <sup>(11,12)</sup>. Πιο συγκεκριμένα αποτελεί το πιο πυκνά φορτισμένο κατίον, εν συγκρίσει με τα υπόλοιπα βιολογικώς δρώντα κατιόντα. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην έλξη μορίων ύδατος οδηγώντας στον σχηματισμό μιας διπλής στιβάδας επιδιάλυσης (Hydration Shell), αυξάνοντας την ακτίνα του μορίου κατά 400 φορές <sup>(11-14)</sup> και καθιστώντας αδύνατη την διόδου του μέσω των διαύλων ιόντων της κυτταρικής μεμβράνης (Εικόνα 19.4).

Η απομάκρυνση της στιβάδας επιδιάλυσης του μαγνησίου αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την απορρόφηση του μαγνησίου και μπορεί να επιτευχθεί τόσο με τους TMPP6 & TMPP7 υποδοχείς, όσο και με τις σχετιζόμενες με το μαγνήσιο claudins <sup>(15-18)</sup>.

Περίπου το 20-70% του συνολικού μαγνησίου που λαμβάνεται μέσω της διατροφής δεν απορροφάται και αποβάλλεται μέσω των κοπράνων.



**Εικόνα 19.4: Στιβάδα επιδιάλυσης του Μαγνησίου.** Λόγω του φορτίου του, το μαγνήσιο έλκει μόρια ύδατος, αυξάνοντας την ακτίνα του μορίου κατά 400 φορές. Η απομάκρυνση της στιβάδας επιδιάλυσης του μαγνησίου αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την απορρόφηση του μαγνησίου.

### Παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Μαγνησίου

Η εντερική απορρόφηση του μαγνησίου επηρεάζεται από ένα μεγάλο αριθμό παραγόντων:

#### Συγκέντρωση μαγνησίου στον γαστρεντερικό αυλό

Η συγκέντρωση του μαγνησίου εντός του γαστρεντερικού αυλού αποτελεί τον βασικό παράγοντα για το πώς και ποιο από τα δύο συστήματα μεταφοράς θα συμμετάσχει στην απορρόφηση του. Η ενεργή μεταφορά στο παχύ έντερο αποτελεί την κύρια οδό απορρόφησης, αλλά καθίσταται κορεσμένη σε συγκεντρώσεις μαγνησίου μεταξύ 125 και 250 mg<sup>(22,23)</sup>. Όταν οι συγκεντρώσεις μαγνησίου στον γαστρεντερικό αυλό υπερβούν τα 250 mg, ο μηχανισμός απορρόφησης αλλάζει και διέπεται από παθητική μεταφορά σε όλο το μήκος του λεπτού εντέρου<sup>(22,23)</sup>.

#### Διαλυτότητα άλατος μαγνησίου

Η διαλυτότητα του άλατος μαγνησίου αποτελεί καθοριστικό παράγοντα απορρόφησης. Το μαγνήσιο πρέπει να είναι σε διαλυτή μορφή ή να συνδέεται με διαλυτά οργανικά μόρια για να είναι απορροφήσιμο. Άλατα με αυξημένη διαλυτότητα χαρακτηρίζονται από αυξημένη απορρόφηση.

#### pH γαστρεντερικού αυλού

Το pH του γαστρεντερικού αυλού καθορίζει την απορρόφηση του μαγνησίου, καθώς το χαμηλό pH, αυξάνει την διαλυτότητα του άλατος και ως εκ τούτου την απορρόφηση του<sup>(24,25)</sup>. Για αυτό τον λόγο σε περιοχές του εντέρου με αυξημένο pH, η απορρόφηση του μαγνησίου είναι μειωμένη. Η μείωση της απορρόφησης είναι αντιστρόφως ανάλογη με την αύξηση του pH. Επιπροσθέτως, φάρμακα που αυξάνουν το pH του γαστρεντερικού αυλού (όπως είναι οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων) μειώνουν την απορρόφηση του μαγνησίου.

#### Συστατικά και χαρακτηριστικά της τροφής

Η απορρόφηση του μαγνησίου επηρεάζεται σημαντικά από ένα σημαντικό αριθμό μακροσκοπικών χαρακτηριστικών και συστατικών της τροφής:

- Η απορρόφηση του μαγνησίου από το γαστρεντερικό, ενισχύεται από συστατικά της διατροφής που αυξάνουν την ροή ύδατος στην επιφάνεια των εντεροκυττάρων, όπως είναι οι υδατάνθρακες και λιπαρά οξέα μέσης αλύσου<sup>(26)</sup>.
- Στερεές τροφές με αυξημένο χρόνο διέλευσης από τον γαστρεντερικό αυλό, αυξάνουν την απορρόφηση του μαγνησίου<sup>(27)</sup>.

- Η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών (π.χ. κутπαρίνη, πηκτίνη και ινουλίνη) δε φαίνεται να επηρεάζει την απορρόφηση του μαγνησίου, αλλά μπορεί να αυξήσει την απέκκριση του στα κόπρανα<sup>(28-30)</sup>.
- Η μειωμένη πρωτεϊνική πρόσληψη (<30 gr ημερησίως) μειώνει την απορρόφηση του μαγνησίου<sup>(41)</sup>.
- Το φωσφορικό οξύ (ανευρίσκεται σε υψηλές ποσότητες στα αναψυκτικά), το φυτικό οξύ, οι πολυφαινόλες και το οξαλικό οξύ, δεσμεύουν το μαγνήσιο, δημιουργώντας αδιάλυτα ιζήματα και έτσι επηρεάζουν αρνητικά την απορρόφηση και τη βιοδιαθεσιμότητα του μαγνησίου<sup>(42-44)</sup>. Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι τα οξαλικά επηρεάζουν την απορρόφηση του μαγνησίου σε μικρότερο βαθμό, εν συγκρίσει με τα φυτικά, και ως εκ τούτου τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά αποτελούν εξαιρετική πηγή υψηλής βιοδιαθεσιμότητας μαγνησίου.

#### 1,25 (OH)<sub>2</sub> D

Η ενεργός μορφή της βιταμίνης D αυξάνει την εντερική απορρόφηση του μαγνησίου χωρίς ωστόσο να έχει καθοριστεί το εάν η απορρόφηση του μαγνησίου εξαρτάται από την 1,25 (OH)<sub>2</sub> D, όπως η απορρόφηση του ασβεστίου και των φωσφορικών<sup>(40)</sup>.

#### Ηλικία

Η αύξηση της ηλικίας συνοδεύεται από μείωση της απορροφητικής ικανότητας του γαστρεντερικού βλενογονίου<sup>(52)</sup>.

### Ιστική κατανομή και αποθήκευση Μαγνησίου

Κατόπιν της απορρόφησης του, το μαγνήσιο κατανέμεται στους ιστούς. Η κατανομή του μαγνησίου στον ανθρώπινο οργανισμό είναι ιδιαίτερη καθώς το 99% του συνόλου του μαγνησίου ανευρίσκεται στον ενδοκυττάριο χώρο και μόλις το 1% ανευρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο<sup>(19-21)</sup>.

Από το ενδοκυττάριο μαγνήσιο, το 50-65% ανευρίσκεται στα οστά, το 20-25% ανευρίσκεται στους μύες, το 18-20% ανευρίσκεται στους υπόλοιπους μαλακούς ιστούς και το 0,5% στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η ενδοκυττάρια μεταφορά του μαγνησίου στους περιφερικούς ιστούς γίνεται μέσω του υποδοχέα TRPM7. Ο υποδοχέας TRPM6 εκφράζεται στα εντεροκύτταρα, συμβάλλοντας στην εντερική απορρόφηση του μαγνησίου και στα επιθηλιακά κύτταρα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου, συμβάλλοντας στην επαναρρόφηση του μαγνησίου<sup>(36)</sup>.

Το 55-70% του μαγνησίου του εξωκυττάρια χώρου εί-

να σε ελεύθερη μορφή (ιονισμένο μαγνήσιο), αποτελώντας την βιολογικά δραστική μορφή, το 20-30% ανευρίσκεται συνδεδεμένο με λευκώματα και το 5-15% είναι συνδεδεμένο με ανιόντα, όπως φωσφορικά, κιτρικά, διπτανθρακικά και θειικά (Complexed).

Η συνολική ποσότητα μαγνησίου του οργανισμού είναι 21-28 g περίπου, αντιστοιχώντας στο 0,034% του σωματικού βάρους (σε βάρος σώματος 70 kg). Μόλις το 0,8% του συνολικού μαγνησίου ανευρίσκεται στο αίμα με το 0,3% να ανευρίσκεται στον ορό και το 0,5% στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις του μαγνησίου του ορού είναι: 1,3 – 2,1 meq/L (0,65 – 1,05 mmol /L, 1,5 – 2,5 mg/dL). Οι συγκεντρώσεις αυτές δεν αποτελούν δείκτη του status μαγνησίου του οργανισμού. Η σημαντικότερη αποθήκη μαγνησίου στον οργανισμό είναι τα οστά, καθώς περίπου το 1/3 του μαγνησίου των οστών είναι ανταλλάξιμο, συμβάλλοντας στην διατήρηση των συγκεντρώσεων του μαγνησίου του ορού εντός φυσιολογικών ορίων.

## Απέκκριση Μαγνησίου

Η απέκκριση του μαγνησίου από τον οργανισμό γίνεται από τους νεφρούς, από τον γαστρεντερικό αυλό και από το δέρμα, μέσω της εφίδρωσης.

### Νεφρική απέκκριση Μαγνησίου

Ο νεφρός αποτελεί το πρωταρχικό όργανο για την ομοιοστασία του μαγνησίου του οργανισμού. Η ποσότητα του μαγνησίου που απεκκρίνεται στα ούρα είναι αυτή που προκύπτει από την διαφορά του μαγνησίου που διηθείται σπειραματικώς και που επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες το 1-3% της σπειραματικής διηθούμενης ποσότητας του μαγνησίου αποβάλλεται στα ούρα (περίπου 100 mg/24h) ενώ το υπόλοιπο 97-99% του μαγνησίου που διηθείται σπειραματικώς επαναπορροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια. Από αυτό το ποσοστό, το 15-25% επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, το 65-80% επαναρροφάται στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και το 5-10% στο άπω σωληνάριο.

Το ποσό του μαγνησίου που αποβάλλεται στα ούρα εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως είναι:

- η διατροφική πρόσληψη μαγνησίου,
- το συνολικό status μαγνησίου του οργανισμού,
- το ασβέστιο του εξωκυττάριου χώρου,
- ο εξωκυττάριος όγκος,
- συγκεκριμένες ορμόνες (παραθορμόνη, καλσιτονίνη, γλυκαγόνη) <sup>(31-33)</sup>,
- συγκεκριμένα φάρμακα (διουρητικά, αμινογλυκοσίδες, EGFR αναστολείς, κυκλοσπορίνη, χημειοθε-

ραπειτικά με βάση την πλατίνα) <sup>(34,35)</sup>

- και η κατανάλωση αλκοόλ και καφεΐνης <sup>(56,57)</sup>.

## Απέκκριση Μαγνησίου μέσω του γαστρεντερικού

Το μαγνήσιο αποβάλλεται στον γαστρεντερικό αυλό μέσω της χολής, των παγκρεατικών ή των εντερικών εκκρίσεων σε ποσότητα περίπου 75 mg ημερησίως. Ένα μέρος του μαγνησίου αυτού δύναται να επαναπορροφηθεί από τον γαστρεντερικό αυλό.

## Απέκκριση Μαγνησίου μέσω της εφίδρωσης

Οι ημερήσιες απώλειες μαγνησίου μέσω του δέρματος κυμαίνονται μεταξύ 3 και 60 mg/L <sup>(37)</sup>. Το ποσό αυτό αυξάνεται κατακόρυφα με την αύξηση της θερμοκρασίας και της υγρασίας του περιβάλλοντος.

## Βιολογικός ρόλος Μαγνησίου

Το μαγνήσιο διαδραματίζει τέσσερις σημαντικούς ρόλους στον ανθρώπινο οργανισμό <sup>(38,39)</sup>:

1. Συμμετέχει είτε ως συμπράγοντας ενζύμων, είτε ως δομικό συστατικό των ενζύμων σε πληθώρα μεταβολικών αντιδράσεων. Οι σημαντικότερες εξ αυτών αφορούν στην διφωσφορυλίωση, στην σύνθεση, αντιγραφή και μεταγραφή του DNA, στη μετάφραση του mRNA, στην ενεργοποίηση του ATP, στην ενεργοποίηση ενζύμων όπως η αλκαλική φωσφατάση, η όξινη φωσφατάση, η πυροφωσφατάση κ.α. Συνολικά το μαγνήσιο καταλύει ή ενεργοποιεί πάνω από 325 ένζυμα διαδραματίζοντας καθοριστικό ρόλο:
  - στην μεταφορά, αποθήκευση και χρησιμοποίηση της ενέργειας,
  - στην σύνθεση σημαντικών μορίων όπως το DNA και το RNA,
  - στην σύνθεση λιπιδίων και υδατανθράκων,
  - στην σύνθεση γλυταθειόνης,
  - και στην μετάδοση του κυτταρικού σήματος (μέσω σύνθεσης του MgATP, το οποίο απαιτείται για την φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών και την σύνθεση του cAMP).
2. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης καθώς:
  - Ρυθμίζει την διαβατότητα των κυτταρικών μεμβρανών στους ηλεκτρολύτες (κάλιο και ασβέστιο) και άλλες ουσίες.
  - Συμμετέχει στην λειτουργία των μορίων προσκόλλησης.
3. Αποτελεί ανταγωνιστή του ασβεστίου συμμετέχοντας:

- στην μυϊκή σύσπαση,
- στην απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών,
- και στην αγωγιμότητα του δυναμικού δράσης στο ερεθισματοαγωγό σύστημα.

#### 4. Αποτελεί βασικό δομικό συστατικό:

- των πρωτεϊνών,
- των πολυριβωσωμάτων,
- των νουκλεϊκών οξέων,
- των μιτοχονδρίων,
- των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη του οστίτη ιστού,
- και των ενζυμικών συμπλόκων.

γνήσιου τόσο στις ΗΠΑ και τον Καναδά, όσο και στην Ευρωπαϊκή Ένωση χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από μελέτες ισοζυγίου (balance studies). Οι μελέτες ισοζυγίου βασίζονται στην υπόθεση ότι ένα υγιές άτομο με επαρκή διατροφική πρόσληψη διατηρεί ένα ισοζύγιο μεταξύ της πρόσληψης και της απέκκρισης θρεπτικών συστατικών και ότι το ισοζύγιο αυτό είναι απαραίτητο για την διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας του ατόμου την δεδομένη στιγμή.

Στις Η.Π.Α και τον Καναδά η Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) έχει καθορίσει συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) για το μαγνήσιο (**Πίνακας 19.1**).

## Μαγνήσιο και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Μαγνησίου

Για τον καθορισμό των διατροφικών συστάσεων του μα-

γνήσιου στην Ευρωπαϊκή Ένωση η EFSA, έχει καθορίσει επίπεδα επαρκούς πρόσληψης (Adequate Intake - AI) για το Μαγνήσιο (**Πίνακας 19.2**). Όπως έχει προαναφερθεί η επαρκής πρόσληψη θρεπτικού συστατικού είναι η έμμεσα εκτιμώμενη πρόσληψη που θεωρείται επαρκής για μια συγκεκριμένη ομάδα υγιών ατόμων. Ο καθορι-

#### ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ

Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	19-30 έτη	>31 έτη
Άνδρες	30 mg*	75 mg*	80 mg	130 mg	240 mg	410 mg	400 mg	420 mg
Γυναίκες	30 mg*	75 mg*	80 mg	130 mg	240 mg	360 mg	310 mg	320 mg
Κύηση						400 mg	350 mg	380 mg
Γαλουχία						360 mg	310 mg	320 mg

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)) - έχει καθορισθεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη 0-6 μηνών και βρέφη 7-12 μηνών στα οποία έχει προστεθεί στερεά τροφή

Πηγή: Institute of Medicine (IOM). Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride external link disclaimer. Washington, DC: National Academy Press, 1997.

Πίνακας 19.1: Συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη Μαγνησίου σύμφωνα με το FNB.

#### ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ

Ηλικία	Επαρκής Ημερήσια Πρόσληψη Μαγνησίου (Adequate Intake - AI)	
7-11 μήνες	80mg	
1-3 έτη	170mg	
4-10 έτη	230 mg	
11-17 έτη	Άνδρες	300 mg
	Γυναίκες	250 mg
>18	Άνδρες	350 mg
	Γυναίκες	300 mg
Κύηση	300 mg	
Γαλουχία	300 mg	

Πηγή: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium. First published in the EFSA Journal: 27 July 2015. Adopted: 29 June 2015

Πίνακας 19.2: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Μαγνησίου σύμφωνα με την EFSA.

σμός των επιπέδων επαρκούς πρόσληψης έγινε λόγω έλλειψης αξιόπιστων δεικτών καθορισμού του status μαγνησίου (δείτε: Αξιολόγηση status του Μαγνησίου του οργανισμού) στον οργανισμό και ως εκ τούτου αδυναμίας καθορισμού πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς (τιμή αναφοράς πληθυσμιακής πρόσληψης/ Population Reference Intake/ P.R. I.).

## Διατροφικές πηγές Μαγνησίου

Το μαγνήσιο ανευρίσκεται σε όλες τις τροφές (εκτός από τα λίπη). Πλουσιότερες τροφές μαγνησίου είναι: τα φρέσκα λαχανικά (καθώς το μαγνήσιο αποτελεί συστατικό της κλωροφύλλης), οι ξηροί καρποί, τα όσπρια, τα μη επεξεργασμένα δημητριακά και το κόκκινο κρέας. Οι βιομηχανικές τεχνικές επεξεργασίας, όπως η λεύκανση των αλεύρων και το μαγείρεμα των λαχανικών σε υψηλές θερμοκρασίες, μπορούν να προκαλέσουν απώλεια μέχρι και του 80% της περιεκτικότητας τους σε μαγνήσιο.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η ύπαρξη του μαγνησίου στην κλωροφύλλη, διαδραμάτισε καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη της ζωής. Θεωρείται ότι πριν από περίπου 3,5 εκατομμύρια χρόνια το μαγνήσιο (ως ανιόν) συνδέθηκε με τον δακτύλιο της πορφυρίνης σχηματίζοντας κλωροφύλλη. Η ύπαρξη του μαγνησίου στο μόριο της κλωροφύλλης είναι ουσιαστική για την πρόσληψη φωτονίων από τον ήλιο και τη μετατροπή αυτών σε τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) και οξυγόνο. Η παραγωγή του οξυγόνου διαμόρφωσε τις απαραίτητες συνθήκες για τη δημιουργία ζωής στη γη.

## Μαγνήσιο στα συμπληρώματα διατροφής

Το μαγνήσιο στα συμπληρώματα διατροφής ανευρίσκεται σε πολλές επιμέρους χημικές μορφές: ως οξειδίο μαγνησίου, ως υδροξείδιο μαγνησίου, ως γλυκονικό μαγνήσιο, ως κλωριούχο μαγνήσιο, ως πιντολικό μα-

γνήσιο, ως διςγλυκινικό μαγνήσιο, ως άλας κιτρικού μαγνησίου, ως κηλική ένωση με αμινοξέα (ασπαρτικό μαγνήσιο) κ.α.

Οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενες μορφές είναι το οξειδίο μαγνησίου και το κιτρικό μαγνήσιο. Τα άλατα κιτρικού μαγνησίου χαρακτηρίζονται από αυξημένη απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα εν συγκρίσει με τις υπόλοιπες χημικές μορφές μαγνησίου (20-25% υψηλότερη απορρόφηση εν συγκρίσει με το οξειδίο του μαγνησίου), συμπεριλαμβανομένων των κηλικών μορφών<sup>(48,49)</sup>. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην αυξημένη διαλυτότητα των αλάτων κιτρικού μαγνησίου. Μειονέκτημα των σκευασμάτων κιτρικού μαγνησίου είναι το μεγάλο μέγεθος ταμπλετών, εν συγκρίσει με ταμπλέτες οξειδίου του μαγνησίου, κάτι που οφείλεται στην μικρότερη περιεκτικότητα στοιχειακού μαγνησίου (Πίνακας 19.3).

Παρόμοια χαρακτηριστικά με το άλας κιτρικού μαγνησίου, έχει το άλας τρυγικού (ταρταρικού) μαγνησίου (Magnesium L-Tartrate).

Το οξειδίο και το υδροξείδιο του μαγνησίου, και τα τριπυριτικά άλατα μαγνησίου χρησιμοποιούνται και ως αντιόξινα.

## Ανεπάρκεια Μαγνησίου

### Αξιολόγηση status του Μαγνησίου του οργανισμού

Η αξιολόγηση του status του μαγνησίου του οργανισμού είναι πολύ δύσκολη καθώς η συντριπτική πλειονότητα του συνόλου του μαγνησίου του οργανισμού ανευρίσκεται ενδοκυτταρίως. Επιπροσθέτως, η εργαστηριακή εξέταση ρουτίνας που είναι η μέτρηση του μαγνησίου του ορού δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη

### ΠΟΣΟΣΤΟ ΣΤΟΙΧΕΙΑΚΟΥ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ ΑΝΑ ΑΛΑΣ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ

Άλας Μαγνησίου	Ποσοστό στοιχειακού Μαγνησίου
Οξειδίο Μαγνησίου	61%
Υδροξείδιο Μαγνησίου	42%
Κιτρικό Μαγνήσιο	16%
Γλυκονικό Μαγνήσιο	5%
Χλωριούχο Μαγνήσιο	12%
Θειικό Μαγνήσιο	10%
Γαλακτικό Μαγνήσιο	12%
Ασπαρτικό Μαγνήσιο	10%

Πηγή: Therapeutic Uses of Magnesium. Am Fam Physician. 2009 Jul 15;80(2):157-162.

Πίνακας 19.3: Ποσοστό στοιχειακού Μαγνησίου ανά άλας Μαγνησίου.



του status του μαγνησίου του οργανισμού. Πιο συγκεκριμένα, ενώ η παθολογική μείωση των επιπέδων του μαγνησίου του ορού (υπομαγνησαιμία) αποτελεί δείκτη έλλειψης μαγνησίου, οι φυσιολογικές τιμές μαγνησίου ή και η αύξηση των επιπέδων μαγνησίου του ορού δεν αντικατοπτρίζουν τα συνολικά επίπεδα μαγνησίου του οργανισμού <sup>(45)</sup> (Εικόνα 19.5).

Άλλες εργαστηριακές μέθοδοι αξιολόγησης του status του μαγνησίου περιλαμβάνουν τη μέτρηση της συγκέντρωσης μαγνησίου στα ερυθρά αιμοσφαίρια, την σίελο και τα ούρα, την μέτρηση του ιονισμένου μαγνησίου στο αίμα, το πλάσμα και τον ορό, την ισοτοπική ανάλυση μαγνησίου καθώς και την δοκιμασία φόρτισης μαγνησίου (Πίνακας 19.4).

Η δοκιμασία φόρτισης μαγνησίου θεωρείται από ορισμένους ερευνητές ως η πλέον αξιόπιστη δοκιμασία αξιολόγησης του status μαγνησίου του οργανισμού <sup>(46,47)</sup>. Σε αυτή την δοκιμασία χορηγείται σε 8ωρη ενδοφλέβια έγχυση διάλυμα που περιέχει 30 mmol (720 mg) μαγνησίου και εν συνεχεία προσδιορίζεται η ποσότητα του αποβαλλόμενου με τα ούρα μαγνησίου σε 24ωρη συλλογή ούρων:

- Όταν η αποβαλλόμενη ποσότητα μαγνησίου είναι <70-80% της ενδοφλεβίως χορηγούμενης (20-25 mmol), η ποσότητα μαγνησίου του οργανισμού είναι μειωμένη.
- Όταν η αποβαλλόμενη ποσότητα είναι στο 90% της ενδοφλεβίως χορηγούμενης (27 mmol), οι αποθήκες μαγνησίου του οργανισμού είναι πλήρεις.

Γίνεται ευκόλως αντιληπτό, ότι η διαδικασία αυτή απαιτεί νοσηλεία και ως εκ τούτου δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εξέταση ρουτίνας στην προσέγγιση του status του μαγνησίου του οργανισμού.

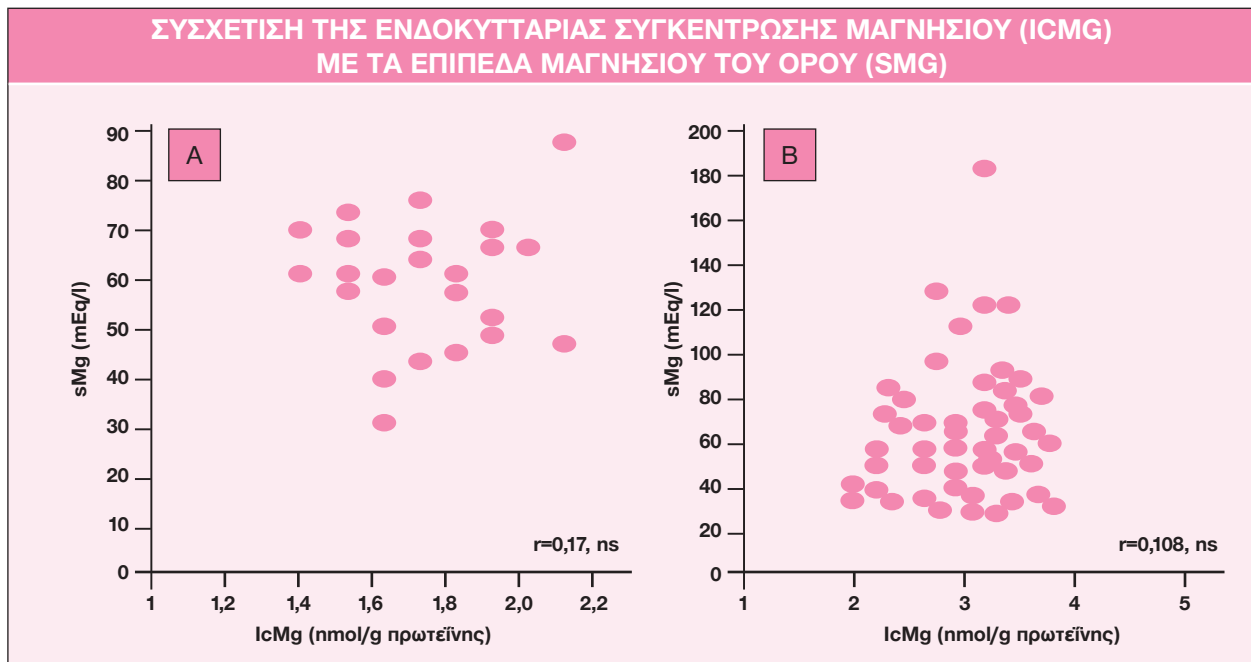
## Υποκλινική ανεπάρκεια Μαγνησίου

Την τελευταία εικοσαετία ανευρίσκονται πληθώρα βιβλιογραφικών αναφορών σχετικά με την ύπαρξη μιας εκτεταμένης υποκλινικής ανεπάρκειας μαγνησίου στον Δυτικό κόσμο, δηλαδή μιας ανεπάρκειας που αφορά ένα μεγάλο μέρος του γενικού πληθυσμού και η οποία δεν εκδηλώνεται ως κλινική υπομαγνησαιμία.

Η υποκλινική ανεπάρκεια μαγνησίου αποδίδεται κυρίως τόσο στις σύγχρονες διατροφικές συνήθειες, όσο και στην μειωμένη περιεκτικότητα των τροφίμων σε μαγνήσιο, όπως αυτή προκύπτει από τις σύγχρονες μεθόδους παραγωγής.

**Μαγνήσιο και σύγχρονες διατροφικές συνήθειες:** Υπολογίζεται ότι το 60% του γενικού πληθυσμού δεν πληροί τις διατροφικές συστάσεις πρόσληψης μαγνησίου, ενώ το 19% δεν λαμβάνει ούτε το ήμισυ της συνιστώμενης ποσότητας <sup>(1,2,50)</sup>. Αυτό οφείλεται στο ότι ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού δεν καταναλώνει σε επαρκείς ποσότητες τις τρεις πλουσιότερες σε μαγνήσιο τροφές (πράσινα φυλλώδη λαχανικά, ξηροί καρποί και δημητριακά ολικής αλέσεως) <sup>(51)</sup>.

Επιπροσθέτως διατροφικές πρακτικές, όπως η αυξημένη κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων (περιέχουν



Εικόνα 19.5: Συσχέτιση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Μαγνησίου (ICMg) με τα επίπεδα Μαγνησίου του ορού (sMg) σε υγιείς (A) και πάσχοντες (B) ενήλικες. Πηγή: Tzanakis et al, MagRes 2004.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ STATUS ΤΟΥ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ	
Μέθοδος	Σχόλιο
<b>Μαγνήσιο ορού</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μη ακριβής, καθώς μόνο το 0,3% του συνολικού μαγνησίου του οργανισμού ανευρίσκεται στον ορό</li> <li>Εύκολη</li> <li>Φθηνή</li> </ul>
<b>Μέτρηση Μαγνησίου ούρων 24ώρου</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Χρησιμεύει στη διαφορική διάγνωση της υπομαγνησαιμίας (αν οφείλεται σε μείωση της εντερικής απορρόφησης ή αύξηση της νεφρικής απέκκρισης του μαγνησίου)</li> </ul>
<b>Δοκιμασία φόρτισης μαγνησίου</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Αποτελεί την πλέον αξιόπιστη δοκιμασία αξιολόγησης του status μαγνησίου του οργανισμού και της διάγνωσης της υποκλινικής ανεπάρκειας μαγνησίου</li> <li>Αποτελεί μέθοδο έμμεσου καθορισμού: <ul style="list-style-type: none"> <li>- της εντερικής απορρόφησης και</li> <li>- του status του μαγνησίου στα οστά</li> </ul> </li> </ul>
<b>Συγκέντρωση Μαγνησίου στα RBC`s</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Αποτελεί πρώιμο δείκτη ανεπάρκειας μαγνησίου</li> </ul>
<b>Ισοτοπική ανάλυση Μαγνησίου</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Αποτελεί εξέταση που χρησιμοποιείται κυρίως ερευνητικά στον καθορισμό της εντερικής απορρόφησης του μαγνησίου</li> </ul>
<b>Ιονισμένο Μαγνήσιο</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Αποτελεί εργαστηριακό δείκτη, ο οποίος χρησιμοποιείται σε βαρέως πάσχοντες για τον καθορισμό του status του μαγνησίου</li> <li>Δεν επηρεάζεται από την υποαλβουμιναιμία</li> </ul>

Πίνακας 19.4: Εργαστηριακές μέθοδοι αξιολόγησης του status του Μαγνησίου. Πηγή: Alawi et al. Int. J. Endocrinol. 2018.

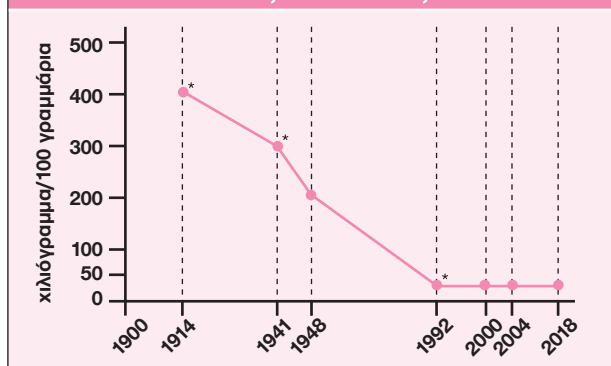
μικρή ποσότητα μαγνησίου), αναψυκτικών (περιέχουν υψηλή ποσότητα φωσφορικού οξέος που δεσμεύει το μαγνήσιο), αλκοόλ και καφεΐνης (αυξάνουν την νεφρική απέκκριση μαγνησίου) συνεισφέρουν στην διατροφική έλλειψη<sup>(56,57)</sup>.

Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό που συχνά διαλανθάνει της προσοχής όταν εξετάζουμε γενικότερα διατροφικές ανεπάρκειες μετάλλων, είναι ο ρόλος του πόσιμου νερού. Ειδικά όσον αφορά στο μαγνήσιο, το πόσιμο νερό συνεισφέρει περίπου στο 10% της ΣΗΠ<sup>(58)</sup>. Η αυξημένη πρόσληψη ωστόσο αποσκληρυμένου / απιονισμένου νερού βρύσης μπορεί να συμβάλει στην ανεπάρκεια του μαγνησίου λόγω του φιλτραρίσματος ή της συμπλοκοποίησης του μετάλλου<sup>(59)</sup>. Επιπροσθέτως, η φθορίωση του ύδατος συμβάλλει στην ανεπάρκεια μαγνησίου λόγω του σχηματισμού αδιάλυτων συμπλοκών και της μείωσης της απορρόφησης<sup>(60,61)</sup>.

**Μαγνήσιο και σύγχρονες μέθοδοι παρασκευής τροφής:** Η αυξανόμενη ζήτηση για τρόφιμα γεωργικής προελεύσεως οδήγησε σε μείωση της απαιτούμενης αγρανάπαυσης και σε εξάντληση του υπεδάφους σε μέταλλα, συμπεριλαμβανομένου του μαγνησίου.

Επιπροσθέτως, η αυξανόμενη χρήση λιπασμάτων με βάση τα φωσφορικά άλατα είχε ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό αδιάλυτων συμπλεγμάτων φωσφορικού και την περαιτέρω μείωση της περιεκτικότητας του υπεδά-

#### ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΓΕΩΡΓΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΣΕ ΜΑΓΝΗΣΙΟ, ΑΣΒΕΣΤΙΟ, ΣΙΔΗΡΟ



Εικόνα 19.6: Γραφική απεικόνιση της μείωσης της μέσης περιεκτικότητας μαγνησίου, ασβεστίου και σιδήρου σε γεωργικά προϊόντα. Η μέση περιεκτικότητα σε ασβέστιο, μαγνήσιο και σίδηρο στο λάχανο, το μαρούλι, τις ντομάτες και το σπανάκι μειώθηκε κατά 80-90% μεταξύ 1914 και 2018<sup>(51,53-55)</sup>.

\*Οι αστερισκοί υποδεικνύουν ότι οι αριθμοί δεν ήταν δυνατόν να επαληθευτούν ανεξάρτητα.

φους σε μαγνήσιο<sup>(52)</sup>.

Η μείωση της περιεκτικότητας του υπεδάφους σε μαγνήσιο μεταφέρεται στην παραγωγή, με αποτέλεσμα την μείωση της ποσότητας του μαγνησίου στα σύγχρονα γεωργικά προϊόντα (Εικόνα 19.6).

Λοιποί παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για την εκτεταμένη υποκλινική ανεπάρκεια μαγνησίου, είναι:

1. Η ευρεία χρήση των φαρμάκων που προκαλούν διαταραχή του μεταβολισμού του μαγνησίου όπως αναστολείς αντλίας πρωτονίων (μείωση της απορρόφησης μαγνησίου) και διουρητικών (αύξηση της νεφρικής απέκκρισης μαγνησίου) (**Πίνακας 19.5**).
2. Η αυξημένη επίπτωση ανεπάρκειας βιταμίνης D (μειώνεται η απορρόφηση του μαγνησίου).
3. Το κάπνισμα (μειώνει τα επίπεδα μαγνησίου στον οργανισμό).
4. Η γήρανση του πληθυσμού (η αύξηση της ηλικίας συνοδεύεται από μείωση της απορροφητικής ικανότητας του γαστρεντερικού βλεννογόνου και από αύξηση της νεφρικής απέκκρισης<sup>(52)</sup>).

Οι κατηγορίες του πληθυσμού που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης υποκλινικής ανεπάρκειας μαγνησίου είναι:

1. Οι πάσχοντες από νοσήματα που προκαλούν σύνδρομο δυσαπορρόφησης, όπως είναι η κοιλιοκάκη, η νόσος του Crohn ή άτομα που έχουν υποβληθεί σε εκτεταμένη εκτομή του ειλεού<sup>(205)</sup>.
2. Οι πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, καθώς η ωσμωτική διούρηση που προκαλείται λόγω της υπεργλυκαιμίας αυξάνει την νεφρική απέκκριση του μαγνησίου<sup>(205-207)</sup>.

3. Οι αλκοολικοί. Στους αλκοολικούς η ανεπάρκεια μαγνησίου μπορεί να προκύψει με πολλαπλούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, όπως<sup>(205,208)</sup>:

- η μειωμένη διατροφική πρόσληψη λόγω της κακής διατροφής,
- η μειωμένη εντερική απορρόφηση λόγω των συνυπαρχουσών παθολογιών από το γαστρεντερικό (π.χ. στεατόρροια λόγω της χρόνιας παγκρεατίτιδας)
- η αυξημένη νεφρική απέκκριση
- η συχνά συνυπάρχουσα ανεπάρκεια της βιταμίνης D
- η αλκοολική κετοξέωση
- ο δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός λόγω ηπατικής βλάβης

4. Οι ηλικιωμένοι λόγω μείωση της απορρόφησης και αύξηση της νεφρικής απέκκρισης μαγνησίου<sup>(52)</sup>

Δυστυχώς ενώ η ανεπάρκεια μαγνησίου αποτελεί μια σημαντική διατροφική ανεπάρκεια και παρά το γεγονός ότι έχει συσχετιστεί με πληθώρα νοσημάτων, η έλλειψη εύκολης και αξιόπιστης εργαστηριακής εξέτασης που να αξιολογεί το status του μαγνησίου σε συνδυασμό με την έλλειψη σαφούς κλινικής συμπτωματολογίας, οδηγεί στο να διαλανθάνει της προσοχής του κλινικού ιατρού.

#### ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΜΕΙΩΝΟΥΝ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΟΥ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ

- **H2 Αναστολείς**
- **Αναστολείς αντλίας πρωτονίων**
- **Αντιόξινα**
- **Αντιβιοτικά:** Αμοξικιλίνη, Αζιθρομυκίνη, Τετρακυκλίνη, Δοξικυκλίνη, Μινοκυκλίνη, Λεβοφλοξασίνη, Σιπροφλοξασίνη, Κεφαλεξίνη, Τριμεθοπρίμη και σουλφομεθοξαζόλη
- **Αντιισταμινικά:** Αστεμιζόλη, Τερφεναδίνη
- **Αντιίκα:** Λαμβουδίνη, Ζιδοβουδίνη
- **Αντιεπιληπτικά:** Φαινυτοΐνη, Φαινοβαρβιτάλη
- **Αντιυπερτασικά:** Υδραλαζίνη και συνδυασμός A-MEA με υδροχλωροθειαζίδη
- **Διουρητικά (Θειαζιδικά και της Αγκύλης)**
- **Καρδιακές γλυκοσίδες**
- **Διεγέρτες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ):** Μεθυλφαινιδάτη
- **Αντιυπερλιπιδαιμικά:** Χολεστυραμίνη και Κολεστιπόλη
- **Κορτικοειδή** (συμπεριλαμβανομένων των εισπνεόμενων)
- **Οιστρογόνα** (συμπεριλαμβανομένης της οιστρογονικής θεραπείας αποκατάστασης)
- **Αναστολείς Καλσινευρίνης**
- **Αναστολείς Αρωματάσης**
- **Ραλοξιφένη**
- **Παράγωγα πλατίνης**

Πίνακας 19.5: Φάρμακα που σχετίζονται με μείωση του Μαγνησίου.

Οι Workinger και συν. <sup>(209)</sup> σε μια πρόσφατη δημοσίευση πρότειναν κριτήρια, βάσει των οποίων ο κλινικός ιατρός μπορεί να καθορίζει τον κίνδυνο εμφάνισης υποκλινικής ανεπάρκειας μαγνησίου και να προτείνει συγκεκριμένες διατροφικές παρεμβάσεις (π.χ. μείωση κατανάλωσης επεξεργασμένων τροφών και αναψυκτικών, αύξηση κατανάλωσης ωμών λαχανικών, χορήγηση συμπληρωμάτων μαγνησίου) που να βελτιώνουν το status μαγνησίου του οργανισμού (**Πίνακας 19.6**).

Βάσει των κριτηρίων αυτών αυξημένο κίνδυνο υποκλινικής ανεπάρκειας μαγνησίου εμφανίζουν άτομα που πληρούν ένα μείζων και δυο ή περισσότερα ελάσσονα κριτήρια ή δυο μείζονα κριτήρια.

### Υπομαγνησαιμία

Η υπομαγνησαιμία (μαγνήσιο ορού <1,3mEq/L ή 0,65 mmol/L) αποτελεί μία από τις συνηθέστερες ηλεκτρολυτικές διαταραχές στους νοσηλευόμενους ασθενείς και, σχεδόν πάντα, οφείλεται σε αυξημένες νεφρικές ή και γαστρεντερικές απώλειες μαγνησίου.

### Αίτια υπομαγνησαιμίας

Τα συχνότερα αίτια υπομαγνησαιμίας στην κλινική πράξη είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, ο αλκοολισμός και η

λήψη συγκεκριμένων φαρμάκων (διουρητικά, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη, cisplatin, κυκλοσπορίνη) (**Πίνακας 19.7**). Στο 80% των πασχόντων από υπομαγνησαιμία ωστόσο συνυπάρχουν περισσότερα του ενός αίτια<sup>(62)</sup>.

### Κλινική εικόνα υπομαγνησαιμίας

Κλινικά η υπομαγνησαιμία εκδηλώνεται με συμπτωματολογία από το νευρομυϊκό και το καρδιαγγειακό σύστημα. Τα συνηθέστερα συμπτώματα περιλαμβάνουν: μυϊκή αδυναμία, σταξία, ίλιγγο, κατάθλιψη, σπασμούς, tetania, θετικά σημεία Trousseau & Chvostek, κολπικές και κοιλιακές αρρυθμίες (ιδιαίτερα σε ασθενείς υπό δακτυλίτιδα) και αλλοιώσεις από το ΗΚΓ ( διεύρυνση του QRS, παράταση του PR, αναστροφή του κύματος T & εμφάνιση κύματος U). Άλλα ευρήματα υπομαγνησαιμίας περιλαμβάνουν διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, αθηρωμάτωση, οστεοπόρωση και οστεομαλακία.

Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι οι περισσότερες κλινικές εκδηλώσεις της υπομαγνησαιμίας είναι μη ειδικές, ενώ συνήθως η συμπτωματική υπομαγνησαιμία συνοδεύεται από συνυπάρχουσες ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως υποκαλιαιμία και υπασβεστιαίμια. Η υπασβεστιαίμια, αποτελεί τη συχνότερη συνυπάρχουσα ηλεκτρολυτική διαταραχή της σοβαρής υπομαγνησαιμίας (<1 meq/L), και οφείλεται στη μείωση της έκκρισής της πα-

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ		
Κατηγορία	Παράγοντας Κινδύνου	Κριτήριο
Συνυπάρχουσα Νόσος	Σακχαρώδης διαβήτης, καρδιαγγειακή νόσος	Μείζων
	Οστεοπόρωση	Έλασσον
Διατροφή	Αυξημένη κατανάλωση σόδας, επεξεργασμένων τροφίμων	Μείζων
	Αυξημένη κατανάλωση καφέ, αλκοόλ και πρωτεϊνών	Έλασσον
Φαρμακευτική αγωγή	Διουρητικά, αντιόξινα	Μείζων
	Αντισυλληπτικά, αντιβιοτικά	Έλασσον
Ατομικό αναμνηστικό	Κράμπες κάτω άκρων	Μείζων
	Διαταραχές ύπνου, ινομαλγία, χρόνια κόπωση	Έλασσον
Μεταβολικό status	Μεταβολικό σύνδρομο	Μείζων

Πίνακας 19.6: Κριτήρια καθορισμού του κινδύνου εμφάνισης υποκλινικής ανεπάρκειας Μαγνησίου. Πηγή: Workinger και συν.

## ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΜΑΓΝΗΣΙΑΙΜΙΑΣ

**A) Μειωμένη διατροφική πρόσληψη Μαγνησίου**

- Σοβαρή υποθρεψία

**B) Μειωμένη απορρόφηση από τον γαστρεντερικό αυλό**

- Διάρροια
- Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
- Διάχυτη εντερική νόσος
- Εκτεταμένη εκτομή εντέρου
- Παρατεταμένη ρινογαστρική αναρρόφηση
- Εντερικά συρίγγια

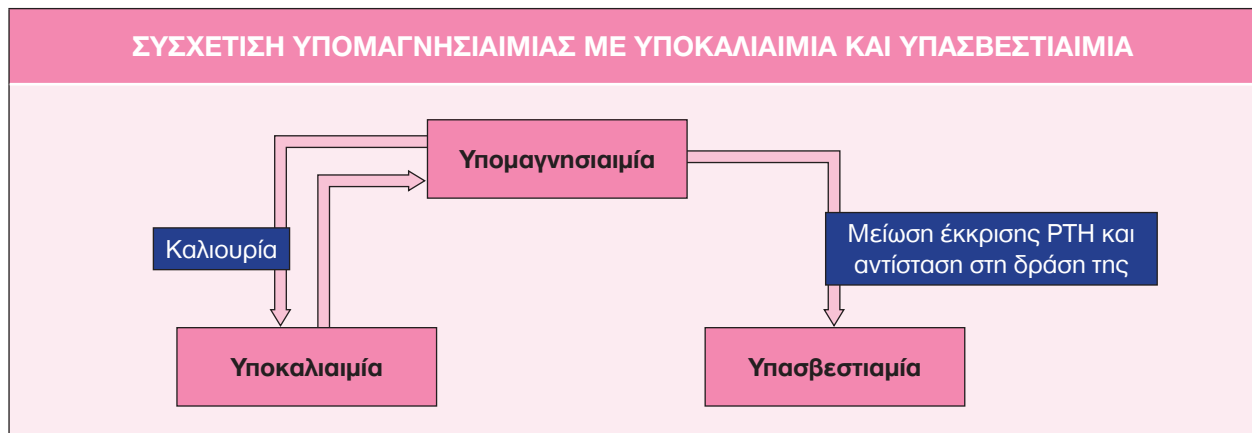
**Γ) Αυξημένη είσοδος Μαγνησίου στα κύτταρα**

- Χορήγηση ινσουλίνης
- Αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού
- Αναπνευστική αλκάλωση

**Δ) Αυξημένες νεφρικές απώλειες Μαγνησίου**

- Ωσμοτική διούρηση (διαβήτης, μαννιτόλη)
- Υπερασβεσταιμία
- Υποφωσφαταιμία
- Κατάχρηση αλκοόλ
- Έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου
- Φάρμακα:
  - Διουρητικά (θειαζιδικά & αγκύλης)
  - Αμινογλυκοσίδες,
  - Cisplatin,
  - Κυκλοσπορίνη
  - Cetuximab
  - Αμφοτερικίνη
  - Πενταμιδίνη
- Πρωτοπαθείς σωληνιακές διαταραχές:
  - Σύνδρομο Bartter & Gitelman
  - Πολυουρικό στάδιο οξείας σωληνιακής νέκρωσης
  - Μεταποφρακτική διούρηση

Πίνακας 19.7: Αίτια υπομαγνησισαιμίας.



Εικόνα 19.7: Συσχέτιση υπομαγνησaiμίας με υποκαλιαιμία και υπασβεστaiμία.

ραθορμόνης και στην αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της. Όσον αφορά στην υποκαλιαιμία συνήθως το αίτιο που προκαλεί και τις δυο ηλεκτρολυτικές διαταραχές είναι κοινό, ενώ η βαριά υπομαγνησaiμία προκαλεί υποκαλιαιμία μέσω καλιουρίας <sup>(62)</sup> (Εικόνα 19.7).

### Θεραπεία υπομαγνησaiμίας

Η θεραπεία της υπομαγνησaiμίας εξαρτάται από την βαρύτητα αυτής.

- Επί ήπιας υπομαγνησaiμίας η αποκατάσταση του μαγνησίου γίνεται με από του στόματος χορήγηση μαγνησίου.
- Επί βαριάς υπομαγνησaiμίας η αποκατάσταση του μαγνησίου γίνεται με ενδοφλέβια αποκατάσταση για 3-7 μέρες (10 mmol Mg<sup>+2</sup> σε 1 lt φυσιολογικού ορού σε 12ωρη έγχυση). Κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας αποκατάστασης πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα του Mg<sup>+2</sup> ορού, τα οποία δεν πρέπει να υπερβούν τα 2,5 meq/L (1,25 mmol/L). Κλινικά συνιστάται ο έλεγχος ανά τακτά χρονικά διαστήματα των τενόντιων αντανάκλαστικών, καθώς η μείωσή τους αποτελεί πρώιμη κλινική ένδειξη βαριάς υπερμαγνησaiμίας <sup>(62)</sup>.

## Μαγνήσιο στην κλινική πράξη

### Μαγνήσιο και ενδοκρινολογικά νοσήματα

#### Μεταβολικό σύνδρομο

Με τον όρο μεταβολικό σύνδρομο περιγράφεται η κλινική συνύπαρξη παθολογικών διαταραχών που μπορεί να οδηγήσει μακροπρόθεσμα στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδους διαβήτη, γι' αυτό και θεωρείται πλέον προστάδιο των παραπάνω κλινικών οντοτήτων <sup>(63)</sup>. Για την διάγνωση του συνδρόμου απαιτούνται τρία ή παραπάνω από τα παρακάτω κριτήρια (Κριτήρια

για την κλινική διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου NCEP-R, NHLBI, WHF, IAS, AHA 2005,2009):

1. Εναπόθεση κοιλιακού λίπους, με περίμετρο μέσης για τους άνδρες  $\geq 102$  cm και για τις γυναίκες  $\geq 88$  cm.
2. Αυξημένα τριγλυκερίδια ορού ( $\geq 150$  mg/dL) ή θεραπεία για υπερτριγλυκεριδαιμία.
3. Μειωμένη HDL (<40 mg/dL για άνδρες και <50 mg/dL για γυναίκες) ή αγωγή για την μειωμένη HDL.
4. Αρτηριακή πίεση  $\geq 130/85$  mm Hg ή φαρμακευτική αγωγή για υπέρταση.
5. Γλυκόζη νηστείας  $\geq 100$  mg/dL ή φαρμακευτική αγωγή για υπεργλυκαιμία.

Μετα-αναλύσεις συγχρονικών μελετών περιγράφουν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης μαγνησίου και του κινδύνου μεταβολικού συνδρόμου <sup>(64-66)</sup>. Στοιχεία από τημελέτη NHANES (2001-2010/9.148 ενήλικες - μέση ηλικία, 50 έτη) στις ΗΠΑ, δείχνουν μια μείωση του κινδύνου μεταβολικού συνδρόμου κατά 32% σε άτομα με υψηλότερη έναντι χαμηλότερης πρόσληψης μαγνησίου ( $\geq 355$  mg ημερησίως έναντι <197 mg ημερησίως) <sup>(67)</sup>. Επιπροσθέτως, πάσχοντες από μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα μαγνησίου ορού, εν συγκρίσει με υγιή άτομα, αν και το μαγνήσιο του ορού δεν αποτελεί αντιπροσωπευτικό δείκτη των αποθηκών μαγνησίου του οργανισμού <sup>(66,68)</sup>.

Ένας πιθανός μηχανισμός της προστατευτικής δράσης του μαγνησίου έναντι των μεταβολικών διαταραχών είναι η μείωση της φλεγμονώδους απόκρισης. Πιο συγκεκριμένα η συστηματική φλεγμονή, η οποία θεωρείται ότι συμβάλλει στην ανάπτυξη μεταβολικών διαταραχών, συσχετίστηκε αντιστρόφως τόσο με την διατροφική πρόσληψη μαγνησίου, όσο και με την πρόσληψη μαγνησίου σε μορφή συμπληρώματος <sup>(69,70)</sup>.

### Σακχαρώδης διαβήτης

Παθοφυσιολογικά η σχέση μεταξύ μαγνησίου και ινσουλίνης είναι εξαιρετικά σημαντική και αλληλοεξαρτώμενη.

**Ο ρόλος της ινσουλίνης στον μεταβολισμό του Μαγνησίου:** Η ινσουλίνη αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες καθορισμού της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης μαγνησίου <sup>(77-79)</sup>, καθώς αυξάνει τα ενδοκυττάρια επίπεδα του. Η δράση αυτή είναι ειδική, δόσο-εξαρτώμενη και ανεξάρτητη της κυτταρικής πρόσληψης γλυκόζης <sup>(80)</sup> και επάγεται μέσω της ενεργοποίησης του κυτταρικού υποδοχέα της ινσουλίνης <sup>(79)</sup>. Επιπροσθέτως, αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης προκαλούν μαγνησιουρία <sup>(81)</sup>.

**Ο ρόλος του Μαγνησίου στην δράση της ινσουλίνης:** Το μαγνήσιο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην ενεργοποίηση του υποδοχέα της ινσουλίνης, όσο και στον οξειδωτικό μεταβολισμό της γλυκόζης. Η ελάττωση των ενδοκυττάρια επιπέδων μαγνησίου, συνοδεύεται από μειωμένη ενεργοποίηση της τυροσινικής κινάσης στο επίπεδο του υποδοχέα της ινσουλίνης και αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου. Ως εκ τούτου μειώνεται η ευαισθησία του υποδοχέα της ινσουλίνης, εμφανίζεται ινσουλिनoαντοχή <sup>(82)</sup> και υπερινσουλιναιμία, η οποία με την σειρά της προκαλεί μαγνησιουρία επιδεινώνοντας περαιτέρω το status του μαγνησίου. Επιπροσθέτως, έχει αποδειχθεί ότι η υπομαγνησιαιμία προκαλεί και διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης από τα β κύτταρα του παγκρέατος <sup>(83)</sup>.

Σήμερα θεωρείται δεδομένο ότι η χαμηλή διατροφική πρόσληψη μαγνησίου προδιαθέτει στην ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου II <sup>(84-86)</sup>. Αντιθέτως, δίαιτα πλούσια σε μαγνήσιο αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα σημαντικά μειωμένου κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου II <sup>(87)</sup>. Σε παλαιότερες μελέτες φάνηκε ότι η από του στόματος χορήγηση μαγνησίου βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ινσουλινoεξαρτώμενους και μη ινσουλινoεξαρτώμενους διαβητικούς <sup>(88)</sup>. Σε μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση πάντως, το όφελος της, από του στόματος χορήγησης μαγνησίου σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, αφορούσε στην μείωση της γλυκόζης νηστείας και όχι στους υπόλοιπους δείκτες του γλυκαιμικού ελέγχου (HbA1c, ινσουλίνη νηστείας, ινσουλίνη μετά από φόρτιση με γλυκόζη) <sup>(89)</sup>. Το όφελος στους υπόλοιπους δείκτες του γλυκαιμικού ελέγχου φαίνεται ότι αφορά σε ασθενείς πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη με προϋπάρχουσα ανεπάρκεια μαγνησίου <sup>(90)</sup>.

### Οστεοπόρωση

Το 60% περίπου του συνόλου του μαγνησίου του οργανισμού αποθηκεύεται στα οστά. Από αυτό το 30%

ανευρίσκεται στην επιφάνεια των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη και είναι άμεσα ανταλλάξιμο, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό αποτελεί αναπόσπαστο δομικό τμήμα του οστίτη ιστού και η απελευθέρωσή του εξαρτάται από την οστική απορρόφηση <sup>(181)</sup>.

Το χαμηλό μαγνήσιο του ορού συσχετίζεται με χαμηλή οστική πυκνότητα σε προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πριν και μετά την εμμηνόπαυση <sup>(182-184)</sup> και η αυξημένη διατροφική πρόσληψη μαγνησίου σχετίζεται με υψηλότερη οστική πυκνότητα <sup>(185)</sup> και με μείωση οστεοπορωτικών καταγμάτων τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες <sup>(188)</sup>. Επιπροσθέτως η λήψη μαγνησίου υπό μορφή συμπληρώματος διατροφής, φαίνεται ότι βελτιώνει την οστική πυκνότητα σε οστεοπορωτικές γυναίκες <sup>(186,187)</sup>.

Η συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων μαγνησίου και της διαταραχής του φυσιολογικού οστικού μεταβολισμού μπορεί να εξηγηθεί με πολλαπλούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Πιο συγκεκριμένα τα χαμηλά επίπεδα μαγνησίου:

1. Διαταράσσουν τον φυσιολογικό σχηματισμό δοκιδωτού οστού με σχηματισμό μεγάλων αλλά εύθραυστων κρυστάλλων υδροξυαπατίτη <sup>(189)</sup>.
2. Διαταράσσουν την αιμάτωση των οστών <sup>(190)</sup> και αυξάνουν τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες <sup>(191)</sup>, οι οποίες επάγουν την οστική αναδιαμόρφωση (bone remodeling).
3. Μειώνουν τα επίπεδα της PTH, αυξάνουν την αντοχή των ιστών στην PTH και μειώνουν τα επίπεδα της βιταμίνης D <sup>(181)</sup>.

### Εξαρτώμενη από μαγνήσιο, ραχίτιδα ανθεκτική στη βιταμίνη D (Magnesium-dependent vitamin-D-resistant rickets)

Η ανεπάρκεια μαγνησίου μπορεί να προκαλέσει ραχίτιδα ανθεκτική στη βιταμίνη D (Magnesium-dependent vitamin D resistant rickets), καθώς το μαγνήσιο εμπλέκεται σε πολλά στάδια του μεταβολισμού της βιταμίνης D:

1. Δρα ως συμπαράγοντας για την σύνδεση της βιταμίνης D με την VDBP (vitamin D-binding protein).
2. Είναι απαραίτητο για τις δύο υδροξυλιώσεις της βιταμίνης D στο ήπαρ και στους νεφρούς.
3. Συμβάλλει στην σύνθεση της PTH.

Η διόρθωση της ανεπάρκειας μαγνησίου είναι η θεραπεία εκλογής στην αντιμετώπιση της εξαρτώμενης από μαγνήσιο, ανθεκτική στη βιταμίνη D, ραχίτιδας <sup>(192)</sup>.

## Μαγνήσιο και καρδιαγγειακό σύστημα

### Υπέρταση

Πειραματικά μοντέλα υπέρτασης σε επίμυες καθώς και μελέτες (παρατήρησης και επεμβατικές) στον άνθρωπο παρέχουν αρκετές ενδείξεις, ότι το μαγνήσιο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην τόσο στην πρόληψη, όσο και στην αντιμετώπιση της υπέρτασης.

Παθοφυσιολογικά η έλλειψη μαγνησίου αυξάνει την αγγειοσυσταλτική δράση των κατεχολαμινών και της αγγειοτενσίνης, ενώ προκαλεί και αγγειακή επασβέσωση οδηγώντας σε περαιτέρω αγγειόσπασμο <sup>(71)</sup>.

Αρκετές προοπτικές μελέτες κοορτής εξέτασαν τη συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης μαγνησίου με τον κίνδυνο αρτηριακής πίεσης. Το γεγονός όμως ότι το μαγνήσιο συνυπάρχει κατά κανόνα στα τρόφιμα με άλλα κατιόντα που εμπλέκονται στην γένεση της υπέρτασης, όπως το νάτριο και το ασβέστιο, καθιστούν δυσδιάκριτο τον ρόλο του εκάστοτε εξ αυτών στην παθοφυσιολογία της νόσου. Σε μια πρόσφατη (2017) μετα-ανάλυση <sup>(72)</sup>, στην οποία εξετάσθηκαν δεδομένα από μεγάλες μελέτες κοορτής (Health Professionals Follow-up Study (HPFS), Nurses' Health Study (NHS), Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study) και αφορούσαν αποκλειστικά στην διατροφική πρόσληψη μαγνησίου, η υψηλότερη διατροφική πρόσληψη συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου υπέρτασης κατά 8%.

Σε ότι αφορά στην κλινική αποτελεσματικότητα του μαγνησίου σε πάσχοντες από υπέρταση, σε μια μετα-ανάλυση του 2012, 22 τυχαίοποιημένων, placebo-controlled κλινικών μελετών, η από του στόματος χορήγηση μαγνησίου (μέση δόση 410 mg ημερησίως, εύρος από 120 έως 973 mg ημερησίως) για διάμεση περίοδο 11,3 μηνών, μείωσε σημαντικά την συστολική αρτηριακή πίεση κατά 2 έως 3 mm Hg και τη διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 3 έως 4 mm Hg <sup>(73)</sup>.

Η δόση του μαγνησίου που απαιτείται για την μείωση της αρτηριακής πίεσης σε πάσχοντες από υπέρταση εξαρτάται από το εάν οι ασθενείς λαμβάνουν ή όχι αντιυπερτασική αγωγή. Σε πάσχοντες από αρτηριακή υπέρταση που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή η απαιτούμενη δόση μαγνησίου είναι μικρότερη, εν συγκρίσει με υπερτασικούς που δεν λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή (243-486 mg Μαγνησίου έναντι >486 mg Μαγνησίου αντίστοιχα) <sup>(73,74)</sup>. Τα παραπάνω ευρήματα της αντιυπερτασικής δράσης του μαγνησίου επιβεβαιώνονται και σε νεώτερες μετα - αναλύσεις <sup>(75,76)</sup>.

### Αθηρωμάτωση και καρδιαγγειακή νόσος

Η συσχέτιση μεταξύ μαγνησίου και καρδιαγγειακών

νοσημάτων απασχόλησε την Επιστημονική κοινότητα εδώ και πολλά χρόνια. Αρχικά, ανευρέθη αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της ποσότητας μαγνησίου του πόσιμου νερού και της συνολικής καρδιαγγειακής θνησιμότητας <sup>(91,92)</sup>. Επίσης τόσο σε πάσχοντες, όσο και σε θανόντες από καρδιαγγειακά συμβάματα ανευρέθηκαν μειωμένα επίπεδα ενδοκυττάρου και εξωκυττάρου μαγνησίου και μειωμένα επίπεδα μαγνησίου στα μυοκαρδιακά κύτταρα αντίστοιχα <sup>(93,94)</sup>.

Οι πρώτες ενδείξεις συσχέτισης της υπομαγνησιαιμίας και της αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου ωστόσο, προέκυψαν σε πειράματα σε ποντίκια την δεκαετία του '80 <sup>(95,96)</sup>, στα οποία η έλλειψη μαγνησίου προκάλεσε ιστοπαθολογικά σημαντικές αγγειακές βλάβες, όπως πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος (λόγω υπερπλασίας των ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων), φλεγμονή του μέσου και έσω χιτώνα και ινιδιοειδή νέκρωση.

Τα ανωτέρω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν από τρεις μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες (NHANES I, NHANES II, ARIC) στις οποίες μεταξύ άλλων εξετάσθηκε ο ρόλος του μαγνησίου στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβμάτων. Στις μελέτες αυτές:

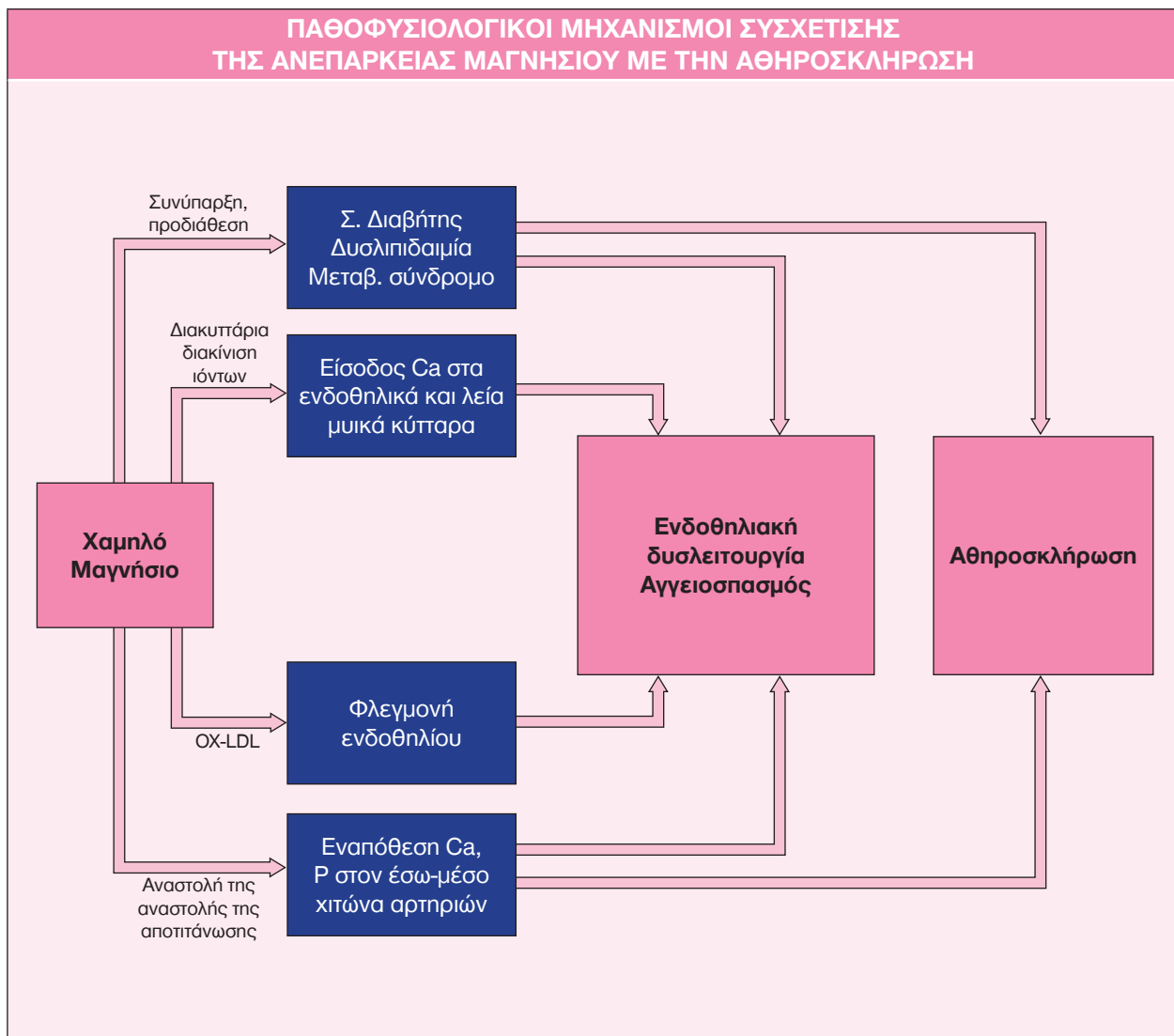
- Τα χαμηλά επίπεδα μαγνησίου του ορού σχετίστηκαν με αυξημένη επίπτωση στεφανιαίας νόσου και αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα (NHANES I Study). <sup>(97)</sup>
- Τα επίπεδα του μαγνησίου του ορού σχετίζονται αντίστροφα με τη θνησιμότητα από την στεφανιαία νόσο και τη θνησιμότητα ανεξαρτήτου αιτιολογίας (NHANES II Study). <sup>(98)</sup>
- Το χαμηλό μαγνήσιο του ορού αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα στεφανιαίας νόσου στις γυναίκες. Επίσης τόσο οι άνδρες, όσο και οι γυναίκες που ανέπτυξαν στεφανιαία νόσο είχαν χαμηλότερες μέσες τιμές μαγνησίου ορού, εν συγκρίσει με τους υγιείς (ARIC Study) <sup>(99)</sup>. Σε μια διασταυρούμενη μελέτη, μέρος της ARIC Study περιγράφηκε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του μαγνησίου του ορού και του πάχους των καρωτίδων <sup>(100)</sup>.

Εκτός της στεφανιαίας νόσου, η χαμηλή διατροφική πρόσληψη μαγνησίου και τα χαμηλά επίπεδα μαγνησίου του ορού, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο και θνησιμότητα από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) <sup>(101-103)</sup>. Αξίζει, πάντως να σημειωθεί ότι η συσχέτιση μεταξύ διατροφικής πρόσληψης μαγνησίου και ΑΕΕ, αφορά στα ισχαιμικά και όχι στα αιμορραγικά ΑΕΕ <sup>(165-167)</sup>.

Παθοφυσιολογικά η ένδεια μαγνησίου προάγει την έναρξη της αθηρωματογένεσης με πολλαπλούς μηχανισμούς, οι οποίοι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους (**Εικόνα 19.8**):



- 1. Αύξηση εισόδου ιόντων ασβεστίου στα ενδοθηλιακά και στα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος:** Μια από τις σημαντικότερες βιολογικές λειτουργίες του μαγνησίου είναι η ανασταλτική δράση επί της εισόδου ιόντων ασβεστίου στα κύτταρα. Επί ένδειας ασβεστίου προκαλείται ενδοκυττάρια συσσώρευση ασβεστίου που με την σειρά της προκαλεί αλλοιώσεις στη μορφολογία και λειτουργία του ενδοθηλίου.
- 2. Πρόκληση φλεγμονής ενδοθηλίου:** Το χαμηλό μαγνήσιο έχει συσχετιστεί με αύξηση των προφλεγμονωδών μεσολαβητών (IL-1,2,6,TNF-a), της ενδοθηλίνης, των αυξητικών παραγόντων και των VCAMs <sup>(104)</sup>. Επιπροσθέτως το χαμηλό μαγνήσιο δρα άμεσα και ως οξειδωτικός παράγοντας, συμβάλλοντας στην οξείδωση της LDL- χοληστερόλης <sup>(105)</sup>.
- 3. Μείωση της ανασταλτικής δράσης επί της αγγειακής επασβέστωσης:** Το μαγνήσιο αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους αναστολείς της αγγειακής επασβέστωσης <sup>(106)</sup>. Επί ένδειας μαγνησίου αυξάνεται η εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στους περιφερικούς ιστούς συμπεριλαμβανομένου του μέσου και έσω χιτώνα του αγγειακού τοιχώματος.
- 4. Αύξηση κινδύνου σακχαρώδους διαβήτη, μεταβολικού συνδρόμου και διαταραχών λιπιδίων:** Όπως προαναφέρθηκε υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ χαμηλών επιπέδων μαγνησίου και επίπτωσης εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου <sup>(63-70)</sup> και σακχαρώδους διαβήτη <sup>(79-90)</sup>, νοσημάτων που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σε ότι αφορά τη συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων μαγνησίου με τις διαταραχές των λιπιδίων, τα ευρήματα από πληθυσμιακές μελέτες είναι αντικρουόμενα <sup>(107,108)</sup>. Σε



Εικόνα 19.8: Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί συσχέτισης της ανεπάρκειας Μαγνησίου με την αθηροσκλήρωση.

ότι αφορά, στη χορήγηση μαγνησίου σε πάσχοντες από δυσλιπιδαιμίες, περιγράφηκε υπολιπιδαιμική δράση μόνο επί προϋπάρχουσας ένδειας μαγνησίου. Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η ένδεια μαγνησίου διαταράσσει τον μεταβολισμό των λιπιδίων δεν έχει καθοριστεί, αν και πιθανολογείται μείωση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και της LCAT (Lecithin-cholesterol-acetyltransferase) και αύξηση της δραστηριότητας της HMG-CoA <sup>(107)</sup>.

### Αρρυθμίες

Τα χαμηλά επίπεδα μαγνησίου έχουν συσχετισθεί με αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης καρδιακών αρρυθμιών, μέσω δύο παθοφυσιολογικών μηχανισμών:

1. Μέσω της μειωμένης ανασταλτικής δράσης έναντι του ασβεστίου στο ερεθισματοαγωγό σύστημα της καρδιάς.
2. Μέσω της διαταραχής της λειτουργίας της Na/K ATPάσης, που οδηγεί σε αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση ιόντων Νατρίου, μειωμένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση ιόντων Καλίου και πρόκληση ενός λιγότερο αρνητικού δυναμικού ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης του καρδιακού κυττάρου.

Και οι δύο μηχανισμοί προκαλούν ασταθή δυναμικά και διαταραχή της αγωγιμότητας, αυξάνοντας την πιθανότητα γένεσης αρρυθμίας <sup>(193)</sup>.

Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές που συνοδεύουν την υπομαγνησισαίμια εξαρτώνται από την βαρύτητα της έλλειψης του μαγνησίου. Ήπια υπομαγνησισαίμια προκαλεί φλεβοκομβική ταχυκαρδία, οξύαιχο T και τμηματική κατάσπαση του ST, ενώ η βαρύτερη υπομαγνησισαίμια προκαλεί διεύρυνση του QRS, παράταση του PR και κύμα U.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που αφορά τη συσχέτιση μαγνησίου και καρδιακών αρρυθμιών, τα χαμηλά επίπεδα μαγνησίου συσχετίστηκαν:

- με αύξηση της επίπτωσης κολπικής μαρμαρυγής στον γενικό πληθυσμό <sup>(194)</sup>,
- με αύξηση του κινδύνου κολπικής μαρμαρυγής μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις <sup>(195)</sup>,
- με αύξηση του κινδύνου έκτακτων κοιλιακών συστολών, κοιλιακής ταχυκαρδίας και πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (torsades des pointes) <sup>(193, 196-199)</sup>,
- και με αύξηση κινδύνου τοξικότητας από διγοξίνη, ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα διγοξίνης και καλίου ορού <sup>(200-202)</sup>.

### Προεκλαμψία - εκλαμψία

Η προεκλαμψία και η εκλαμψία αποτελούν διαταραχές που κατατάσσονται στην υπερτασική νόσο της κύησης. Ως προεκλαμψία ορίζεται η υπερτασική διαταραχή η οποία λαμβάνει χώρα αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της κύησης με πολυοργανική συμμετοχή. Η διάγνωση της τίθεται με την εμφάνιση υπέρτασης συνοδευόμενη από πρωτεϊνουρία >300 mg / 24h. Η εκλαμψία αποτελεί μορφή προεκλαμψίας με συνοδεία σπασμών.

Αν και έχουν περιγραφεί χαμηλότερες συγκεντρώσεις μαγνησίου στο αίμα και στο ΚΝΣ γυναικών με προεκλαμψία εν συγκρίσει με υγιείς εγκύους, δεν υπάρχουν δεδομένα ότι η ανεπάρκεια του μαγνησίου σχετίζεται με επιπλοκές της κύησης, συμπεριλαμβανομένης της προεκλαμψίας. Σε μια μετα-ανάλυση του 2014, δέκα τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών δε διαπιστώθηκε καμία επίδραση της από του στόματος χορήγησης άλατος μαγνησίου σε γυναίκες με φυσιολογική και υψηλού κινδύνου κύηση, στην τροποποίηση του κινδύνου εμφάνισης προεκλαμψίας, περιγεννητικής θνησιμότητας και λιποβαρών νεογνών <sup>(109)</sup>.

Σε ότι αφορά στην εκλαμψία, η ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου (υπό μορφή θειικού μαγνησίου-MgSO<sub>4</sub>) αποτελεί την θεραπεία εκλογής στην αντιμετώπιση των σπασμών <sup>(110)</sup>. Η δόση εφόδου είναι 4 gr και η χορήγηση γίνεται σε 5-10 λεπτά, ενώ η θεραπεία συνεχίζεται με ρυθμό έγχυσης 1 gr/ώρα για 24 ώρες, μετά από τον τελευταίο σπασμό. Επαναλαμβανόμενοι σπασμοί θα πρέπει να αντιμετωπισθούν με επιπλέον δόση εφόδου 2 gr ή με αύξηση του ρυθμού έγχυσης σε 1,5 gr ή 2,0 gr/ώρα. Η τοξικότητα από μαγνήσιο είναι πολύ σπάνια με αυτές τις θεραπευτικές δόσεις και για τον λόγο αυτό δεν απαιτείται η συνεχής μέτρηση των επιπέδων μαγνησίου. Επειδή η αποβολή του μαγνησίου γίνεται μέσω των νεφρών, η διούρηση θα πρέπει να παρακολουθείται συνέχεια και, εάν πέσει κάτω από 20 ml/ώρα, πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του. Όταν το μαγνήσιο στο αίμα φθάσει σε τοξικά επίπεδα, υπάρχει απώλεια των τενόντιων αντανακλαστικών και αναπνευστική καταστολή. Επί απώλειας των τενόντιων αντανακλαστικών διακόπτεται άμεσα η χορήγηση του μαγνησίου, ενώ επί αναπνευστικής καταστολής χορηγείται γλυκονικό ασβέστιο **(Πίνακας 19.8)**.

### Βρογχικό άσθμα

Η επίπτωση της υπομαγνησισαίμιας είναι μεγαλύτερη σε πάσχοντες από άσθμα εν συγκρίσει με υγιή άτομα <sup>(111)</sup>, χωρίς όμως να έχει καθοριστεί αν τα χαμηλά επίπεδα μαγνησίου σε πάσχοντες από άσθμα συμβάλλουν στην εμφάνιση της νόσου ή εάν αποτελούν παθοφυσιολογική απόρροια της νόσου.

### ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ ΣΕ ΠΑΣΧΟΥΣΕΣ ΑΠΟ ΕΚΛΑΜΨΙΑ

- Το  $MgSO_4$  αποτελεί την πρώτη επιλογή για την αντιμετώπιση των εκλαμπτικών σπασμών (LEBSt\*).
- Το μαγνήσιο επιβραδύνει τη νευρομυϊκή διεγερσιμότητα και μειώνει την ευερεθιστότητα του ΚΝΣ.
- Το μαγνήσιο δεν έχει καμιά σημαντική επίδραση στην αρτηριακή πίεση.
- Συγκριτικά με τις διαζεπάμη - φαιντοϊνη, η προφυλακτική χορήγηση  $MgSO_4$  υπερτερεί στην πρόληψη εκλαμπτικών σπασμών.
- Η χορήγηση  $MgSO_4$  εκτιμάται κλινικά με τακτική παρακολούθηση της διούρησης, των τενόντιων αντανάκλαστικών, του αναπνευστικού ρυθμού και του κορεσμού οξυγόνου της μητέρας.
- Αντένδειξη χορήγησης είναι η μασσθένεια Gravis.
- Η χορήγηση μαγνησίου θα πρέπει να γίνεται μόνο, όταν αποφασισθεί τοκετός.

(\*Μελέτη MAGPIE, Lancet 2002, 3591877-90)

### ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ ΣΕ ΠΑΣΧΟΥΣΕΣ ΑΠΟ ΕΚΛΑΜΨΙΑ

- **Δόση φόρτισης για ενεργό/πρόσφατο σπασμό:** 4-6 gr IV σε αντλία έγχυσης για >5-20 min (2 amp των 10 ml σε 100 ml D/W 5% ή Ringer)-1 amp  $MgSO_4$  25% = 2,5 g. Το IV διάλυμα μπορεί να είναι ισότονο σακχαρούχο ή NaCl ή άλλο διάλυμα που δεν περιέχει διπτανθρακικά, διότι γίνεται κατακρήμνιση του σχηματιζόμενου αδιάλυτου ανθρακικού Ca.
- **Συνεχιζόμενη έγχυση:** 1 g/h IV για 24 ώρες μετά τον τελευταίο σπασμό.
- **Επί επανεμφάνισης σπασμών:** bolus 2 gr IV >3-5 min ή αύξηση ρυθμού χορήγησης σε 1,5-2 g/h (επαναλαμβανόμενοι σπασμοί εμφανίζονται σε 10 έως 15% των εκλαμπτικών επιτόκων και συνήθως ανταποκρίνονται σε επαναλαμβανόμενη δόση  $MgSO_4$ ).
- Μέτρηση του επιπέδου  $MgSO_4$  ανά 4-6 ώρες μετά την έναρξη θεραπείας και προσπάθεια διατήρησης θεραπευτικού επιπέδου (4-8 mg/dl) προσαρμόζοντας τη ροή έγχυσης αναλόγως των μετρήσεων. Ωριαία μέτρηση επιπέδων πρέπει να γίνεται εάν υπάρχει ένδειξη νεφρικής ανεπάρκειας ή μειωμένης διούρησης (60 ml/h).
- Εάν εμφανιστεί σημαντική αναπνευστική διαταραχή (<12 αναπνοές/λεπτό) λόγω της τοξικής επίδρασης του  $MgSO_4$ , χορηγούνται ενδοφλεβίως 5-10 cc γλυκονικού ασβεστίου 10% IV. Μηχανική υποστήριξη αναπνοής απαιτείται σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής.
- Εάν το επίπεδο  $MgSO_4$  είναι >10 mg/dl, ή εάν το επιγονατιδικό αντανακλαστικό καταργείται, μείωση της δόσης σε 1 gr/h.
- Αύξηση της δόσης του  $MgSO_4$  στα 3 gr/h εάν η διούρηση είναι καλή και τα επίπεδά του έχουν πτωτική τάση ή εάν το επίπεδό του μαγνησίου είναι <4mg/dl.
- Εάν υπάρχει περίπτωση διακομιδής της επιτόκου σε πιο εξειδικευμένο κέντρο παροχής υπηρεσιών υγείας και δεν υπάρχει δυνατότητα IV έγχυσης κατά τη μεταφορά, τότε δίνουμε δόση φόρτισης 4 gr  $MgSO_4$  IV και ακολούθως IM χορήγηση 10 gr με βαθιά IM έγχυση μισής δόσης σε κάθε γλουτό.

Επίπεδα μαγνησίου	mg/dl
Φυσιολογικά	1,3-2,6
Θεραπευτικά	4-8
Απώλεια αντανακλαστικού επιγονατίδας	8-10
Υπνηλία	10-12
Αναπνευστική καταστολή	12-17
Παράλυση	15-17
Καρδιακή ανακοπή	30-352
<b>Αντίδοτο:</b> Γλυκονικό ασβέστιο 1 gr IV εντός 3-10 λεπτών	

Πίνακας 19.8: Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης Μαγνησίου σε πάσχουσες από εκλαμψία.

Η θεραπευτική χορήγηση μαγνησίου στο άσθμα, αποτέλεσε αντικείμενο ερευνών από τις αρχές του προηγούμενου αιώνα, καθώς η πρώτη περιγραφή της βροχοδιασταλτικής του δράσης έγινε το 1936 από τους Rossello και Pla <sup>(112)</sup>. Ο μηχανισμός δράσης του μαγνησίου αφορά στην πρόκληση χάλασης των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων <sup>(113)</sup> μέσω:

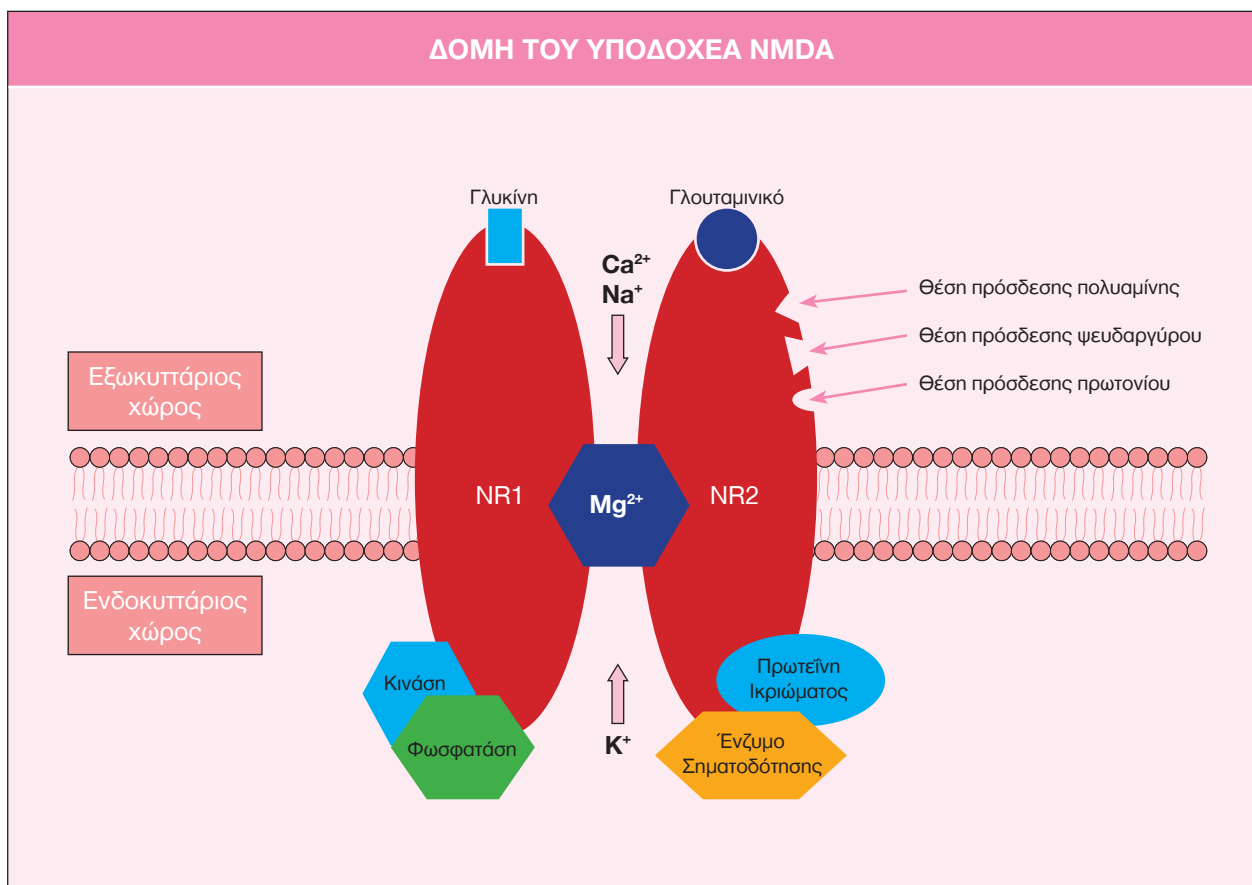
1. ενεργοποίησης της επαναπρόσληψης των ιόντων ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο <sup>(114)</sup>,
2. αναστολής της ροής ιόντων ασβεστίου προς τον ενδοκυττάριο χώρο <sup>(115)</sup>,
3. αναστολής της ασβεστοεξαρτώμενης απελευθέρωσης των ιόντων ασβεστίου <sup>(116)</sup>,
4. αναστολής έκκρισης ισταμίνης από τα βασεόφιλα μαστοκύτταρα <sup>(114)</sup>,
5. και αναστολής έκκρισης ακετυλοχολίνης από τις τελικές χολινεργικές απολήξεις <sup>(117)</sup>.

Οι διεξαχθείσες μελέτες σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα του μαγνησίου στο βρογχικό άσθμα πραγματοποιήθηκαν με ενδοφλέβια χορήγηση θεικού

μαγνησίου, με χορήγηση εισπνεόμενου μαγνησίου και με χορήγηση μαγνησίου από του στόματος. Η ενδοφλέβια χορήγηση αφορούσε ενήλικες και παιδιά με κρίση βρογχικού άσθματος, τα οποία δεν ανταποκρίνονταν στην κλασική αγωγή.

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έξι τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών σε 325 παιδιά με κρίση άσθματος που λάμβαναν αγωγή με  $\beta_2$ -αδρενεργικού διεγέρτη βραχείας δράσης και συστηματικά κορτικοειδή, η προσθήκη ενδοφλέβιας αγωγής με θεικού μαγνήσιο βελτίωσε τους δείκτες της αναπνευστικής λειτουργίας και μείωσε τον κίνδυνο εισαγωγής στο νοσοκομείο κατά 30% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου <sup>(118)</sup>. Σε μια άλλη μετα-ανάλυση τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών που αφορούσαν ενήλικες με παροξυσμό άσθματος, η προσθήκη ενδοφλέβιας χορήγησης 1,2 έως 2 gr θεικού μαγνησίου για διάστημα 15 έως 30 λεπτών, επί αποτυχίας της κλασικής αγωγής (οξυγόνο,  $\beta_2$ -αδρενεργικού διεγέρτη βραχείας δράσης) μειώνουν τον κίνδυνο εισαγωγής στο νοσοκομείο και βελτιώνουν τη λειτουργία των πνευμόνων <sup>(119)</sup>.

Εν αντιθέσει με την ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου, τόσο η εισπνεόμενη χορήγηση <sup>(120)</sup>, όσο και η από του



Εικόνα 19.9: Δομή του υποδοχέα NMDA.

στόματος χορήγηση μαγνησίου <sup>(121-123)</sup>, δε φαίνεται ότι έχουν θέση στην θεραπεία του άσθματος.

## Μαγνήσιο και νευρολογικές παθήσεις

Πέραν της φυσιολογικής μετάδοσης της νευρικής ώσης και της φυσιολογικής νευρομυϊκής δραστηριότητας, μια από τις σημαντικότερες λειτουργίες του μαγνησίου στο νευρικό σύστημα, είναι ο ρόλος που διαδραματίζει στην φυσιολογική λειτουργία του υποδοχέα NMDA (N-methyl-d-aspartate receptor).

Ο υποδοχέας NMDA είναι ένας από τους ιονοτροπικούς υποδοχείς του διεγερτικού νευροδιαβιβαστή γλουταμινικό οξύ στο κεντρικό νευρικό σύστημα και ένας από τους πιο μελετημένους υποδοχείς νευροδιαβιβαστών γενικώς. Ο δίαυλος του NMDA υποδοχέα είναι διαπερατός στα ιόντα νατρίου και καλίου καθώς και υπό προϋποθέσεις στα ιόντα ασβεστίου. Συνεπώς, ενεργοποίησή του οδηγεί σε μεικτό ρεύμα κατιόντων που είναι εκπολωτικό, άρα διεγερτικό. Ο υποδοχέας NMDA εμπλέκεται σε ένα σύνολο κυτταρικών διεργασιών, ενώ ο πιο χαρακτηριστικός του ρόλος συνίσταται στη θεμελιώδη συμβολή του σε διεργασίες συναπτικής πλαστικότητας και συνακόλουθα διεργασίες μάθησης και μνήμης.

Παρουσιάζει ορισμένες μοναδικές βιοφυσικές ιδιότητες, οι οποίες ουσιαστικά αφορούν τη διάνοιξη του διαύλου του. Συγκεκριμένα, για τη διάνοιξη του διαύλου του υποδοχέα NMDA απαιτούνται δύο συνθήκες: πρώτον, η ενεργοποίηση του υποδοχέα από το γλουταμινικό, το οποίο απελευθερώνεται από την προσυναπτική απόληξη, και δεύτερον, επαρκής μεμβρανική εκπόλωση, ώστε να απομακρυνθούν τα ιόντα μαγνησίου από τον δίαυλο <sup>(123)</sup> **(Εικόνα 19.9)**.

Ως εκ τούτου, η ανεπάρκεια μαγνησίου, μπορεί να προκαλέσει θεωρητικά αυξημένη ενεργοποίηση του υποδοχέα (τοξικότητα διέγερσης - excitotoxicity) και μέσω αυτής οξειδωτικό στρες και νευρωνικό θάνατο <sup>(124)</sup>. Η διαταραχή της φυσιολογικής γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης έχει εμπλακεί σε πολλές νευρολογικές και ψυχιατρικές παθήσεις <sup>(125)</sup>, όπως είναι η ημικρανία, ο χρόνιος πόνος, η επιληψία, η νόσος του Alzheimer, η νόσος του Πάρκινσον, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και στην κατάθλιψη και το άγχος που αποτελούν συχνές συνοσηρότητες των παθήσεων αυτών.

In vitro μελέτες <sup>(126)</sup> και μελέτες σε ζωικά μοντέλα <sup>(127)</sup> έχουν αποδείξει τον προστατευτικό ρόλο του μαγνησίου επί των νευρώνων, καθιστώντας την χρήση του ως πιθανά αποτελεσματική στην πρόληψη και την θεραπεία των ανωτέρω νοσημάτων.

Στην συνέχεια της ενότητας περιγράφονται τα νευρολογικά νοσήματα, στα οποία υπάρχει επάρκεια βιβλιογραφικών αναφορών σχετικά με τον ρόλο του μαγνησίου.

φικών αναφορών σχετικά με τον ρόλο του μαγνησίου.

## Ημικρανία

Πάσχοντες από ημικρανία εμφανίζουν υψηλή επίπτωση έλλειψης μαγνησίου, ενώ χαμηλά επίπεδα μαγνησίου έχουν περιγραφεί στην σίελο, τον όρο και το ENY πασχόντων από ημικρανία <sup>(128-131)</sup>. Η ανεπάρκεια του μαγνησίου θεωρείται ότι σχετίζεται με παράγοντες που συμβάλλουν παθοφυσιολογικά στην εμφάνιση της νόσου, όπως είναι η αγγειόσπασμος και η ενεργοποίηση του NMDA υποδοχέα <sup>(124)</sup>. Παρά το γεγονός αυτό, έχει διεξαχθεί σχετικά μικρός αριθμός κλινικών μελετών σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης μαγνησίου στην πρόληψη και την βαρύτητα της ημικρανίας.

Στην πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση (Chiu et al., 2016) στην οποία εξετάστηκαν έντεκα τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που αφορούσαν στην μελέτη της κλινικής αποτελεσματικότητας της ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου σε οξεία ημικρανία <sup>(132-140)</sup> και δέκα μελέτες που αφορούσαν στην μελέτη της από του στόματος χορήγησης στοματικού στην πρόληψη των κρίσεων <sup>(141-148)</sup>:

1. Η ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική μείωση της βαρύτητας των συμπτωμάτων σε 15-45 λεπτά (OR = 0,23), 120 λεπτά (OR = 0,20), και 24 ώρες (OR = 0,27) μετά τη χορήγηση.
2. Η από του στόματος χορήγηση μαγνησίου είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική μείωση της συχνότητας (OR = 0,20) και της βαρύτητας (OR = 0,27) των κρίσεων.

Στην επικαιροποιημένη έκδοση των κατευθυντήριων οδηγιών, η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας και η Αμερικανική Εταιρεία Κεφαλαλγίας κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με από του στόματος χορήγηση μαγνησίου είναι «πιθανώς αποτελεσματική» για την πρόληψη της ημικρανίας (Grade C evidence) <sup>(149)</sup>. Επειδή η δόση μαγνησίου που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της ημικρανίας υπερβαίνει την ανώτερη ημερήσια ανεκτή, η θεραπεία πρέπει να γίνεται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού.

## Κατάθλιψη

Η χρήση του μαγνησίου στην θεραπεία της κατάθλιψης χρονολογείται από το 1921 <sup>(150)</sup>, καθώς σχετίζεται παθοφυσιολογικά με τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην εμφάνιση της νόσου. Πιο συγκεκριμένα το μαγνήσιο:

1. Απαιτείται ως συνένζυμο για την μετατροπή της τρυπτοφάνης σε σεροτονίνη.

2. Αποτελεί φυσικό ανταγωνιστή του NMDA υποδοχέα.
3. Εμπλέκεται στη φυσιολογική λειτουργία του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων <sup>(151,152)</sup>.

Οι πάσχοντες από κατάθλιψη εμφανίζουν συχνά χαμηλά επίπεδα μαγνησίου πλάσματος και ENY <sup>(153)</sup>, ενώ και σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έντεκα μελετών περιγράφηκε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης μαγνησίου και του κινδύνου εμφάνισης της νόσου <sup>(154)</sup>. Στην συγκεκριμένη μετα-ανάλυση η μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου, περιγράφηκε σε ημερήσια διατροφική πρόσληψη 320 mg μαγνησίου. Τα επίπεδα μαγνησίου του πλάσματος έχουν συσχετιστεί επίσης, με την βαρύτητα της νόσου <sup>(155,156)</sup> και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας <sup>(157)</sup>.

Ωστόσο παρά την ύπαρξη παθοφυσιολογικού υποστρώματος και επιδημιολογικών δεδομένων, ο αριθμός των κλινικών μελετών που έχει διεξαχθεί είναι μικρός και τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής χορήγησης μαγνησίου σε πάσχοντες από κατάθλιψη είναι αντικρουόμενα <sup>(158)</sup>.

### Αϋπνία και σύνδρομο ανήσυχων ποδιών

Ο επιπολασμός της αϋπνίας σε όλες τις ηλικιακές ομάδες κυμαίνεται μεταξύ 10% και 48%, με το μεγαλύτερο ποσοστό να αφορά στους ηλικιωμένους. Η αϋπνία σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, προκαλεί διαταραχές μνήμης, αυξημένο χρόνο αντίδρασης, διαταραχές της ποιότητας ζωής, χρόνια στρες και κατάθλιψη. Οι επιπτώσεις της αϋπνίας είναι σημαντικότερες στους ηλικιωμένους καθώς αυξάνει τον κίνδυνο πτώσης, γνωστικών διαταραχών και την συνολική θνησιμότητα (από 1,3 - 3 φορές υψηλότερη θνησιμότητα εν συγκρίσει με άτομα της ίδιας ηλικίας που δεν παρουσιάζουν διαταραχές του ύπνου) <sup>(162-164)</sup>. Το μαγνήσιο αποτελεί φυσικό ανταγωνιστή του NMDA και αγωνιστή του GABA υποδοχέα, συμμετέχοντας στην πρόκληση του ύπνου <sup>(159)</sup> και η συμπληρωματική χορήγηση 500 mg σε ηλικιωμένους έχει συσχετιστεί με <sup>(160)</sup>:

- σημαντική βελτίωση του δείκτη βαρύτητας της αϋπνίας (Insomnia Severity Index - ISI)
- σημαντική μείωση του χρόνου έλευσης του ύπνου
- σημαντική βελτίωση της αποτελεσματικότητας του ύπνου (Sleep Efficiency: ο ποσοστό του χρόνου του ύπνου που μένει ο εξεταζόμενος κοιμισμένος)
- σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της ρενίνης και της μελατονίνης του ορού

- σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της κορτιζόλης του ορού

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (Restless legs syndrome - RLS) αποτελεί νευρολογικό νόσημα χαρακτηριζόμενο από αίσθημα δυσφορίας και ακατανίκητη και ασυναίσθητη υπερκινητικότητα των ποδιών (περιοδικές κινήσεις άκρων - PLMS), η οποία επιδεινώνεται τις απογευματινές ή βραδινές ώρες. Κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης, βελτιώνεται με τις κινήσεις των προσβληθέντων ποδιών και διαταράσσει σημαντικά τον ύπνο. Σε μια παλαιότερη μικρού μεγέθους ανοιχτή κλινική μελέτη στην οποία έγινε πολυσωματογραφική μελέτη ύπνου, η χορήγηση μαγνησίου (δόση: 12,4 mmol προ της βραδινής κατάκλισης για 4-6 εβδομάδες) σε πάσχοντες από RLS, συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση των περιοδικών κινήσεων των άκρων κατά τη διάρκεια του ύπνου (7 PLMS/ώρα έναντι 17 PLMS/ώρα) και βελτίωση της αποτελεσματικότητας του ύπνου από 75% σε 85% <sup>(161)</sup>.

### Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, τόσο τα ισχαιμικά, όσο και τα αιμορραγικά χαρακτηρίζονται από 2 κοινά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά: την αγγειακή δυσλειτουργία (αγγειακή ισχαιμία και αγγειακή ρήξη αντίστοιχα) και την υποξία που προκαλεί τοξικότητα διέγερσης (excitotoxicity), οξειδωτικό στρες και νευρωνικό θάνατο. Ο διπλός ρόλος του μαγνησίου στην φυσιολογική αγγειακή λειτουργία και στην προστασία από την επαγόμενη από τους NMDA υποδοχείς excitotoxicity, το έθεσαν στο επίκεντρο σημαντικής έρευνας σχετικά με τον ρόλο που διαδραματίζει στην πρόληψη και αντιμετώπιση των ΑΕΕ.

Η πλειοψηφία των διεξαχθεισών κλινικών μελετών και μετα-αναλύσεων που εξέτασαν την προληπτική δράση του μαγνησίου περιγράφουν την αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης και του κινδύνου ΑΕΕ. Η συσχέτιση αυτή, αφορά στα ισχαιμικά <sup>(165,166)</sup> και όχι στα αιμορραγικά ΑΕΕ <sup>(165-167)</sup>. Τα ευρήματα από την συσχέτιση των επιπέδων του μαγνησίου του ορού και του κινδύνου ΑΕΕ είναι αντικρουόμενα <sup>(101-103,168-171)</sup>. Αντιθέτως είναι περισσότερο ξεκάθαρα στην πρόγνωση της νόσου, καθώς τα χαμηλά επίπεδα μαγνησίου την στιγμή της εισαγωγής στο νοσοκομείο σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση τόσο στα ισχαιμικά, όσο και στα αιμορραγικά ΑΕΕ <sup>(172-174)</sup>. Θεραπευτικά η ενδοφλέβια χορήγηση θειικού μαγνησίου σε πάσχοντες από ΑΕΕ (ισχαιμικό και αιμορραγικό), έχει νευροπροστατευτικές ιδιότητες <sup>(175,176)</sup>, βελτιώνοντας τους δείκτες σε διάφορες νευρολογικές κλίμακες <sup>(177,178)</sup>, μειώνοντας τη συνολική παραμονή στο νοσοκομείο <sup>(178,179)</sup> και τη συνολική συχνότητα ανάρρωσης <sup>(178,180)</sup>.

## Ινομυαλγία

Η ινομυαλγία αποτελεί μια σχετικά νέα νοσολογική οντότητα. Η αναγνώριση της ινομυαλγίας ως ξεχωριστή νοσολογική οντότητα έγινε το 1987 από τους οργανισμούς AMA (American Medical Association), NIH (National Institute of Health) και WHO (World Health Organization). Αν και μέχρι πρόσφατα η ινομυαλγία εθεωρείτο ρευματοπάθεια, λόγω της επικράτησης της συμπτωματολογίας από το μυοσκελετικό σύστημα, τελευταία κατατάσσεται στις νευρολογικές παθήσεις.

Κλινικά εκδηλώνεται με χρόνια διάχυτο άλγος (**Χρόνιο άλγος** = άλγος διάρκειας άνω των 3 μηνών / **Διάχυτο άλγος** = άλγος που εντοπίζεται και στα δύο ημιμόρια του σώματος, πάνω και κάτω από τη μέση, συμπεριλαμβανομένης της σπονδυλικής στήλης, συνήθως στους παρασπονδυλικούς μύες, τους μύες της ωμοπλάτης και του αυχένα), δυσκαμψία, κόπωση, διακοπτόμενο και μη αναζωογονητικό ύπνο, γνωσιακές διαταραχές, πολλαπλά ανεξήγητα σωματικά συμπτώματα, άγχος ή/και κατάθλιψη και λειτουργική επίδραση στις καθημερινές δραστηριότητες. Η ινομυαλγία παρουσιάζεται συχνότερα σε νέες ή μέσης ηλικίας γυναίκες αν και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, συμπεριλαμβανομένης της παιδικής ή εφηβικής (νεανική ινομυαλγία-Juvenile fibromyalgia).

Η εξέταση του ρόλου του μαγνησίου στην πρόληψη και θεραπεία της ινομυαλγίας, στηρίχθηκε στις βιολογικές του δράσεις επί των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην εμφάνιση των 2 βασικών συμπτωμάτων της νόσου: του χρόνιου άλγους και της κόπωσης.

- 1. Ρόλος Μαγνησίου επί του χρόνιου άλγους.** Όπως συμβαίνει και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις χρόνιου άλγους, η νευροδιαβίβαση γίνεται μέσω της δράσης του γλουταμικού επί του NMDA υποδοχέα <sup>(210)</sup>. Ως εκ τούτου το μαγνήσιο πιθανόν διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο μέσω της ρύθμισης της γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης.
- 2. Ρόλος Μαγνησίου επί της χρόνιας κόπωσης.** Η διαταραχή στην σύνθεση του ATP, απόρροια της ανεπαρκούς κυτταρικής παροχής οξυγόνου, μαγνησίου και ανόργανου φωσφόρου, έχει προταθεί ως ένας από τους κυρίους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της νόσου, καθώς συμβάλλει στην μείωση της παραγωγής κυτταρικής ενεργείας και στην κόπωση. Το μαγνήσιο αποτελεί ένα από τα βασικότερα στοιχεία που συμμετέχουν στην σύνθεση του ATP, καθώς συμμετέχει τόσο στην αερόβια, όσο και στην αναερόβια γλυκόλυση. Εκτός αυτού, διατηρώντας χαμηλά τα επίπεδα κυτοσολικού ασβεστίου, ασκεί ρυθμιστικό ρόλο επί της παραγωγής του ATP.

Σε ότι αφορά το status του μαγνησίου, οι πάσχοντες

από ινομυαλγία έχουν χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στα ερυθρά αιμοσφαίρια <sup>(211-214)</sup> και ενδομυϊκά <sup>(215)</sup>. Η συσχέτιση ινομυαλγίας και μαγνησίου του ορού δείχνει αντικρουόμενα αποτελέσματα: Σε ορισμένες μελέτες οι πάσχοντες από ινομυαλγία εμφανίζουν φυσιολογικά επίπεδα μαγνησίου ορού <sup>(211-213,216)</sup>, ενώ σε άλλες τα επίπεδα μαγνησίου του ορού ήταν σημαντικά χαμηλότερα εν συγκρίσει με την ομάδα ελέγχου <sup>(217-219)</sup>.

Ο θεραπευτικός ρόλος του μαγνησίου στην ινομυαλγία εξετάστηκε σε μια σχετικά πρόσφατη διπλή τυφλή ελεγχόμενη κλινική μελέτη <sup>(219)</sup> στην οποία χορηγήθηκαν για 8 εβδομάδες 300 mg κιτρικού μαγνησίου και 10 mg αμιτριπτυλίνης, ως μονοθεραπεία και ως συνδυασμός, σε 60 γυναίκες πάσχουσες από ινομυαλγία. Πιο συγκεκριμένα οι συμμετάσχουσες χωρίστηκαν σε 3 ομάδες των 20 ατόμων, από τις οποίες η πρώτη έλαβε αμιτριπτυλίνη, η δεύτερη 300 mg κιτρικού μαγνησίου και η τρίτη συνδυασμό και των 2. Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκε μια ομάδα 20 υγιών γυναικών ίδιας ηλικίας. Τα επίπεδα μαγνησίου του ορού και των ερυθρών αιμοσφαιρίων ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα της ινομυαλγίας, εν συγκρίσει με την ομάδα ελέγχου, και η βαρύτητα της συμπτωματολογίας ήταν ανάλογη της βαρύτητας της έλλειψης. Η ομάδα λήψης του μαγνησίου εμφάνισε μείωση της βαρύτητας της συμπτωματολογίας και του αριθμού των σημείων πίεσης, ενώ η ομάδα λήψης του συνδυασμού εμφάνισε βελτίωση του συνόλου των συμπτωμάτων (κόπωση, διαταραχές ύπνου, ευερεθιστότητα) και των δεικτών (Tender point index, Dolorimetry score, FIQ, MCGILL, Beck depression και Beck anxiety) που ελέγχθηκαν. Σε μια άλλη πιο πρόσφατη μελέτη η διαδερμική χορήγηση διαλύματος κλωριούχου μαγνησίου για οκτώ εβδομάδες βελτίωσε σημαντικά τα scores στο ερωτηματολόγιο Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised (FIQR) <sup>(220)</sup>.

## Μαγνήσιο, μυϊκό σύστημα και άσκηση

### Βελτίωση αθλητικής απόδοσης

Το μαγνήσιο εμπλέκεται σε πολλαπλούς μηχανισμούς που αφορούν στην εκγύμναση, καθώς:

1. Συμμετέχει στην μυϊκή σύσπαση και χάλαση <sup>(221)</sup>.
2. Συμμετέχει στην παραγωγή ενέργειας καθώς διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό της γλυκόζης <sup>(222-224)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο των μονοπατιών μεταβολισμού της γλυκόζης, συμμετέχει στην ρύθμιση της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και αποτελεί συνένζυμο σημαντικών ενζύμων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της γλυκόζης (όπως π.χ. η κινάση της κρεατίνης, η πυρουβική δεϋδρογενάση κ.α.). Η γλυκόζη αποτελεί την κύρια πηγή ενέργειας κατά την διάρκεια της εκγύμνασης και οι απαιτούμενες πο-

σότητες της αυξάνονται. Ειδικά ο εγκέφαλος απαιτεί γλυκόζη ως την κύρια πηγή ενέργειας κατά τη διάρκεια της άσκησης για τον συντονισμό όλων των λειτουργικών κινήσεων και τη διαχείριση των φυσιολογικών διακυμάνσεων <sup>(226)</sup>. Κατά την διάρκεια της εκγύμνασης προκαλείται αυξημένη ροή μαγνησίου από τον εγκέφαλο στο πλάσμα. Με βάση το γεγονός ότι το μαγνήσιο παίζει καθοριστικό ρόλο στον μεταβολισμό της γλυκόζης στον εγκέφαλο, αλλά και γενικότερα στην ρύθμιση της νευρωνικής δραστηριότητας, αθλητές με μειωμένα επίπεδα μαγνησίου μπορούν να εμφανίσουν μείωση της αθλητικής απόδοσης.

3. Μειώνει τις απαιτήσεις των μυϊκών κυττάρων σε οξυγόνο <sup>(225)</sup>.

Οι διεξαχθείσες μελέτες που αφορούν στην εξέταση της αποτελεσματικότητας χορήγησης μαγνησίου στη βελτίωση της αθλητικής απόδοσης, έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, κάτι που πιθανόν οφείλεται στην χρήση διαφορετικής μορφής αλάτων μαγνησίου, στη χρήση διαφορετικής δόσης μαγνησίου ανά μελέτη, στην εξέταση διαφορετικών μορφών εκγύμνασης (π.χ. η έντονη εκγύμναση βραχείας διάρκειας αυξάνει παροδικά τα επίπεδα μαγνησίου του πλάσματος, εν αντιθέσει με την μακράς διάρκειας εκγύμναση (μαραθώνιος) στην οποία τα επίπεδα μαγνησίου του πλάσματος πέφτουν) και σε λανθασμένη μεθοδολογία.

Αρκετές μελέτες πάντως δείχνουν ότι η ανεπάρκεια μαγνησίου επηρεάζει την αθλητική απόδοση και ότι η συμπληρωματική χορήγηση μαγνησίου μπορεί να βελτιώσει τους δείκτες της αθλητικής απόδοσης <sup>(223,227-229)</sup> τόσο σε αερόβια, όσο και σε ανασπαστική εκγύμναση, με τα αποτελέσματα να είναι περισσότερο σημαντικά σε αθλητές με προϋπάρχουσα ανεπάρκεια μαγνησίου <sup>(230,231)</sup>.

### Μυϊκές κράμπες

Οι κράμπες ορίζονται για ακούσιες, αιφνίδιες και έντονες συσπάσεις ενός ή περισσοτέρων γραμμωτών μυών, που έχει ως αποτέλεσμα σκληρή διόγκωση, έντονο άλγος και αδυναμία λειτουργίας των πασχόντων μυών. Οι κράμπες διαρκούν από λίγα δευτερόλεπτα έως και 15 λεπτά και συνήθως είναι υποτροπιάζουσες καθώς επανεμφανίζονται αρκετές φορές μετά το πρώτο επεισόδιο.

Τυχάνει ευρείας αποδοχής η άποψη ότι το μαγνήσιο μπορεί να χορηγηθεί προληπτικά σε πάσχοντες από κράμπες, μειώνοντας τη συχνότητα και τη βαρύτητα αυτών. Η αντίληψη αυτή βασίστηκε τόσο στον ρόλο που διαδραματίζει το μαγνήσιο στην φυσιολογική μυϊκή σύσπαση και χάλαση, όσο και στο γεγονός ότι οι πάσχοντες από βαριά υπομαγνησαιμία εμφανίζουν συχνά μυϊκές κράμπες και μυϊκό άλγος. Επιπροσθέτως, άτομα

με ιστορικό μυϊκών κραμπών εμφανίζουν συχνά χαμηλά επίπεδα μαγνησίου <sup>(232-234)</sup>.

Παρά τα παραπάνω δεδομένα όμως και σε αντίθεση με την ευρεία αποδοχή της ευεργετικής επίδρασης του μαγνησίου στην πρόληψη και στην μείωση της βαρύτητας των μυϊκών κραμπών, σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση η χορήγηση μαγνησίου (σε οποιαδήποτε μορφή) σε πάσχοντες από μυϊκές κράμπες δεν συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης <sup>(235)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Μαγνησίου

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η υπερβολική πρόσληψη μαγνησίου μέσω της διατροφής δεν έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Αντιθέτως η χορήγηση συμπληρωμάτων μαγνησίου μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό (ναυτία και διάρροια). Η διάρροια αποτελεί την συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια και προκαλείται από την ποσότητα του μαγνησίου που δεν απορροφάται από τον εντερικό βλεννογόνο. Το μαγνήσιο που παραμένει στον εντερικό αυλό δρα ωσμωτικά, προσεγγίζοντας μόρια ύδατος και αυξάνοντας τον όγκο των κοπράνων. Ως εκ τούτου, η συχνότητα εμφάνισης της διάρροιας ποικίλει αναλόγως της χρησιμοποιούμενης μορφής χημικής μορφής μαγνησίου, κάτι που εξηγείται από την διαφορετική απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα των επιμέρους μορφών. Συχνότερη (12%) είναι εμφάνιση διάρροιας κατόπιν λήψης σκευασμάτων οξειδίου του μαγνησίου, καθώς το οξείδιο του μαγνησίου έχει χαμηλή απορρόφηση από τον εντερικό βλεννογόνο <sup>(203)</sup>. Η διάρροια που προκαλείται από την από του στόματος λήψη μαγνησίου είναι ευκόλως αναστρέψιμη σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία εντός 1-2 ημερών μετά την διακοπή λήψης του.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο μηχανισμός της ωσμωτικής δράσης του μαγνησίου στον εντερικό αυλό βρίσκεται εφαρμογή σε υπακτικά που περιέχουν μαγνήσιο (π.χ. γάλα Μαγνησίας, το οποίο περιέχει υδροξείδιο του μαγνησίου).

### Τοξικότητα (Υπερμαγνησαιμία)

Η υπερμαγνησαιμία αποτελεί εξαιρετικά σπάνια ηλεκτρολυτική διαταραχή καθώς υπό φυσιολογικές συνθήκες, το ισοζύγιο μαγνησίου ρυθμίζεται από τους νεφρούς και το έντερο. Σε περίσσεια πρόσληψης μαγνησίου (από διατροφικές πηγές ή μέσω συμπληρωμάτων), το έντερο μειώνει την απορρόφησή, ενώ συγχρόνως οι νεφροί αυξάνουν την απέκκρισή του. Ως εκ τούτου η υπερμαγνησαιμία προκαλείται:



- είτε σε χορήγηση υπερβολικών ενδοφλέβιων δόσεων (π.χ. επί αντιμετώπισης της εκλαμψίας)
- είτε σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία που λαμβάνουν υψηλές από του στόματος δόσεις μαγνησίου (π.χ. σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και ειλεό που λαμβάνουν υπακτικά τα οποία περιέχουν μαγνήσιο).

Η ήπια αύξηση των επιπέδων μαγνησίου του πλάσματος είναι ασυμπτωματική. Όταν η συγκέντρωση του μαγνησίου του πλάσματος υπερβεί τα 4 mEq/dl (2 mmol/L), προκαλείται μείωση των αντανακλαστικών και υπόταση, ενώ, όταν τα επίπεδα υπερβούν τα 10 mEq/dl (5 mmol/L), εμφανίζεται κολποκοιλιακός αποκλεισμός και παράλυση.

Τα ευρήματα από το ΗΚΓ είναι η παράταση του QT ή ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός. Η περαιτέρω αύξηση των επιπέδων (10 mEq/dl (5 mmol/L) μπορεί να προκαλέσει ανακοπή.

Για την αντιμετώπιση της νευρομυϊκής συμπτωματολογίας της υπερμαγνησισαιμίας χορηγούνται 1-2 gr γλυκονικού ασβεστίου ενδοφλεβίως, με ταυτόχρονη χορήγηση φυσιολογικού ορού και διουρητικών της αγκύλης, ώστε να αυξηθεί η νεφρική απέκκρισή του. Σε βαριές και ανθιστάμενες περιπτώσεις μπορεί να είναι αναγκαία η αιμοκάθαρση.

### Αντενδείξεις

Η χορήγηση μαγνησίου αντενδείκνυται σε πάσχοντες από υπερμαγνησισαιμία.

### Προφυλάξεις

Άτομα με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης <30 mL /min) πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα μαγνησίου, μόνο υπό ιατρική παρακολούθηση, λόγω του κινδύνου πρόκλησης υπερμαγνησισαιμίας.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Το μαγνήσιο χορηγείται άφοβα τόσο στην κύηση, όσο και στην γαλουχία. Το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης (UL) μαγνησίου, σύμφωνα με την EFSA, τόσο στην κύηση, όσο και στην γαλουχία είναι 250 mg ημερησίως. Το όριο αυτό αφορά σε άλατα μαγνησίου (π.χ. χλωριούχο, θειικό, ασπαρτικό άλας) και συστατικών όπως το οξείδιο του μαγνησίου (MgO) των συμπληρωμάτων διατροφής, του νερού και των εμπλουτισμένων τροφίμων και δεν αφορά στην ποσότητα μαγνησίου που ανευρίσκεται φυσιολογικά στα τρόφιμα (δείτε: Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης).

### Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

Τα ημερήσια επίπεδα Ανώτατου Επιπέδου Ανεκτής Πρόσληψης του μαγνησίου όπως αυτά έχουν καθοριστεί από την EFSA (204) αφορούν αποκλειστικά σε άλατα μαγνησίου (π.χ. χλωριούχο, θειικό, ασπαρτικό άλας) και συστατικών όπως το οξείδιο του μαγνησίου (MgO) των συμπληρωμάτων διατροφής, του νερού και των εμπλουτισμένων τροφίμων και δεν αφορούν στην ποσότητα μαγνησίου που ανευρίσκεται φυσιολογικά στα τρόφιμα (Πίνακας 19.9).

Ο καθορισμός των επιπέδων αυτών έγινε λαμβάνοντας ως LOAEL το επίπεδο των 300-365 mg στοιχειακού μαγνησίου, το οποίο έχει περιγραφεί ότι προκαλεί ήπια διάρροια σε ένα μικρό αριθμό ατόμων. Ως NOAEL ελήφθη το όριο των 250 mg στοιχειακού μαγνησίου, καθώς στο επίπεδο αυτό δεν έχει περιγραφεί καμία ανεπιθύμητη ενέργεια. Το όριο των 250 mg υιοθετήθηκε ως ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης για άτομα άνω των τεσσάρων ετών και των δύο φύλων, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων και θηλαζουσών γυναικών.

Τα ημερήσια επίπεδα Ανώτατου Επιπέδου Ανεκτής Πρόσληψης στις ΗΠΑ, όπως έχουν καθοριστεί από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB), είναι υψηλότερα των αντίστοιχων της EFSA. Επιπροσθέτως, το FNB έχει προβεί στον καθορισμό επιπέδων και για τις ηλικίες 1-4 ετών<sup>(38)</sup> (Πίνακας 19.10).

### Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις του μαγνησίου με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον πίνακα 19.11.

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ* ΣΤΟΝ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ		
Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως
EFSA (European Food Safety Authority)	0-1 έτους**	-
	1-3 έτη**	-
	4-6 έτη	250
	7-10 έτη	250
	11-14 έτη	250
	14-17 έτη	250
	>18 ετών	250
	Κύση	250
	Γαλουχία	250

\* Αφορά σε άλατα μαγνησίου (π.χ. κλωριούχο, θειικό, ασπαρτικό άλας) και συστατικών όπως το οξείδιο του μαγνησίου (MgO) των συμπληρωμάτων διατροφής, του νερού και των εμπλουτισμένων τροφίμων. Οι αναγραφόμενες ποσότητες αφορούν σε mg στοιχειακού μαγνησίου.

\*\* Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τον καθορισμό UL σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες

Πίνακας 19.9: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Μαγνησίου σύμφωνα με την EFSA.

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ ΣΤΟΝ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ		
Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως
FNB (Food and Nutrition Board)	0-1 έτους	-
	1-3 ετών	65
	4-8 ετών	110
	9-13ετών	350
	14-18 ετών	350
	>19ετών	350
	Κύση	350
	Γαλουχία	350

Πίνακας 19.10: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Μαγνησίου σύμφωνα με το FNB.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ	
Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις	
<b>H<sub>2</sub> Αναστολείς</b>	Μείωση των επιπέδων του μαγνησίου στον οργανισμό.
<b>Αναστολείς αντλίας πρωτονίων</b>	
<b>Αντιόξινα</b>	
<b>Αντιβιοτικά:</b> Αμοξικιλίνη, Αζιθρομυκίνη, Τετρακυκλίνη, Δοξυκυκλίνη, Μινοκυκλίνη, Λεβοφλοξασίνη, Σιπροφλοξασίνη, Κεφαλεξίνη, Τριμεθοπρίμη και Σουλφομεθοξαζόλη	
<b>Αντισταμινικά:</b> Αστεμιζόλη, Τερφεναδίνη	
<b>Αντιϊικά:</b> Λαμβουδίνη, Ζιδοβουδίνη	
<b>Αντιεπιληπτικά:</b> Φαινυτοΐνη, Φαινοβαρβιτάλη	
<b>Αντιυπερτασικά:</b> Υδραλαζίνη και συνδυασμός Α-ΜΕΑ με υδροχλωροθειαζίδη	
<b>Διουρητικά</b> (Θειαζιδικά και της Αγκύλης)	
<b>Καρδιακές γλυκοσίδες</b>	
<b>Διεγέρτες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ):</b> Μεθυλφαινιδάτη	
<b>Αντιυπερλιπιδαιμικά:</b> Χολεστυραμίνη και Κολεστιπόλη	
<b>Κορτικοειδή</b> (συμπεριλαμβανομένων των εισπνεόμενων)	
<b>Οιστρογόνα</b> (συμπεριλαμβανομένης της οιστρογονικής θεραπείας αποκατάστασης)	
<b>Αναστολείς Καλσινευρίνης</b>	
<b>Αναστολείς Αρωματάσης</b>	
<b>Ραλοξιφένη</b>	
<b>Παράγωγα πλατίνας</b>	
<b>Διφωσφονικά</b>	Πιθανή μείωση της απορρόφησης των διφωσφονικών.
Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα	
<b>Βιταμίνη D</b>	Αύξηση της απορρόφησης του μαγνησίου.
<b>Βόριο</b>	Πιθανή μείωση της απορρόφησης των μετάλλων.
<b>Σίδηρος</b>	
<b>Μαγγάνιο</b>	
<b>Δύσπεπτοι Ολιγοσακχαρίτες (φρουκτοολιγοσακχαρίτες, ινουλίνη)</b>	Πιθανή αύξηση της απορρόφησης του μαγνησίου.
<b>Καφεΐνη</b>	Αύξηση της νεφρικής απέκκρισης του μαγνησίου.
<b>Αλκοόλ</b>	
<b>Οξαλικό οξύ (σπανάκι, γλυκοπατάτες, φασόλια)</b>	Μείωση της απορρόφησης του μαγνησίου.
<b>Φυτικό οξύ</b>	
<b>Αλγινικό Νάτριο</b>	
<b>Εξαφωσφορική Ινοσιτόλη</b>	

Πίνακας 19.11: Αλληλεπιδράσεις Μαγνησίου.

## Βιβλιογραφία

- Fulgoni V.L., Keast D.R., Bailey R.L., Dwyer J. Foods, Fortificants, and Supplements: Where Do Americans Get Their Nutrients? *J. Nutr.* 2011;141:1847–1854.
- Costello R.B., Elin R.J., Rosanoff A., Wallace T.C., Guerrero-Romero F., Hruby A., Lutsey P.L., Nielsen F.H., Rodriguez-Moran M., Song Y., et al. Perspective: The Case for an Evidence-Based Reference Interval for Serum Magnesium: The Time Has Come 12345. *Adv. Nutr.* 2016;7:977–993.
- Rosenstein D.L., Ryschon T.W., Niemela J.E., Elin R.J., Balaban R.S., Rubinow D.R. Skeletal muscle intracellular ionized magnesium measured by <sup>31</sup>P-NMR spectroscopy across the menstrual cycle. *J. Am. Coll. Nutr.* 1995;14:486–490.
- McCarthy J.T., Kumar R. Atlas of Diseases of the Kidney: Divalent Cation: Magnesium. Current Medicine; Philadelphia, PA, USA: 1999.
- Hardwick L.L., Jones M.R., Brautbar N., Lee D.B. Site and mechanism of intestinal magnesium absorption. *Miner. Electrolyte Metab.* 1990;16:174–180
- Behar J. Magnesium absorption by the rat ileum and colon. *Am. J. Physiol. Leg. Content.* 1974;227:334–340.
- Kiela P.R., Ghishan F.K. Molecular Mechanisms of Intestinal Transport of Calcium, Phosphate, and Magnesium. In: Said H.M., editor. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 6th ed. Academic Press; Cambridge, MA, USA: 2018. pp. 1405–1449. Chapter 59
- Kayne L.H., Lee D.B. Intestinal magnesium absorption. *Miner. Electrolyte Metab.* 1993;19:210–217.
- Graham L.A., Caesar J.J., Buegen A.S.V. Gastrointestinal absorption and excretion of Mg<sup>28</sup> in man. *Metabolism.* 1960;9:646–659.
- Fine K.D., Santa Ana C.A., Porter J.L., Fordtran J.S. Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *J. Clin. Investig.* 1991;88:396–402.
- Krause G., Winkler L., Mueller S.L., Haseloff R.F., Piontek J., Blasig I.E. Structure and function of claudins. *Biochim. Biophys. Acta BBA Biomembr.* 2008;1778:631–645. doi: 10.1016/j.bbame.2007.10.018.
- Wolf F.I., Cittadini A. Chemistry and biochemistry of magnesium. *Mol. Asp. Med.* 2003;24:3–9.
- Maguire M.E., Cowan J.A. Magnesium chemistry and biochemistry. *Bioinorg. Chem.* 2002;15:203–210.
- Tommaso D.D., Leeuw N.H. de Structure and dynamics of the hydrated magnesium ion and of the solvated magnesium carbonates: Insights from first principles simulations. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2010;12:894–901.
- Ryazanova L.V., Rondon L.J., Zierler S., Hu Z., Galli J., Yamaguchi T.P., Mazur A., Fleig A., Ryazanov A.G. TRPM7 is essential for Mg(2+) homeostasis in mammals. *Nat. Commun.* 2010;1:109.
- Ryazanova L.V., Dorovkov M.V., Ansari A., Ryazanov A.G. Characterization of the protein kinase activity of TRPM7/ChaK1, a protein kinase fused to the transient receptor potential ion channel. *J. Biol. Chem.* 2004;279:3708–3716.
- Alexandre M.D., Jeanson B.G., Renegar R.H., Tatum R., Chen Y.H. The first extracellular domain of claudin-7 affects paracellular Cl<sup>-</sup> permeability. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007;357:87–91.
- Fujita H., Sugimoto K., Inatomi S., Maeda T., Osanai M., Uchiyama Y., Yamamoto Y., Wada T., Kojima T., Yokozaki H., et al. Tight Junction Proteins Claudin-2 and -12 Are Critical for Vitamin D-dependent Ca<sup>2+</sup> Absorption between Enterocytes. *Mol. Biol. Cell.* 2008;19:1912–1921.
- Jahnen-Dechent W., Ketteler M. Magnesium basics. *Clin. Kidney J.* 2012;5:13–14. doi: 10.1093/ndtplus/sfr163.
- Swaminathan R. Magnesium Metabolism and its Disorders. *Clin. Biochem. Rev.* 2003;24:47–66.
- Vormann J. Magnesium: Nutrition and metabolism. *Mol. Asp. Med.* 2003;24:27–37
- Graham L.A., Caesar J.J., Buegen A.S.V. Gastrointestinal absorption and excretion of Mg<sup>28</sup> in man. *Metabolism.* 1960;9:646–659.
- Brannan P.G., Vergne-Marini P., Pak C.Y., Hull A.R., Fordtran J.S. Magnesium absorption in the human small intestine. Results in normal subjects, patients with chronic renal disease, and patients with absorptive hypercalciuria. *J. Clin. Investig.* 1976;57:1412–1418.
- Heijnen A.M., Brink E.J., Lemmens A.G., Beynen A.C. Ileal pH and apparent absorption of magnesium in rats fed on diets containing either lactose or lactulose. *Br. J. Nutr.* 1993;70:747–756.
- Coudray C., Rambeau M., Feillet-Coudray C., Gueux E., Tressol J.C., Mazur A., Rayssiguier Y. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach. *Magnes. Res.* 2005;18:215–223.
- van der Heijden A., van den Berg G.J., Lemmens A.G., Beynen A.C. Dietary fructose v. glucose in rats raises urinary excretion, true absorption and ileal solubility of magnesium but decreases magnesium retention. *Br. J. Nutr.* 1994;72:567–577.
- Sabatier M., Arnaud M.J., Kastemayer P., Rytz A., Barclay D.V. Meal effect on magnesium bioavailability from mineral water in healthy women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002;75:65–71.
- Behall K.M., Scholfield D.J., Lee K., Powell A.S., Moser P.B. Mineral balance in adult men: Effect of four refined fibers. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987;46:307–314.
- Drews L.M., Kies C., Fox H.M. Effect of dietary fiber on copper, zinc, and magnesium utilization by adolescent boys. *Am. J. Clin. Nutr.* 1979;32:1893–1897.
- Coudray C., Bellanger J., Castiglia-Delavaud C., Révész C., Vermorel M., Rayssiguier Y. Effect of soluble or partly soluble dietary fibres supplementation on absorption and balance of calcium, magnesium, iron and zinc in healthy young men. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1997;51:375–380.
- Guerrero-Romero F., Rodríguez-Morán M. Relationship between serum magnesium levels and C-reactive protein concentration, in non-diabetic, non-hypertensive obese subjects. *Int. J. Obes.* 2002;26:469–474.
- Vetter T., Lohse M.J. Magnesium and the parathyroid. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002;11:403–410.
- de Rouffignac C., Quamme G. Renal magnesium handling and its hormonal control. *Physiol. Rev.* 1994;74:305–322.
- Dørup I. Magnesium and potassium deficiency. Its diagnosis, occurrence and treatment in diuretic therapy and its consequences for growth, protein synthesis and growth factors. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 1994;618:1–55.
- Swaminathan R. Magnesium Metabolism and its Disorders. *Clin. Biochem. Rev.* 2003;24:47–66.
- Woudenberg-Vrenken TE, Bindels RJ and Hoenderop JG, 2009. The role of transient receptor potential channels in kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 5, 441-449.
- Nielsen FH and Lukaski HC, 2006. Update on the relationship between magnesium and exercise. *Magnesium Research*, 19, 180-189.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Magnesium. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride.

- Washington, D.C.: National Academy Press; 1997:190-249.
39. Rude RK, Shils ME. Magnesium. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:223-247.
  40. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C, Garcia-Perez J. Clinical implications of disordered magnesium homeostasis in chronic renal failure and dialysis. *Semin Dial*. 2009;22(1):37-44.
  41. Schwartz R, Walker G, Linz MD, MacKellar I. Metabolic responses of adolescent boys to two levels of dietary magnesium and protein. I. Magnesium and nitrogen retention. *Am J Clin Nutr*. 1973;26(5):510-518.
  42. Bohn T. Dietary Factors Influencing Magnesium Absorption in Humans. *Curr. Nutr. Food Sci*. 2008;4:53-72.
  43. Philipp Schuchardt J., Hahn A. Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium—An Update. *Curr. Nutr. Food Sci*. 2017;13:260-278.
  44. Schwartz R., Walker G., Linz M.D., MacKellar I. Metabolic responses of adolescent boys to two levels of dietary magnesium and protein. I. Magnesium and nitrogen retention. *Am. J. Clin. Nutr*. 1973;26:510-518.
  45. Gibson, RS. *Principles of Nutritional Assessment*, 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, 2005.
  46. Rude RK. Magnesium. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, Mass: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:159-75.
  47. Volpe SL. Magnesium. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Ames, Iowa; John Wiley & Sons, 2012:459-74.
  48. Lindberg JS, et al. Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J Am Coll Nutr* (1990).
  49. Walker AF, et al. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnes Res* (2003).
  50. King D.E., Mainous A.G., Geesey M.E., Woolson R.F. Dietary magnesium and C-reactive protein levels. *J. Am. Coll. Nutr*. 2005;24:166-171.
  51. USDA, Agricultural Research Service USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 28. (accessed on 1 June 2018).
  52. Musso CG Magnesium metabolism in health and disease. *Int Urol Nephrol* 2009;41:357-62.
  53. Beeson K.C. The Mineral Composition of Crops with Particular Reference to the Soils in Which They Were Grown: A Review and Compilation. U.S. Department of Agriculture; Washington, DC, USA: 1941.
  54. Firman B. Ash and Mineral Cation Content of Vegetables. *Soil Sci. Soc. Am. Proc*. 1948;13:380-384.
  55. Lindlahr H. *Nature Cure*. Volume I The Nature Cure Publishing Co.; Chicago, IL, USA: 1914. (Philosophy and Practice Based on the Unity of Disease and Cure; The Nature Cure Series.
  56. Rylander R., Mégevand Y., Lasserre B., Amstutz W., Granbom S. Moderate alcohol consumption and urinary excretion of magnesium and calcium. *Scand. J. Clin. Lab. Investig*. 2001;61:401-405.
  57. Kynast-Gales S.A., Massey L.K. Effect of caffeine on circadian excretion of urinary calcium and magnesium. *J. Am. Coll. Nutr*. 1994;13:467-472.
  58. Marx A., Neutra R.R. Magnesium in drinking water and ischemic heart disease. *Epidemiol. Rev*. 1997;19:258-272.
  59. Rosborg I., Kozisek F., Ferrante M. *Drinking Water Minerals and Mineral Balance*. Springer; Cham, Switzerland: 2015. Health Effects of Demineralization Drinking Water; pp. 119-123.
  60. Barker L.K., Duchon K.K., Lesaja S., Robison V.A., Presson S.M. Adjusted Fluoride Concentrations and Control Ranges in 34 States: 2006-2010 and 2015. *J. Am. Water Works Assoc*. 2017;109:E331.
  61. Machoy-Mokrzynska A. Fluoride-Magnesium Interaction. *J. Int. Soc. Fluoride Res*. 1995;28:175-177.
  62. Liamis et al. Hypomagnesemia in a department of internal medicine. *Magnes Res*. 2012.
  63. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-2752.
  64. Dibaba DT, Xun P, Fly AD, Yokota K, He K. Dietary magnesium intake and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2014;31(11):1301-1309.
  65. Ju SY, Choi WS, Ock SM, Kim CM, Kim DH. Dietary magnesium intake and metabolic syndrome in the adult population: dose-response meta-analysis and meta-regression. *Nutrients*. 2014;6(12):6005-6019.
  66. Sarrafzadegan N, Khosravi-Boroujeni H, Lofizadeh M, Pourmogaddas A, Salehi-Abargouei A. Magnesium status and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2016;32(4):409-417.
  67. Moore-Schiltz L, Albert JM, Singer ME, Swain J, Nock NL. Dietary intake of calcium and magnesium and the metabolic syndrome in the National Health and Nutrition Examination (NHANES) 2001-2010 data. *Br J Nutr*. 2015;114(6):924-935.
  68. La SA, Lee JY, Kim DH, Song EL, Park JH, Ju SY. Low magnesium levels in adults with metabolic syndrome: a meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2016;170(1):33-42.
  69. Song Y, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1438-1444.
  70. Dibaba DT, Xun P, He K. Dietary magnesium intake is inversely associated with serum C-reactive protein levels: meta-analysis and systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(4):510-516.
  71. Touyz RM. Magnesium and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 141-144.
  72. Han H, Fang X, Wei X, et al. Dose-response relationship between dietary magnesium intake, serum magnesium concentration and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J*. 2017;16(1):26.
  73. Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(4):411-418.
  74. Rosanoff A. Magnesium supplements may enhance the effect of antihypertensive medications in stage 1 hypertensive subjects. *Magnes Res*. 2010;23(1):27-40.
  75. Zhang X, Li Y, Del Gobbo LC, et al. Effects of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Hypertension*. 2016;68(2):324-333.
  76. Dibaba DT, Xun P, Song Y, Rosanoff A, Shechter M, He K. The effect of magnesium supplementation on blood pressure in individuals with insulin resistance, prediabetes, or noncommunicable chronic diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(3):921-929.
  77. Lostroh AJ, Krahl ME. Magnesium a second messenger for insulin ion translocation coupled to transport activity. *Adv Enzyme Regul* 1974; 12:73-81.
  78. Paolisso G, Sgambato S, Passariello N, et al. Insulin induces opposite changes in plasma and erythrocyte magnesium concentration in normal man. *Diabetologia* 1986; 29: 644-647.
  79. Hwang DJ, Yen CE, Nadler JL. Insulin increases intracellular magnesium transport in human platelets. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 549-553.
  80. Barbagallo M, Gupta RK, Resnick

- LM. Cellular ionic effects of insulin in normal human erythrocyte: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetologia* 1993; 36: 146-149.
81. Hiqashiura K, Shimamoto K. Magnesium and insulin resistance. *Clin Calcium* 2005; 15: 251-254.
  82. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, et al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardiometabolic syndrome x. *Molecular Aspects of Medicine* 2003;24(1):39-52.
  83. Lima MD, Cruz T, Pousada JC, et al. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:682-686.
  84. Sales CH, Pedrosa LF. Magnesium and diabetes mellitus: their relation. *Clin Nutr* 2006; 25: 554-562.
  85. Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care* 2004; 27: 134-140.
  86. Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S. Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004; 27: 59-65.
  87. van Dam RM, Hu FB, Rosenberg L, Krishnan S, Palmer JR. Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in US black women. *Diabetes Care* 2006; 29: 2238-2243.
  88. Lima MD, Cruz T, Pousada JC, et al. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:682-686.
  89. Veronese N, Watutantrige-Fernando S, Luchini C, et al. Effect of magnesium supplementation on glucose metabolism in people with or at risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(12):1354-1359
  90. Simental-Mendia LE, Sahebkar A, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacol Res*. 2016;111:272-282.
  91. Leary WP. Content of magnesium in drinking water and deaths from ischemic heart disease in white South Africans. *Magnesium* 1986; 5: 150-153.
  92. Ahsan SK. Magnesium in health and disease. *J Pak Med Assoc* 1998; 48: 246-250.
  93. Altura BM, Altura BT. Magnesium and the cardiovascular system: Experimental and clinical aspects updated. In: Sigel H, Sigel A, eds. *Compendium on magnesium and its role in biology, nutrition, and physiology*. New York: Marcel Dekker; 1990: 359-416.
  94. Elwood PC, Sweetnam PM, Beasley WH, Jones D, France R. Magnesium and calcium in the myocardium: Cause of death and area differences. *Lancet* ii 1980; 8197: 720-222.
  95. Bloom S. Coronary arterial lesions in Mg-deficient hamsters. *Magnesium* 1985; 4: 82-95.
  96. Rayssiguier Y, Gueux E. Magnesium and lipids in cardiovascular disease. *J Am Coll Nutr* 1986; 5: 507-511.
  97. Gartside PS, Glueck CJ. The important role of modifiable dietary and behavioural characteristics in the causation and prevention of coronary heart disease hospitalization and mortality: The prospective NHANES I follow-up study. *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 71-79.
  98. Ford ES. Serum magnesium and ischaemic heart disease: Findings from a national sample of US adults. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 645-651.
  99. Liao F, Folsom AR, Brancati FL. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am Heart J* 1998; 136: 480-490.
  100. Ma J, Folsom AR, Melnick SL, et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 927-940.
  101. Yang CY. Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from cerebrovascular disease. *Stroke* 1998; 29: 411-414.
  102. Borowik H, Pryszyk M. Concentration of magnesium in serum and cerebrospinal fluid in patients with stroke. *Neurol Neurochir Pol* 1998; 32: 1377-1383.
  103. Amighi J, Sabeti S, Schlager O, et al. Low serum magnesium predicts neurological events in patients with advanced atherosclerosis. *Stroke* 2004; 35: 22-27.
  104. Altura BM, Altura BT. Magnesium and cardiovascular biology: An important link between cardiovascular risk factors and atherogenesis. *Cell Mol Biol Res* 1995;41: 347-359.
  105. Maier J. Low magnesium and atherosclerosis: An evidence-based link. *Mol Aspects Med* 2003; 24: 137-146.
  106. Van den Broek FA, Beynen AC. The influence of dietary phosphorus and magnesium concentrations on the calcium content of heart and kidneys of DBA/2 and NMRI mice. *Lab Anim* 1998; 32: 483-491.
  107. Purvis JR, Movahed A. Magnesium Disorders and Cardiovascular Diseases. *Clin Cardiol* 1992; 5: 556-568.
  108. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Hypomagnesemia is linked to low serum HDL-cholesterol irrespectively of serum glucose values. *Diabetes Complications* 2000; 14: 272-276.
  109. Makrides M, Crosby DD, Bain E, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(4):Cd000937.
  110. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345(8963):1455-14.6
  111. Hashimoto Y, Nishimura Y, Maeda H, Yokoyama M. Assessment of magnesium status in patients with bronchial asthma. *J Asthma*. 2000;37(6):489-496.
  112. Rosello HJ, Plujc. Sulfato de magnesio en la crisis de asma. *Prensa Med Argentina* 1936, 29:1677-80.
  113. Altara BM, Altara BT, Catella A. Magnesium deficiency induced spasms of umbilical vessels relation to preeclampsia, hypertension, growth retardation. *Science* 1983, 221:376-378.
  114. Bois P. Effect of magnesium deficiency on mast cells and a urinary histamine in rats. *Br. J Exp Pathol*. 1963, 44:151-155.
  115. Kass RS, Lederez WJ, Tsin RW, et al. Role of calcium ions in transient inward currents and after contractions induced of stop handthidin in cardiac Purkinjee fibres. *J. Physiol*. 1978, 281:187-208.
  116. Dunnet J, Naylon. Calcium efflux from cardiac sarcosermutic reticulum: effects of calcium and magnesium. *J. Mol. Cell Cardiac*. 1978, 10:487-498
  117. Del Casillo J, Eng back L. The nature of the neuromuscular block produced by magnesium. *J Physiol*. 1954, 124:370-384
  118. Su Z, Li R, Gai Z. Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Emerg Care*. 2018;34(6):390-395.
  119. Kew KM, Kirtchuk L, Michell CI. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(5):Cd010909.
  120. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11: Cd003898.
  121. Monteleone CA, Sherman AR. Nutrition and asthma. *Arch Intern Med*. 1997;157(1):23-34.
  122. Beasley R, Aldington S. Magnesium in the treatment of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(1):107-110.
  123. Stroebel D, Casado M, Paoletti P. Triheteromeric NMDA receptors: from structure to synaptic physiology. *Curr Opin Physiol*. 2018 Apr; 2(1):1-12.
  124. Castilho R.F., Ward M.W., Nicholls D.G. Oxidative stress, mitochondrial

- function, and acute glutamate excitotoxicity in cultured cerebellar granule cells. *J. Neurochem.* 1999;72:1394–1401.
125. Olloquequi J., Cornejo-Cordova E., Verdaguer E., Soriano F.X., Binivignat O., Auladell C., Camins A. Excitotoxicity in the pathogenesis of neurological and psychiatric disorders: Therapeutic implications. *J. Psychopharmacol.* 2018;32:265–275.
  126. Clerc P., Young C.A., Bordt E.A., Grigore A.M., Fiskum G., Polster B.M. Magnesium sulfate protects against the bioenergetic consequences of chronic glutamate receptor stimulation. *PLoS ONE.* 2013;8:e79982.
  127. LambukL., JafriA.J., ArfuzirN.N., lezhitsal., AgarwalR., RozaliK.N., AgarwalP., BakarN.S., KuttyM.K., YusofA.P., et al. Neuroprotective effect of magnesium acetyltaurate against NMDA-induced excitotoxicity in rat retina. *Neurotox. Res.* 2017;31:31–45.
  128. Nattagh-Eshdivani E., Sani M.A., Dahri M., Ghalichi F., Ghavami A., Arjang P., Tarighat-Esfanjan A. The role of nutrients in the pathogenesis and treatment of migraine headaches. *Biomed. Pharmacother.* 2018;102:317–325.
  129. Peikert A., Wilimzig C., Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: Results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia.* 1996;16:257–263.
  130. Sarchielli P., Coata G., Firenze C., Morucci P., Abbritti G., Gallai V. Serum and salivary magnesium levels in migraine and tension-type headache. Results in a group of adult patients. *Cephalalgia.* 1992;12:21–27.
  131. Ramadan N., Halvorson H., VandeLinde A., Levine S.R., Helpem J., Welch K. Low brain magnesium in migraine. *Headache J. Head Face Pain.* 1989;29:590–593.
  132. Bigal M., Bordini C., Tepper S., Speciali J. Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2002;22:345–353.
  133. Cete Y., Dora B., Ertan C., Ozdemir C., Oktay C. A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the emergency department. *Cephalalgia.* 2005;25:199–204.
  134. Corbo J., Esses D., Bijur P.E., Iannaccone R., Gallagher E.J. Randomized clinical trial of intravenous magnesium sulfate as an adjunctive medication for emergency department treatment of migraine headache. *Ann. Emerg. Med.* 2001;38:621–627.
  135. Demirkaya Ş., Vural O., Dora B., Topçuoğlu M.A. Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache J. Head Face Pain.* 2001;41:171–177.
  136. Shahrami A., Assarzagdegan F., Hata-mabadi H.R., Asgarzadeh M., Sarehbandi B., Asgarzadeh S. Comparison of therapeutic effects of magnesium sulfate vs. Dexamethasone/metoclopramide on alleviating acute migraine headache. *J. Emerg. Med.* 2015;48:69–76.
  137. Liu R. Clinical effects of ozagrel combined with magnesium for treating migraine. *China Med. Eng.* 2013;21:93
  138. Tang L., Zhou Y. Clinical effects of ozagrel combined with magnesium for treating migraine. *J. Prac. Med.* 2011;27:2531.
  139. Wang Y. Clinical study of intravenous magnesium for treating migraine. *J. Qiqihar Med. Coll.* 2013;31:89.
  140. Xu L., XU Y. Observation of the effect of intravenous magnesium combined with lidocaine for treating migraine. *Med. Inf.* 2010;23:2103.
  141. Maizels M., Blumenfeld A., Burchette R. A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: A randomized trial. *Headache J. Head Face Pain.* 2004;44:885–890.
  142. Observation of Clinical Effects of Magnesium Valproate Combined with Venlafaxine Hcl in 54 Individuals with Migraine. 5 June 2018 .
  143. Köseoglu E., Talaslioglu A., Gönül A.S., Kula M. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnes. Res.* 2008;21:101–108.
  144. Esfanjani A.T., Mahdavi R., Mameghani M.E., Talebi M., Nikniaz Z., Safaiyan A. The effects of magnesium, L-carnitine, and concurrent magnesium–L-carnitine supplementation in migraine prophylaxis. *Biol. Trace Elem. Res.* 2012;150:42–48.
  145. Wang S., Shan H. Effects of magnesium sulphate, ergotamine, and flunarizine hydrochloride on treating migraine. *Prev. Med.* 2001;12:366–367.
  146. Yang X., Yang J., Yuan R., Xu X., Zhang L. Randomized double blind controlled trial of magnesium valproate in migraine prophylaxis. *China Hosp. Pharm.* 2005;25:649–651.
  147. Bian X., Zhu Y., Xia J., Ai H., Guo Q., Lu L., Zhang Q. Clinical observation on potassium magnesium aspartate oral solution combined with flunarizine capsule for migraine prophylaxis. *J. Commun. Med.* 2013;11:6–7.
  148. Lan Q., Yang C. Clinical observation of magnesium propylvalerate on treating migraine. *Youjiang Med. Coll. Natl.* 1998;21:639–640.
  149. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults. *Neurology* 2012;78:1346–53.
  150. Weston P. G. Magnesium as a sedative. *The American Journal of Psychiatry.* 1922;78(4):637–638.
  151. Eby G.A., Eby K.L. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med. Hypotheses.* 2006;67:362–370.
  152. Murck H. Magnesium and affective disorders. *Nutr. Neurosci.* 2002;
  153. Rechenberg K. Nutritional interventions in clinical depression. *Clin. Psychol. Sci.* 2016;4:144–162.
  154. Li B., Lv J., Wang W., Zhang D. Dietary magnesium and calcium intake and risk of depression in the general population: A meta-analysis. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2017;51:219–229.
  155. Barragan-Rodriguez L., Rodriguez-Moran M., Guerrero-Romero F. Depressive symptoms and hypomagnesemia in older diabetic subjects. *Arch. Med. Res.* 2007;38:752–756.
  156. Hasey G.M., D'Alessandro E., Cooke R.G., Warsh J.J. The interface between thyroid activity, magnesium, and depression: A pilot study. *Biol. Psychiatry.* 1993;33:133–135.
  157. Camardese G., De Risio L., Pizi G., Mattioli B., Buccelletti F., Serrani R., Leone B., Sgambato A., Bria P., Janiri L. Plasma magnesium levels and treatment outcome in depressed patients. *Nutr. Neurosci.* 2012;15:78–84
  158. Wang J., Um P., Dickerman B., Liu J. Zinc, magnesium, selenium and depression: A review of the evidence, potential mechanisms and implications. *Nutrients.* 2018;10:584.
  159. Kapur N., Friedman R. Oral ketamine: a promising treatment for restless legs syndrome. *Anesthesia & Analgesia.* 2002;94(6):1558–1559.
  160. Abbasi B., Kimiagar M., Sadeghniai K., Shirazi MM., Hedayati M., Rashidkhani B. The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences.* 2012;17(12):1161–1169.23853635
  161. Hornyak M., Voderholzer U., Hohagen F., Berger M., Riemann D. Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study. *Sleep.* 1998;21(5):501–505.
  162. Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Schneider JL, Cauley JA, Hillier TA, et al. Poor sleep is associated with impaired cognitive function in older women: The study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:405–10.
  163. Dam TT, Ewing S, Ancoli-Israel S,

- Ensrud K, Redline S, Stone K. Association between sleep and physical function in older men: The osteoporotic fractures in men sleep study. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:1665–73.
164. Stone KL, Ewing SK, Ancoli-Israel S, Ensrud KE, Redline S, Bauer DC, et al. Self-reported sleep and nap habits and risk of mortality in a large cohort of older women. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:604–11.
165. Iso H., Stampfer M.J., Manson J.E., Rexrode K., Hennekens C.H., Colditz G.A., Speizer F.E., Willett W.C. Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women. *Stroke.* 1999;30:1772–1779.
166. Larsson S.C., Virtanen M.J., Mars M., Männistö S., Pietinen P., Albanes D., Virtamo J. Magnesium, calcium, potassium, and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. *Arch. Int. Med.* 2008;168:459–465.
167. Weng L.-C., Yeh W.-T., Bai C.-H., Chen H.-J., Chuang S.-Y., Chang H.-Y., Lin B.-F., Chen K.-J., Pan W.-H. Is ischemic stroke risk related to folate status or other nutrients correlated with folate intake?
168. Ohira T., Peacock J.M., Iso H., Chambless L.E., Rosamond W.D., Folsom A.R. Serum and dietary magnesium and risk of ischemic stroke: The atherosclerosis risk in communities' study. *Am. J. Epidemiol.* 2009;169:1437–1444.
169. Adebamowo S.N., Jimenez M.C., Chiuve S.E., Spiegelman D., Willett W.C., Rexrode K.M. Plasma magnesium and risk of ischemic stroke among women. *Stroke.* 2014;45:2881–2886.
170. Goyal N., Tsvigoulis G., Malhotra K., Houck A.L., Khorchid Y.M., Pandhi A., Inoa V., Alsherbini K., Alexandrov A.V., Arthur A.S., et al. Serum magnesium levels and outcomes in patients with acute spontaneous intra cerebral hemorrhage. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7:e008698.
171. Zhang X., Xia J., Del Gobbo L.C., Hruby A., Dai Q., Song Y. Serum magnesium concentrations and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality among U.S. Adults: Results from the NHANES I epidemiologic follow-up study.
172. You S., Zhong C., Du H., Zhang Y., Zheng D., Wang X., Qiu C., Zhao H., Cao Y., Liu C.F. Admission low magnesium level is associated with in-hospital mortality in acute ischemic stroke patients. *Cerebrovasc. Dis.* 2017;44:35–42.
173. Bayir A., Kara H., Ak A., Cander B., Kara F. Magnesium sulfate in emergency department patients with hypertension. *Biol. Trace Elem. Res.* 2009;128:38–44.
174. Liotta E.M., Prabhakaran S., Sangha R.S., Bush R.A., Long A.E., Trevick S.A., Potts M.B., Jahromi B.S., Kim M., Manno E.M., et al. Magnesium, hemostasis, and outcomes in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2017;89:813–819.
175. Hassan A.E., Chaudhry S.A., Grigoryan M., Tekle W.G., Qureshi A.I. National trends in utilization and outcomes of endovascular treatment of acute ischemic stroke patients in the mechanical thrombectomy era. *Stroke.* 2012;43:3012–3017.
176. Singh N.N., Pan Y., Muengtaweepansa S., Geller T.J., Cruz-Flores S. Cannabis-related stroke: Case series and review of literature. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2012;21:555–560.
177. Veyna R.S., Seyfried D., Burke D.G., Zimmerman C., Mlynarek M., Nichols V., Marrocco A., Thomas A.J., Mitsias P.D., Malik G.M. Magnesium sulfate therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 2002;96:510–514.
178. Lampl Y., Gilad R., Geva D., Eshel Y., Sadeh M. Intravenous administration of magnesium sulfate in acute stroke: A randomized double-blind study. *Clin. Neuropharmacol.* 2001;24:11–15.
179. Afshari D., Moradian N., Rezaei M. Evaluation of the intravenous magnesium sulfate effect in clinical improvement of patients with acute ischemic stroke. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2013;115:400–404.
180. Panahi Y., Mojtahedzadeh M., Najafi A., Ghaini M.R., Abdollahi M., Sharifzadeh M., Ahmadi A., Rajaei S.M., Sahebkar A. The role of magnesium sulfate in the intensive care unit. *EXCLI J.* 2017;16:464.
181. Castiglioni S., Cazzaniga A., Albisetti W., Maier J. A. Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions. *Nutrients.* 2013;5(8):3022–3033.
182. Saito N., Tabata N., Saito S., et al. Bone mineral density, serum albumin and serum magnesium. *Journal of the American College of Nutrition.* 2004;23(6):701S–703S.
183. Mahdavi-Roshan M., Ebrahimi M., Ebrahimi A. Copper, magnesium, zinc and calcium status in osteopenic and osteoporotic post-menopausal women. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism.* 2015;12(1):18–21.
184. Czaczek A., Huk-Wieliczuk E., Dmistrak A., Poplawska H. An analysis of selected risk factors of osteoporosis - dietary patterns and physical activity - in pubescent girls from the Lubelskie province. *Przegląd Epidemiologiczny.* 2017;71(1):99–110.
185. Tucker K. L., Hannan M. T., Chen H., Cupples L. A., Wilson P. W. F., Kiel D. P. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1999;69(4):727–736.
186. Tranquilli A. L., Lucino E., Garzetti G. G., Romanini C. Calcium, phosphorus and magnesium intakes correlate with bone mineral content in postmenopausal women. *Gynecological Endocrinology.* 1994;8(1):55–58.
187. Orchard T. S., Larson J. C., Alghothani N., et al. Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2014;99(4):926–933.
188. Veronese N., Stubbs B., Solmi M., et al. Dietary magnesium intake and fracture risk: data from a large prospective study. *British Journal of Nutrition.* 2017;117(11):1570–1576.
189. Cohen L., Kitzes R. Infrared spectroscopy and magnesium content of bone mineral in osteoporotic women. *Israel Journal of Medical Sciences.* 1981;17(12): 1123–1125.
190. Warburton D. E., Nicol C. W., Gatto S. N., Bredin S. S. Cardiovascular disease and osteoporosis: balancing risk management. *Vascular Health and Risk Management.* 2007;3(5):673–689.
191. Mazur A., Maier J. A. M., Rock E., Gueux E., Nowacki W., Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2007;458(1):48–56.
192. Reddy V., Sivakumar B. Magnesium-dependent vitamin-D-resistant rickets. *Lancet.* 1974;1(7864):963–965.
193. Del Gobbo L. C., Song Y., Poirier P., Dewailly E., Elin R. J., Egeland G. M. Low serum magnesium concentrations are associated with a high prevalence of premature ventricular complexes in obese adults with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology.* 2012;11(1):p. 23.
194. Markovits N., Kurnik D., Halkin H., et al. Database evaluation of the association between serum magnesium levels and the risk of atrial fibrillation in the community. *International Journal of Cardiology.* 2016;205:142–146.
195. Klinger R. Y., Thunberg C. A., White W. D., et al. Intraoperative magnesium administration does not reduce postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia.* 2015;121(4):861–867.
196. Janeira L. F. Torsades de pointes and long QT syndromes. *American Family Physician.* 1995;52(5):1447–1453.
197. Isayama S., Ushijima K., Sakanashi Y., Yano T., Terasaki H. Sudden ventricular tachyarrhythmia immediately following hepatectomy in a pa-



- tient with hypomagnesemia. *Masui*. 1998;47(4):470–474.
198. Onagawa T., Ohkuchi A., Ohki R., et al. Woman with postpartum ventricular tachycardia and hypomagnesemia. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2003;29(2):92–95.
  199. Kaye A. D., Volpi-Abadie J., Bessler J. M., Kaye A. M., Diaz J. H. QT interval abnormalities: risk factors and perioperative management in long QT syndromes and Torsades de Pointes. *Journal of Anesthesia*. 2013;27(4):575–587.
  200. Young I. S., Goh E. M., McKillop U. H., Stanford C. F., Nicholls D. P., Trimble E. R. Magnesium status and digoxin toxicity. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1991;32(6):717–721.
  201. Cohen L., Kitzes R. Magnesium sulfate and digitalis-toxic arrhythmias. *Journal of the American Medical Association*. 1983;249(20):2808–2810.
  202. Raja Rao M. P., Panduranga P., Sulaiman K., Al-Jufaili M. Digoxin toxicity with normal digoxin and serum potassium levels: beware of magnesium, the hidden malefactor. *The Journal of Emergency Medicine*. 2013;45(2):e31–e34.
  203. de Lorges Lima M, et al. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998May;21(5):682-6.
  204. Overview on Tolerable Upper Intake Levels as derived by the Scientific Committee on Food (SCF) and the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)– version 4 (September 2018).
  205. Rude RK. Magnesium. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, White JD, eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2010:527-37.
  206. Chaudhary DP, Sharma R, Bansal DD. Implications of magnesium deficiency in type 2 diabetes: a review. *Biol Trace Elem Res* 2010;134:119–29.
  207. Tosiello L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus. A review of clinical implications. *Arch Intern Med* 1996;156:1143-8.
  208. Rivlin RS. Magnesium deficiency and alcohol intake: mechanisms, clinical significance and possible relation to cancer development (a review). *J Am Coll Nutr* 1994;13:416–23.
  209. Jayme L. Workinger, Robert. P. Doyle, and Jonathan Bortz. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients*. 2018 Sep; 10(9): 1202.
  210. Littlejohn G., Guymer E. Modulation of NMDA receptor activity in fibromyalgia. *Biomedicines*. 2017;5:15.
  211. Magaldi M., Moltoni L., Biasi G., Marcolongo R. Role of intracellular calcium ions in the physiopathology of fibromyalgia syndrome. *Boll. Della Soc. Ital. Biol. Sper.* 2000;76:1–4.
  212. Eisinger J., Plantamura A., Ayavou T. Glycolysis abnormalities in fibromyalgia. *J. Am. Coll. Nutr.* 1994;13:144–148.
  213. Eisinger J., Zakarian H., Pouly E., Plantamura A., Ayavou T. Protein peroxidation, magnesium deficiency and fibromyalgia. *Magnes. Res.* 1996;9:313–316.
  214. Romano T.J., Stiller J.W. Magnesium deficiency in fibromyalgia syndrome. *J. Nutr. Med.* 1994;4:165–167.
  215. Clauw D., Ward K., Katz P., Rajan S. Muscle intracellular magnesium levels correlate with pain tolerance in fibromyalgia (FM) *Arthr. Rheum.* 1994;37:R29.
  216. Sakarya S.T., Akyol Y., Bedir A., Canturk F. The relationship between serum antioxidant vitamins, magnesium levels, and clinical parameters in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Clin. Rheumatol.* 2011;30:1039–1043.
  217. Sendur O.F., Tastaban E., Turan Y., Ulman C. The relationship between serum trace element levels and clinical parameters in patients with fibromyalgia. *Rheumatol. Int.* 2008;28:1117.
  218. Kasim A.A. Calcium, magnesium and phosphorous levels in serum of Iraqi women with fibromyalgia. *Iraqi J. Pharm. Sci.* 2017;20:34–37
  219. Bagis S., Karabiber M., As I., Tamer L., Erdogan C., Atalay A. Is magnesium citrate treatment effective on pain, clinical parameters and functional status in patients with fibromyalgia? *Rheumatol. Int.* 2013;33:167–172.
  220. Engen D.J., McAllister S.J., Whipple M.O., Cha S.S., Dion L.J., Vincent A., Bauer B.A., Wahner-Roedler D.L. Effects of transdermal magnesium chloride on quality of life for patients with fibromyalgia: A feasibility study. *J. Integr. Med.* 2015;13:306–313.
  221. Kass L.S., Poeira F. The effect of acute vs chronic magnesium supplementation on exercise and recovery on resistance exercise, blood pressure and total peripheral resistance on normotensive adults. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2015;12:19.
  222. Chen H.Y., Cheng F.C., Pan H.C., Hsu J.C., Wang M.F. Magnesium Enhances Exercise Performance via Increasing Glucose Availability in the Blood, Muscle, and Brain during Exercise. *PLoS ONE*. 2014;9:e85486.
  223. Chen Y.J., Chen H.Y., Wang M.F., Hsu M.H., Liang W.M., Cheng F.C. Effects of magnesium on exercise performance and plasma glucose and lactate concentrations in rats using a novel blood-sampling technique. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2009;34:1040–1047.
  224. Cheng S.M., Yang D.Y., Lee C.P., Pan H.C., Lin M.T., Chen S.H., Cheng F.C. Effects of magnesium sulfate on dynamic changes of brain glucose and its metabolites during a short-term forced swimming in gerbils. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2007;99:695–699.
  225. Golf S.W., Bender S., Gruttner J. On the significance of magnesium in extreme physical stress. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1998;12(Suppl. S2):197–202.
  226. Chen H.Y., Cheng F.C., Pan H.C., Hsu J.C., Wang M.F. Magnesium Enhances Exercise Performance via Increasing Glucose Availability in the Blood, Muscle, and Brain during Exercise. *PLoS ONE*. 2014;9:e85486.
  227. Brilla L.R., Haley T.F. Effect of Magnesium Supplementation on Strength Training in Humans. *J. Am. Coll. Nutr.* 1992;11:326–329.
  228. Kass L.S., Skinner P., Poeira F. A pilot study on the effects of magnesium supplementation with high and low habitual dietary magnesium intake on resting and recovery from aerobic and resistance exercise and systolic blood pressure. *J. Sports Sci. Med.* 2013;12:144–150.
  229. Moslehi N., Vafa M., Sarrafzadeh J., Rahimi-Foroushani A. Does magnesium supplementation improve body composition and muscle strength in middle-aged overweight women? A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Biol. Trace Elem. Res.* 2013;153:111–118.
  230. Nielsen F.H., Lukaski H.C. Update on the relationship between magnesium and exercise. *Magnes. Res.* 2006;19:180–189.
  231. Dominguez L.J., Barbagallo M., Laurentani F., Bandinelli S., Bos A., Corsi A.M., Simonsick E.M., Ferrucci L. Magnesium and muscle performance in older persons: the InCHIANTI study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;84:419–426.
  232. Hantoushzadeh S, Jafarabadi M, Khazardoust S. Serum magnesium levels, muscle cramps, and preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* (2007).
  233. Kovács L, et al. Magnesium substitution in pregnancy. A prospective, randomized double-blind study. *Geburtshilfe Frauenheilkd* (1988).
  234. Garrison SR, et al. The effect of magnesium infusion on rest cramps: randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (2011).
  235. Garrison SR, et al. Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev* (2012).

## 20. Σίδηρος

### Εισαγωγή

Ο σίδηρος αποτελεί το τέταρτο συχνότερο μέταλλο του φλοιού της Γης. Ανευρίσκεται σε διάφορες οξειδωτικές καταστάσεις (από -2 έως +6) εκ των οποίων οι συχνότερες είναι η τρισθενής ( $Fe^{3+}$ ) και η δισθενής ( $Fe^{2+}$ ) μορφή.

Βιολογικά, σχηματίζει σύμπλοκα με άζωτο (όπως στον δακτύλιο πορφυρίνης της αίμης), και με θείο. Ειδικά τα συμπλέγματα σιδήρου-θείου, θεωρείται ότι έχουν διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της ζωής στον πλανήτη και στην απελευθέρωση οξυγόνου στην ατμόσφαιρα <sup>(1)</sup>.

Στον άνθρωπο, ο σίδηρος αντιπροσωπεύει το 0,1% των μετάλλων του οργανισμού, με την συνολική ποσότητα σιδήρου στο σώμα ενός υγιούς ενήλικα να είναι κατά μέσο όρο 4 γραμμάρια. Σχεδόν τα δύο τρίτα του συνόλου του σιδήρου του οργανισμού ανευρίσκονται στην αιμοσφαιρίνη, συμμετέχοντας στη μεταφορά του οξυγόνου στο σύνολο των ιστών <sup>(1)</sup>. Μικρότερες ποσότητες σιδήρου (περίπου 0,3 gr) είναι ενσωματωμένες στην μυοσφαιρίνη και στα αναπνευστικά ένζυμα.

Ο σίδηρος διαθέτει την ικανότητα να δρα ως στοιχείο μετάπτωσης, δηλαδή να λειτουργεί ταυτόχρονα ως δέκτης και δότης ηλεκτρονίων, μεταβάλλοντας την οξειδοαναγωγική του κατάσταση κυρίως μεταξύ της δισθενούς και τρισθενούς μορφής. Αυτή η ικανότητα του σιδήρου, τον καθιστά ως ένα από τα σημαντικότερα μέταλλα για την διατήρησης της ζωής, καθώς απαντάται στο ενεργό κέντρο ενζύμων που συμμετέχουν σε μια σειρά βασικών βιοχημικών αντιδράσεων, όπως η μεταφορά του οξυγόνου, η μεταφορά των ηλεκτρονίων στην αναπνευστική αλυσίδα, η σύνθεση του DNA, ο σχηματισμός νευροδιαβιβαστών και ορμονών, ο μεταβολισμός των ξενοβιοτικών ουσιών και σε ορισμένες περιπτώσεις η άμυνα έναντι σε συγκεκριμένα παθογόνα. Η έλλειψη σιδήρου, συνεπάγεται μειωμένα επίπεδα σύνθεσης των συγκεκριμένων βιομορίων και ως εκ τούτου αδυναμία του οργανισμού να υποστηρίξει τις λειτουργίες που εξαρτώνται από αυτά. Μάλιστα η σιδηροπενία αποτελεί τη συχνότερη διατροφική ανεπάρκεια και η σιδηροπενική αναιμία μια εκ των συχνότερων αναιμιών στην κλινική πράξη.

Η ικανότητα του σιδήρου ωστόσο, να μεταβάλλει την οξειδοαναγωγική του κατάσταση είναι υπεύθυνη και για τη συμμετοχή του σε οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις, οι οποίες οδηγούν στη δημιουργία εξαιρετικά δραστικών ελευθέρων ριζών, με τοξικές για το κύτταρο συνέπειες. Για τον λόγο αυτό τόσο η εξωκυττάρια όσο και η ενδοκυττάρια ομοιοστασία του σιδήρου βρίσκεται υπό αυ-

στηρό έλεγχο, ώστε αφενός να καλύπτονται οι ανάγκες του κυττάρου σε σίδηρο, αφετέρου να αποτρέπονται οι τοξικές συνέπειες της περίσσειάς του.

## Μεταβολισμός Σιδήρου

### Απορρόφηση Σιδήρου

Μοναδική πηγή πρόσληψης του σιδήρου για τον άνθρωπο είναι η τροφή, μέσω της οποίας προσλαμβάνονται περίπου 1-2 mg ημερησίως. Ο σίδηρος απορροφάται ως δισθενής ( $Fe^{2+}$ ) στο δωδεκαδάκτυλο και την εγγύς νήσιδα. Το ποσοστό του σιδήρου που απορροφάται από τον ειλέο και το παχύ έντερο δεν έχει καθοριστεί, αλλά θεωρείται ως αμελητέο.

Η διαδικασία της απορρόφησης περιλαμβάνει την πρόσληψη του σιδήρου από τα εντεροκύτταρα, την ενδοκυττάρια μεταφορά του προς την βασεοπλευρική μεμβράνη και την είσοδό του στην συστηματική κυκλοφορία, όπου προσλαμβάνεται από πρωτεΐνες-μεταφορείς.

Η εντερική απορρόφηση του σιδήρου αποτελεί τον κύριο μηχανισμό κάλυψης των αναγκών του οργανισμού σε σίδηρο. Επειδή ο οργανισμός δε διαθέτει κάποιον μηχανισμό απέκκρισης της περίσσειας του σιδήρου, η εντερική απορρόφηση είναι καθοριστικής σημασίας για την πρόληψη της τοξικότητας.

Ο σίδηρος των τροφών ανευρίσκεται σε τρεις μορφές :

1. ως **Mh αιμικός σίδηρος** (non Haem iron) ή ανόργανος, ο οποίος μπορεί να είναι δισθενής ή τρισθενής
2. ως **Αιμικός σίδηρος** (Haem iron), δηλαδή ως σίδηρος συνδεδεμένος με τον δακτύλιο της αίμης (οργανικός σίδηρος)
3. ως **Φερριτίνη** (Ferritin)

### Απορρόφηση μη αιμικού (ανόργανου) Σιδήρου

Η απορρόφηση του ανόργανου σιδήρου είναι αυτή που έχει μελετηθεί περισσότερο και είναι η πλέον γνωστή. Η πλειονότητα του μη αιμικού σιδήρου (85-90%) είναι τρισθενής ( $Fe^{3+}$ -ferric), ενώ το υπόλοιπο ποσοστό (10-15%) είναι δισθενής ( $Fe^{2+}$ -ferrous). Το μεγαλύτερο μέρος του τρισθενούς σιδήρου ανάγεται σε  $Fe^{2+}$  μέσω της αναγωγάσης του δωδεκαδακτύλου του κυτοχρώματος b (DCYTb/ferrous reductase) και μαζί με τον υπόλοιπο δισθενή σίδηρο τροφικής προελεύσεως εισέρχεται στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου με τον δισθενή μεταφορέα μεταλλικών ιόντων (Divalent Metal Ion Transporter, DMT1) <sup>(2)</sup>. Ένα μέρος του τρισθενούς σιδήρου απορροφάται άμεσα μέσω του Integrin-mobilferrin pathway (IMP). Η απορρόφηση του τρισθενούς σι-

δῆρου απαιτεί όξινο pH, εν αντιθέσει με τον δισθενή που είναι περισσότερο διαλυτός σε ουδέτερο pH. Στο εσωτερικό των εντεροκυττάρων ο τρισθενής σίδηρος ανάγεται σε δισθενή με την δράση αναγωγικών πρωτεϊνών (πρωτεΐνες STEAP) <sup>(4)</sup>. Η έκφραση τόσο της DCYTB, όσο και της mobilferrin αυξάνεται σημαντικά σε περίπτωση έλλειψης σιδήρου και οξείας ανοξίας. Σα γενικός κανόνας, πάντως ισχύει ότι η απορρόφηση του δισθενούς σιδήρου γίνεται ευκολότερα εν συγκρίσει με τον τρισθενή.

### Απορρόφηση αιμικού (οργανικού) Σιδήρου

Η απορρόφηση του αιμικού σιδήρου δεν έχει πλήρως καθοριστεί. Πιστεύεται ότι γίνεται σε δύο στάδια:

1. Αρχικά η αίμη συνδέεται με υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης. Οι υποδοχείς αυτοί διακρίνονται σε αιμικούς (HCP1: Heme Carrier Protein1 / πρωτεϊνικός μεταφορέας της αίμης), και μη αιμικούς. Η πλειονότητα της αίμης συνδέεται με αιμικούς υποδοχείς λόγω υψηλής συγγένειας πρόσδεσης.
2. Μετά τη σύνδεση με τους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης, ακολουθεί η ενδοκύτωση της αίμης. Στο δημιουργούμενο ενδόσωμα, ο σίδηρος απελευθερώνεται ενδοκυτταρίως από την αίμη με τη βοήθεια της οξειδάσης της αίμης<sup>(1,3)</sup>.

Ο σίδηρος που απορροφάται ως αιμικός απελευθερώνεται από τον δακτύλιο της αίμης με τη δράση της οξειδάσης της αίμης.

### Απορρόφηση Φερριτίνης

Ο σίδηρος από τη φερριτίνη απορροφάται με άγνωστο μηχανισμό. Έχει προταθεί ένας επαγόμενος από μεταφορέα μηχανισμός ενδοκύτωσης, ο οποίος ακολουθείται από λυσοσωμική αποδόμηση του πυρήνα της φερριτίνης και ενδοκυττάρια απελευθέρωση του σιδήρου <sup>(5-7)</sup>. Ένα μέρος της φερριτίνης της τροφής υπόκειται σε αποδόμηση με την δράση των γαστρικών ενζύμων και απελευθέρωση του σιδήρου, ο οποίος εν συνεχεία απορροφάται από τα εντεροκύτταρα από την οδό απορρόφησης του ανόργανου σιδήρου <sup>(8)</sup>.

### Μεταβολική τύχη Σιδήρου στο εσωτερικό των εντεροκυττάρων

Ο απορροφηθείς σίδηρος από τις τρεις προαναφερθείσες πηγές καταλήγει σε μία κοινή ενδοκυττάρια δεξαμενή ως δισθενής σίδηρος από όπου:

- είτε αποθηκεύεται ως φερριτίνη,
- είτε χρησιμοποιείται για τις ανάγκες του κυττάρου,
- είτε εξέρχεται του κυττάρου και εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία.

### Έξοδος Σιδήρου από το εντεροκύτταρο και είσοδος του στην συστηματική κυκλοφορία

Η έξοδος του σιδήρου από το εντεροκύτταρο και η είσοδος του στην συστηματική κυκλοφορία γίνεται μέσω της πρωτεΐνης «φερροπορτίνη», η οποία βρίσκεται στη βασική πλευρά της μεμβράνης των εντεροκυττάρων. Η φερροπορτίνη είναι διαμεμβρανική πρωτεΐνη της οικογένειας των SLC μεταφορέων που κατά κύριο λόγο εκφράζεται στα κύτταρα που συμμετέχουν στην ομοιοστασία του σιδήρου (εντεροκύτταρα, ηπατοκύτταρα και μακροφάγα δικτυοενδοθηλιακού συστήματος) και στον πλακούντα.

Η μεταφορά του σιδήρου μέσω της φερροπορτίνης επιτελείται μόνο στο μέτρο που ο οργανισμός χρειάζεται σίδηρο και η όλη διαδικασία βρίσκεται υπό αυστηρό έλεγχο. Όταν τα επίπεδα του σιδήρου είναι επαρκή, εκκρίνεται από το ήπαρ μια πρωτεΐνη, που ονομάζεται «ηπατιδίνη ή εψιδίνη» (hepcidin) και η οποία ασκεί ανασταλτική δράση στην φερροπορτίνη. Πιο συγκεκριμένα η εψιδίνη συνδέεται με την φερροπορτίνη και την απενεργοποιεί, με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η μεταφορά του σιδήρου από το εσωτερικό των κυττάρων προς το αίμα. Αντιθέτως, όταν τα επίπεδα του σιδήρου είναι χαμηλά, η εψιδίνη μειώνεται και η φερροπορτίνη εισάγει νέο σίδηρο στην κυκλοφορία του αίματος <sup>(9)</sup>.

Ο σίδηρος που μεταφέρεται από τη φερροπορτίνη είναι στην ανηγμένη του μορφή (Fe<sup>2+</sup>) και πρέπει να οξειδωθεί σε Fe<sup>3+</sup> για να συνδεθεί στην τρανσφερρίνη, η οποία αποτελεί την πρωτεΐνη - μεταφορέα του σιδήρου στο πλάσμα. Υπεύθυνη για την οξειδωση αυτή είναι η ηφαιστίνη (haephestin, από το Ήφαιστος: θεός της φωτιάς και της επεξεργασίας των μετάλλων) μια οξειδοαναγωγάση που βρίσκεται δίπλα στη φερροπορτίνη. Η αντίστοιχη οξειδοαναγωγάση του πλάσματος είναι η σερουλοπλασμίνη (Ceruloplasmin, CP) που οξειδώνει τον σίδηρο που εξέρχεται από τα μακροφάγα.

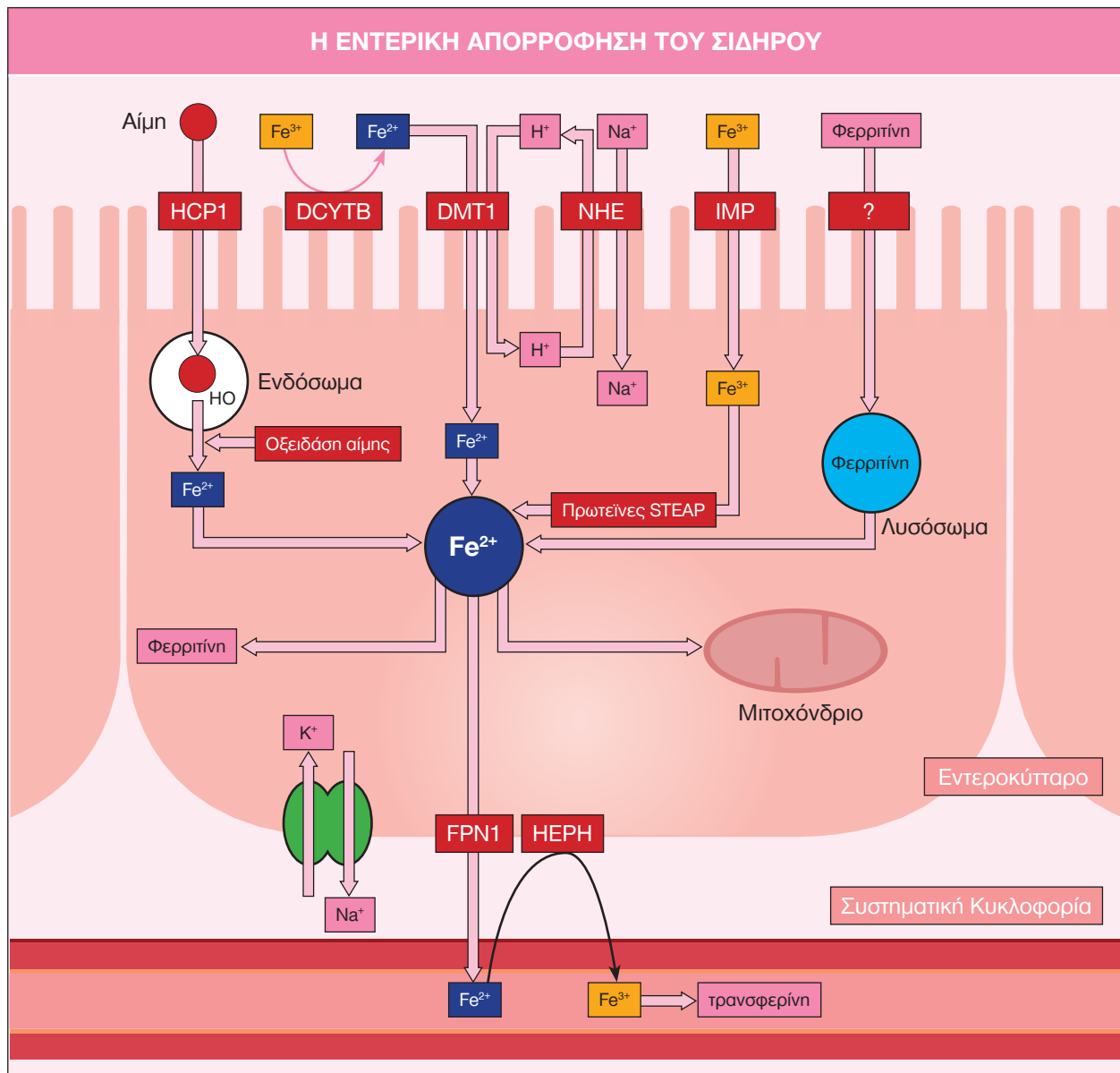
Ο μηχανισμός της απορρόφησης του σιδήρου από τα εντεροκύτταρα και η είσοδος του στη συστηματική κυκλοφορία απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 20.1**.

### Παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Σιδήρου της τροφής

Η εντερική απορρόφηση του σιδήρου της τροφής επηρεάζεται από τέσσερις παράγοντες:

#### 1. Παράγοντες που αφορούν στην τροφή

- **Είδος τροφής:** Ο σίδηρος σε τροφές ζωικής προελεύσεως απορροφάται καλύτερα από τον σίδηρο τροφών φυτικής προελεύσεως <sup>(39)</sup>. Αυτό οφείλεται πιθανώς στην διαφορετική περιεκτικότητα αιμικού σιδήρου σε τροφές ζωικής



Εικόνα 20.1: Η απορρόφηση του Σιδήρου από τα εντεροκύτταρα και η είσοδος του στη συστηματική κυκλοφορία.

**HCP1:** πρωτεϊνικός μεταφορέας της αίμης, **DCYTB:** αναγωγάση του δωδεκαδακτύλου του κυτοχρώματος b, **DMT1:** δισθενής μεταφορέας μεταλλικών ιόντων, **IMP:** Integrin-mobilferrin pathway, **FPN1:** φερροπορτίνη, **HEPH:** ηφαιστίνη.

(υψηλή περιεκτικότητα αιμικού σιδήρου) και φυτικής (υψηλή περιεκτικότητα μη αιμικού σιδήρου) προελεύσεως.

- **Είδος σιδήρου:** Ο αιμικός σίδηρος απορροφάται καλύτερα εν συγκρίσει με τον μη αιμικό (37,3% έναντι 5,3%, αντίστοιχα) <sup>(40)</sup>. Το ποσοστό απορρόφησης του μη αιμικού σιδήρου αυξάνεται κατά την διάρκεια της κύησης.
- **Συστατικά τροφής:** Υπάρχει μια μεγάλη κατηγορία μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών στην τροφή που επηρεάζουν την απορρόφηση

του μη αιμικού σιδήρου είτε μειώνοντας την (αναστολείς απορρόφησης), είτε αυξάνοντας την (ενισχυτές της απορρόφησης). Οι αναστολείς της απορρόφησης του σιδήρου δρουν σχηματίζοντας σύμπλοκα με τον μη αιμικό σίδηρο, μειώνοντας την απορρόφησης του. Αντιθέτως οι ενισχυτές της απορρόφησης του σιδήρου, είτε μειώνουν τον σχηματισμό αυτών των συμπλόκων, είτε αυξάνουν τη μετατροπή του τρισθενούς σε δισθενή σίδηρο. Σημαντικοί αναστολείς της απορρόφησης του μη αιμικού σιδήρου είναι το φυτικό οξύ (εξαφωσφορική ινοσιτόλη),

οι πολυφαινόλες, τα οξαλικά και τα φωσφορικά ιόντα, οι πρωτεΐνες φυτικής προελεύσεως, η πρωτεΐνη σόγιας, η αλβουμίνη, η πρωτεΐνη ορού γάλακτος, η καζεΐνη, μειώνουν την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου <sup>(41-43)</sup>. Σε ότι αφορά στο φυτικό οξύ η ανασταλτική δράση του είναι δόσοεξαρτώμενη και ξεκινάει από πολύ μικρές συγκεντρώσεις. Μέθοδοι επεξεργασίας των τροφίμων που περιέχουν σε υψηλή ποσότητα φυτικό οξύ όπως είναι η ζύμωση και η προσθήκη ενζύμων φυτάσης χρησιμοποιούνται για τη διάσπαση του φυτικού και τη μείωση της ανασταλτικής του δράσης επί της απορρόφησης του μη αιμικού σιδήρου <sup>(42)</sup>. Οι πολυφαινόλες αποτελούν επίσης μια πολύ γνωστή ομάδα αναστολέων της απορρόφησης του σιδήρου. Η ισχύς της ανασταλτικής δράσης τους εξαρτάται από τη δομή και τον βαθμό πολυμερισμού του φαιολικού δακτυλίου, με τις πολυφαινόλες του πράσινου τσαγιού να έχουν την ισχυρότερη δράση <sup>(43)</sup>. Το ασβέστιο αποτελεί επίσης έναν γνωστό αναστολέα της απορρόφησης τόσο του μη αιμικού, όσο και του αιμικού σιδήρου <sup>(44,45)</sup>. Αν και ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός, η μείωση της απορρόφησης του σιδήρου μπορεί να οφείλεται σε προσωρινή εσωτερικο-

ποίηση του DMT1 <sup>(43)</sup> ή / και σε αλλαγές στην έκφραση των ενδοκυττάρων μεταφορέων σιδήρου <sup>(44)</sup>. Η δράση αυτή πάντως είναι παροδική, κάτι που εξηγεί το λόγο που η μακροχρόνια πρόσληψη συμπληρωμάτων ασβεστίου δεν προκαλεί σιδηροπενική αναιμία. Ο πιο γνωστός ενισχυτής της απορρόφησης του μη αιμικού σιδήρου είναι το ασκορβικό οξύ. Το ασκορβικό οξύ ενισχύει την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου καθώς προάγει την αναγωγή του Fe<sup>3+</sup> σε Fe<sup>2+</sup> και ταυτοχρόνως μειώνει τον σχηματισμό δυσαπορροφήσιμων συμπλόκων μεταξύ σιδήρου και αναστολέων της απορρόφησης. Η ιδιότητα αυτή του ασκορβικού οξέος είναι δόσοεξαρτώμενη <sup>(46)</sup> και πιο έντονη σε γεύματα με υψηλή παρουσία αναστολέων (όπως το φυτικό οξύ) <sup>(47)</sup>. Ενίσχυση της απορρόφησης του μη αιμικού σιδήρου εμφανίζεται κατόπιν κατανάλωσης μυϊκού ιστού από βόειο κρέας, αρνί, κοτόπουλο, χοιρινό και ψάρια, καθώς και βόειου ήπατος <sup>(49)</sup>. Ο μηχανισμός με τον οποίο η μυϊκής προελεύσεως πρωτεΐνη αυξάνει την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου εν συγκρίσει με την φυτική πρωτεΐνη και την πρωτεΐνη σόγιας δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Θεωρείται ότι η μυϊκή πρωτεΐνη υπόκειται σε ευκολότερη πέψη

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΚΑΙ ΕΝΙΣΧΥΤΕΣ ΤΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΤΟΥ ΜΗ ΑΙΜΙΚΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ		
Κατηγορία	Ονομασία	Μηχανισμός επηρεασμού της απορρόφησης
Αναστολείς απορρόφησης Μη αιμικού σιδήρου	Φυτικό Οξύ	Σχηματισμός δυσαπορροφήσιμων συμπλόκων με τον μη αιμικό σίδηρο
	Πολυφαινόλες	
	Πρωτεΐνη σόγιας	
	Πρωτεΐνη ορού γάλακτος	
	Καζεΐνη	
	Αλβουμίνη	
Ενισχυτές απορρόφησης Μη αιμικού σιδήρου	Ασβέστιο	Προσωρινή εσωτερικοποίηση του DMT1 ή / και αλλαγές στην έκφραση των ενδοκυττάρων μεταφορέων σιδήρου
	Ασκορβικό οξύ	Αναγωγή του Fe <sup>3+</sup> σε Fe <sup>2+</sup> και συγχρόνως μείωση του σχηματισμού δυσαπορροφήσιμων συμπλόκων μεταξύ σιδήρου και λοιπών αναστολέων της απορρόφησης
	Οργανικά οξέα (κιτρικό, μηλικό, τρυγικό, γαλακτικό οξύ)	
	Μυϊκής προελεύσεως πρωτεΐνη	Σχηματισμός πεπτιδίων κυστεΐνης τα οποία προκαλούν αναγωγή του Fe <sup>3+</sup> σε Fe <sup>2+</sup> και συγχρόνως μειώνουν τον σχηματισμό δυσαπορροφήσιμων συμπλόκων μεταξύ σιδήρου και αναστολέων της απορρόφησης

Πίνακας 20.1: Αναστολείς και ενισχυτές της απορρόφησης του μη αιμικού Σιδήρου και μηχανισμός αναστολής ή ενίσχυσης της απορρόφησης

εν συγκρίσει με τις άλλες πρωτεΐνες και σχηματίζει πεπτίδια κυστεΐνης, τα οποία δρουν με παρόμοιο μηχανισμό με του ασκορβικού οξέος (αναγωγή του  $Fe^{3+}$  σε  $Fe^{2+}$  και ταυτόχρονη μείωση του σχηματισμού δυσαπορροφήσιμων συμπλόκων μεταξύ σιδήρου και αναστολέων της απορρόφησης) <sup>(50,51)</sup> **(Πίνακας 20.1)**.

## 2. Παράγοντες που αφορούν στον εντερικό αυλό

- **Γαστρική έκκριση:** Η μείωση της γαστρικής έκκρισης μειώνει την απορρόφηση του σιδήρου.
- **pH:** Η απορρόφηση του σιδήρου αυξάνεται σε ελαφρώς όξινο pH. Ο τρισθενής σίδηρος απαιτεί περισσότερο όξινο pH για την απορρόφηση του, εν συγκρίσει με τον δισθενή.

## 3. Παράγοντες που αφορούν στο εντερικό τοίχωμα

- **Κινητικότητα του εντέρου:** Η αύξηση της κινητικότητας του εντέρου μειώνει την απορρόφηση του σιδήρου.
- **Ακεραιότητα εντερικού επιθηλίου:** Σε φλεγμονή του εντερικού επιθηλίου (π.χ. Νόσος Crohn) μειώνεται η απορρόφηση του σιδήρου.

## 4. Συστηματικοί παράγοντες ελέγχου της ομοιοστασίας του σιδήρου

Ο οργανισμός δε διαθέτει κάποιο συγκεκριμένο μηχανισμό απέκκρισης του σιδήρου. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την ικανότητα του σιδήρου να καταλύει τη δημιουργία εξαιρετικά δραστικών ελευθέρων ριζών, καθιστούν αναγκαία την αυστηρή ρύθμιση των επιπέδων του στον οργανισμό. Ως εκ τούτου η εντερική του πρόσληψη βρίσκεται υπό αυστηρό έλεγχο, στα πλαίσια ενός συστηματικού ελέγχου της ομοιοστασίας του σιδήρου. Στο κέντρο της συστηματικού ελέγχου της ομοιοστασίας του σιδήρου βρίσκεται το ήπαρ με την παραγωγή της επιδίνης, η οποία επηρεάζει την εντερική απορρόφηση του σιδήρου.

## Συστηματική κυκλοφορία και κυτταρική πρόσληψη του Σιδήρου

Η μεταφορά του σιδήρου στους ιστούς γίνεται με την τρανσφερρίνη (ή σιδηροφυλλίνη). Η τρανσφερρίνη αποτελεί γλυκοπρωτεΐνη με MB 79 kDa και συναντάται στον ορό σε συγκεντρώσεις 1,2 με 2,0 mg/ml. Κάθε μόριο τρανσφερρίνης έχει την ικανότητα να δεσμεύει ισχυρά δύο ιόντα  $Fe^{3+}$ , ένα στο N-τελικό και ένα στο C-τελικό της άκρο <sup>(10)</sup>.

Στη συνέχεια, η τρανσφερρίνη μεταφέρει τα άτομα σιδήρου, μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας σε ιστούς με αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο και οι οποίοι έχουν εκφράσει υποδοχείς της τρανσφερρίνης (TfR) στην επιφάνειά τους. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα μόρια της τρανσφερρίνης που έχουν υψηλή συγγένεια πρόσδεσης με τους υποδοχείς TfR, είναι αυτά τα οποία έχουν δεσμευμένα δύο άτομα σιδήρου (δισιδηρική ή ολοτρανσφερρίνη).

Αντιθέτως, τα μόρια της τρανσφερρίνης τα οποία έχουν δεσμευμένα ένα ή δεν έχουν δεσμευμένο κανένα άτομο σιδήρου (μονοσιδηρική ή αποτρανσφερρίνη, αντίστοιχα) έχουν πολύ χαμηλή συγγένεια σύνδεσης με τον υποδοχέα και πρακτικά δε συνδέονται μ' αυτόν **(Πίνακας 20.2)**.

Διακρίνουμε 2 υποδοχείς TfR:

1. **TfR 1 Υποδοχέας:** Ο TfR1 εκφράζεται στα περισσότερα ευκαρυωτικά κύτταρα και η έκφρασή του αυξάνεται σε ιστούς με αυξημένες ανάγκες για σίδηρο, όπως στα κύτταρα του πλακούντα, στα εντεροκύτταρα, στα καρκινικά κύτταρα και κυρίως στους ερυθροβλάστες <sup>(12-14)</sup>.
2. **TfR 2 Υποδοχέας:** Ο TfR2 εκφράζεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα και στους διαφοροποιημένους ερυθροβλάστες. Η συγγένεια της ολοτρανσφερρίνης για τον TfR2 είναι τουλάχιστον 25 φορές μικρότερη από αυτή για τον TfR1 <sup>(15)</sup>. Ο ρόλος του TfR2 στην πρόσληψη σιδήρου από τα κύτταρα δε φαίνεται να είναι τόσο σημαντικός, αντίθετα ο ρόλος του είναι

ΕΙΔΗ ΤΡΑΝΣΦΕΡΡΙΝΗΣ	
Τρανσφερρίνη χωρίς σύνδεση με άτομο Σιδήρου	Αποτρανσφερρίνη
Τρανσφερρίνη + 1 άτομο Σιδήρου	Μονοσιδηρική Τρανσφερρίνη
Τρανσφερρίνη + 2 άτομα Σιδήρου	Όλοτρανσφερρίνη

Πίνακας 20.2: Διάκριση της τρανσφερρίνης αναλόγως των ατόμων Σιδήρου που μεταφέρει.

κυρίως ρυθμιστικός. Μεταλλάξεις στο γονίδιο του TfR2 δεν επηρεάζουν την πρόσληψη σιδήρου, αντίθετα οδηγούν σε υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο, υποδηλώνοντας το σημαντικό ρόλο του υποδοχέα αυτού στη ρύθμιση της ομοιοστασίας του σιδήρου <sup>(16)</sup>.

Εκτός από τη μεταφορά και ιστική κατανομή του σιδήρου, η τρανσφερίνη διαδραματίζει τρεις επιπλέον σημαντικές βιολογικές λειτουργίες:

1. Στερεί από τους μικροοργανισμούς που ενδέχεται να εισέλθουν στον οργανισμό την πρόσβασή τους σε σίδηρο, κάτι που είναι απολύτως απαραίτητο για την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό τους.
2. Προστατεύει τους ιστούς από οξειδωτικό στρες καθώς δεν επιτρέπει να λάβουν χώρα αντιδράσεις τύπου Fenton (αντιδράσεις διάσπασης υπεροξειδίων).
3. Συντελεί στην αύξηση της διαλυτότητας του  $Fe^{3+}$  ο οποίος διαφορετικά είναι πρακτικά αδιάλυτος στο νερό.

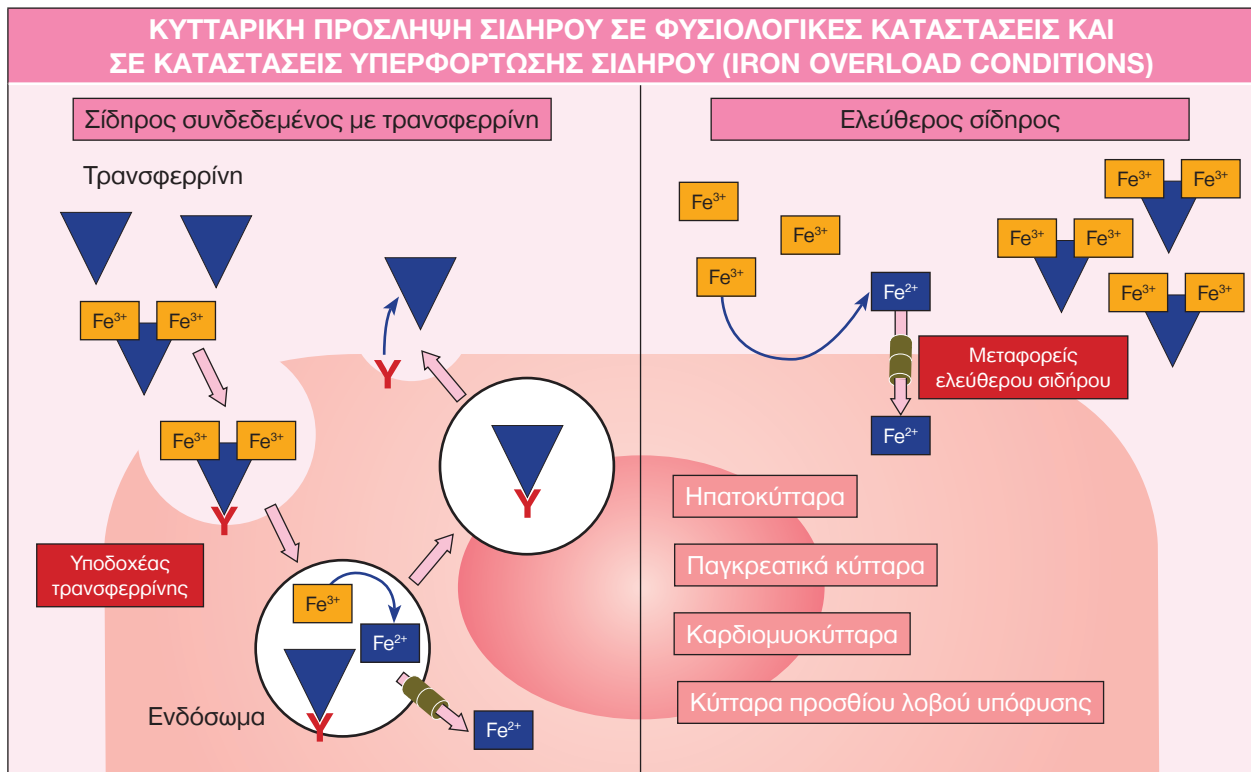
Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, μόνο ένα ποσοστό περίπου 20% με 30% των θέσεων δέσμευσης της τρανσφερίνης είναι κατειλημμένες από τα 3 mg σιδήρου

του ορού, ενώ οι υπόλοιπες θέσεις είναι διαθέσιμες για τη δέσμευση κάθε νέου ιόντος σιδήρου που τυχόν θα εμφανιστεί.

Η συγκέντρωση σιδήρου που δεν είναι δεσμευμένος στην τρανσφερίνη στον ορό του αίματος (ελεύθερος σίδηρος ή Non Transferrin Bound Iron/ NTBI), κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, ισούται πρακτικά με μηδέν, ώστε να μην είναι ικανή να προκαλέσει βλάβες μέσω του σχηματισμού δραστικών ελευθέρων ριζών ακόμα και σε συνθήκες αυξημένης συγκέντρωσης υπεροξειδίων. Ο κορεσμός της τρανσφερίνης με σίδηρο παρουσιάζει ημερήσια διακύμανση, με αιχμή το πρωί και το χαμηλότερο σημείο νωρίς το βράδυ.

Τα τελευταία χρόνια μοριακές και γενετικές μελέτες υποστηρίζουν την ύπαρξη και άλλων οδών πρόσληψης σιδήρου από τα κύτταρα, ανεξάρτητων της τρανσφερίνης (π.χ. φαγοκυττάρωση ερυθρών από μακροφάγα, δέσμευση αίμης από εξειδικευμένα κύτταρα μέσω της κυτταρικής μεμβράνης, μονοπάτια mobilferrin integrin και DMT-1). Οι ακριβείς μηχανισμοί ωστόσο δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως επί του παρόντος <sup>(17,18)</sup>.

Σε καταστάσεις υπερφόρτωσης σιδήρου, ο ελεύθερος σίδηρος (Non-transferrin-bound-iron, NTBI) μεταφέρεται στα παρεγχυματικά κύτταρα μέσω οδών ανεξάρτητων της τρανσφερίνης (Εικόνα 20.2). Παρόλο που,



**Εικόνα 20.2: Κυτταρική πρόσληψη Σιδήρου σε φυσιολογικές καταστάσεις και σε καταστάσεις υπερφόρτωσης Σιδήρου (Iron Overload Conditions).** Στους υποδοχείς που δεν σχετίζονται με την τρανσφερίνη (Non-transferrin-bound-iron transporters) υπάγονται: ο μεταφορέας ψευδαργύρου ZIP 14 στο ήπαρ, οι δίαυλοι ασβεστίου LVD (LVDCC - L-type voltage dependent calcium channels) στα κύτταρα του μυοκαρδίου, η λιποκαλίνη 2 (Lipocalin 2- LCN2) και ο υποδοχέας 24p3R στους νεφρούς.

οι ακριβείς μηχανισμοί δεν έχουν ακόμα περιγραφεί κι ενώ αρχικά ο DMT1 είχε θεωρηθεί ως βασικός μεταφορέας του ελεύθερου σιδήρου, φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο στη μεταφορά του NTBI παίζουν:

1. ο μεταφορέας ψευδαργύρου ZIP 14 στο ήπαρ <sup>(52)</sup>,
2. οι δίαυλοι ασβεστίου LVD (LVDC - L-type voltage dependent calcium channels) στα κύτταρα του μυοκαρδίου <sup>(53)</sup>,
3. η λιποκαλίνη 2 (Lipocalin 2- LCN2) και ο υποδοχέας 24p3R στο νεφρό <sup>(54)</sup>.

Σε παθολογικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από εκτεταμένη ιστική καταστροφή η φερριτίνη που απελευθερώνεται από τα κατεστραμμένα κύτταρα ενδοκυττάρων καθ' ολοκληρίαν από τα μακροφάγα <sup>(55-57)</sup>.

### Ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα

Η ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα (Total Iron Binding Capacity, TIBC) είναι η μέγιστη ποσότητα του σιδήρου που μπορεί να συνδεθεί με την τρανσφερρίνη. Η μέτρηση της ολικής σιδηροδεσμευτικής ικανότητας χρησιμοποιείται στη διαφορική διάγνωση των αναιμιών και κατά τον έλεγχο χρόνιων καταστάσεων υπερφόρτωσης σιδήρου όπως η κληρονομική αιμοχρωμάτωση.

Επίσης, η μέτρηση της ολικής σιδηροδεσμευτικής ικανότητας αποτελεί σημαντικό δείκτη του διατροφικού status του σιδήρου στον οργανισμό. Σε αυτή την εξέταση, προστίθεται σίδηρος στον ορό του ασθενή (in vitro) έως ότου όλες οι θέσεις συνδέσεως της τρανσφερρίνης δεσμευθούν με σίδηρο. Στη συνέχεια, απομακρύνεται η περίσσεια σιδήρου και μετράται η συνολική ποσότητα του παραμένοντος (δεσμευμένου) σιδήρου, δίνοντας μια αξιολόγηση της ικανότητας της τρανσφερρίνης να δεσμεύει σίδηρο.

## Ενδοκυττάριος μεταβολισμός και αποθήκευση του Σιδήρου

### Ασταθής δεξαμενή σιδήρου

Ο σίδηρος που προσλαμβάνεται από το κύτταρο, είτε μέσω της τρανσφερρίνης είτε μέσω των άλλων οδών που προαναφέρθηκαν, ελευθερώνεται στο κυτταροπλάσμα σχηματίζοντας τη λεγόμενη «ασταθή δεξαμενή σιδήρου» (Labile Iron Pool - LIP), η φύση της οποίας δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί <sup>(19)</sup>. Στην ασταθή δεξαμενή σιδήρου προστίθεται και ο σίδηρος που προέρχεται από την ενδοκυττάρια αποδόμηση των πρωτεϊνών που περιέχουν αίμη ή σίδηρο. Ο ελεύθερος σίδηρος του κυτταροπλάσματος,  $Fe^{2+}$  και  $Fe^{3+}$ , δεσμεύεται με μικρή συγγένεια από χηλικούς παράγοντες χαμηλού μοριακού βάρους <sup>(18,20)</sup>. Λόγω της ασταθούς δέσμευσης ο σίδηρος

παραμένει σε οξειδοαναγωγικά ενεργή μορφή και μπορεί να συμμετέχει σε αντιδράσεις τύπου Fenton, οδηγώντας στην παραγωγή ελεύθερων ριζών υδροξυλίου και την πρόκληση κυτταρικής βλάβης. Αν και η ασταθής δεξαμενή σιδήρου του κυτταροπλάσματος αντιστοιχεί μόνο στο 3-5% του ενδοκυττάρου σιδήρου, αποτελεί μια πρώτη πηγή σιδήρου για την κάλυψη των κυτταρικών αναγκών (παραγωγή αίμης, μη αιμικών ενζύμων και σιδηροθειούχων συμπλόκων), και ως εκ τούτου πιστεύεται ότι τα επίπεδά της σχετίζονται με τον ολικό σίδηρο του κυττάρου <sup>(21)</sup>.

Αυξομειώσεις στα επίπεδα της «ασταθούς δεξαμενής σιδήρου» ενεργοποιούν ομοιοστατικούς μηχανισμούς τόσο σε κυτταρικό (IREs /Iron Responsive Element - IRPs/Iron Regulatory Proteins) όσο και σε συστημικό (ηπατιδίνη/επιδίνη) επίπεδο.

### Φερριτίνη

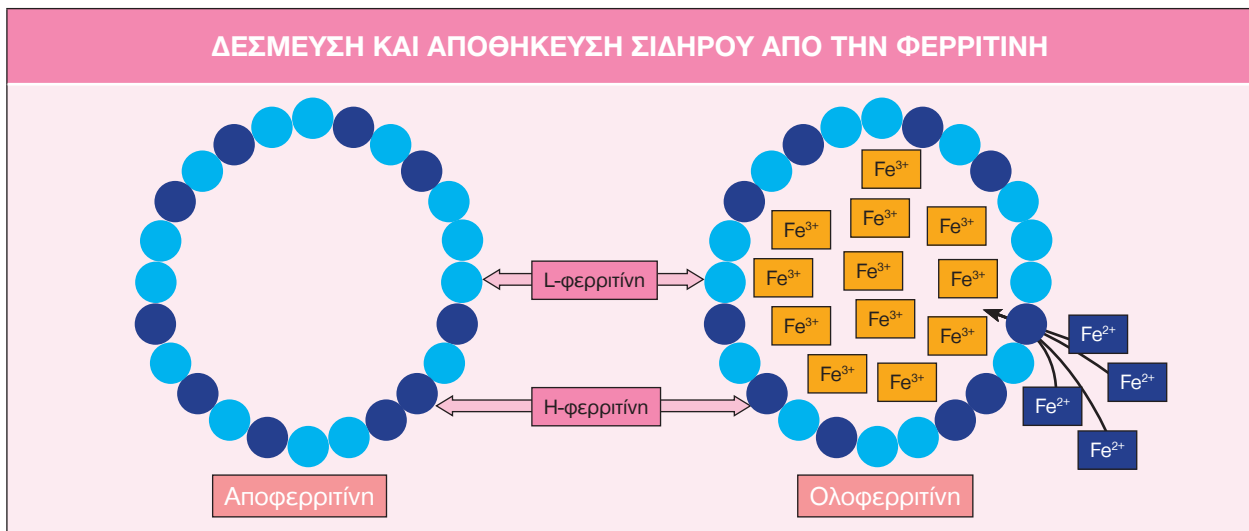
Ο σίδηρος της ασταθούς δεξαμενής σιδήρου, που δε χρησιμοποιείται για τις ανάγκες του κυττάρου και δεν εξάγεται από το κύτταρο, αποθηκεύεται στη φερριτίνη. Κάθε μόριο φερριτίνης αποτελείται από 24 υπομονάδες ελαφρών (L- light) και βαρέων (H - heavy) αλύσεων και μπορεί να δεσμεύσει περίπου 4.500 άτομα σιδήρου στην κοιλότητα που δημιουργείται από τη σφαιρική διάταξη των 24 υπομονάδων <sup>(22)</sup>. Η διαφορετική αναλογία H και L υπομονάδων δημιουργεί διαφορετικούς ιστικούς τύπους ισοφερριτίνων (Εικόνα 20.3).

Ο βασικός ρόλος της φερριτίνης είναι η αποθήκευση του πλεονάζοντος σιδήρου. Ο ρόλος της φερριτίνης



Εικόνα 20.3: Σχηματική απεικόνιση μορίου φερριτίνης.





**Εικόνα 20.4: Δέσμευση και αποθήκευση Σιδήρου από την φερριτίνη.** Ο σίδηρος δεσμεύεται αρχικά ως  $\text{Fe}^{2+}$  και οξειδώνεται σε  $\text{Fe}^{3+}$  από την Η-τύπου υπομονάδα της φερριτίνης. Εν συνεχεία ο  $\text{Fe}^{3+}$  αποθηκεύεται στην εσωτερική κοιλότητα της πρωτεΐνης. Η φερριτίνη που δεν έχει δεσμεύσει σίδηρο ονομάζεται αποφερριτίνη, ενώ αυτή που έχει δεσμεύσει ονομάζεται ολοφερριτίνη.

είναι εξαιρετικά σημαντικός, καθώς η αποθήκευση του σιδήρου διασφαλίζει ότι δε θα καταστεί τοξικός για το κύτταρο (μειώνοντας τη διαθεσιμότητα του διασθενή σιδήρου για αντιδράσεις τύπου Fenton<sup>(23)</sup> - **Πίνακας 20.3**) και ότι θα είναι άμεσα διαθέσιμος για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού στην παραγωγή της αιμοσφαιρίνης. Μεγαλύτερα ποσά σιδήρου αποθηκεύουν οι ισοφερριτίνες με μεγαλύτερη αναλογία L υπομονάδων. Ο σίδηρος που αποθηκεύεται στη φερριτίνη είναι τρισθενής. Αρχικά δεσμεύεται ως  $\text{Fe}^{2+}$ , εν συνεχεία οξειδώνεται σε  $\text{Fe}^{3+}$  από την Η-τύπου υπομονάδα της φερριτίνης και αποθηκεύεται στην εσωτερική κοιλότητα της πρωτεΐνης (**Εικόνα 20.4**).

Η δράση της φερριτίνης ως αντιοξειδωτικό μόριο είναι καίριας σημασίας για το κύτταρο. Ποντίκια στα οποία έχει εξαλειφθεί το γονίδιο που κωδικοποιεί την Η φερριτίνη πεθαίνουν σε εμβρυϊκή ηλικία<sup>(24)</sup>, ενώ η υπό όρους εξάλειψή του προκαλεί ηπατική βλάβη λόγω του οξειδωτικού στρες<sup>(25)</sup>.

Η απελευθέρωση του σιδήρου από το μόριο της φερριτίνης μπορεί να γίνει με:

- Αποδέσμευση ενώ το μόριο της φερριτίνης παραμένει ακέραιο.
- Απελευθέρωση λόγω καταστροφής του μορίου της φερριτίνης από το ενζυμικό σύστημα πρωτεασών κυτταροπλάσματος ή τα λυσοσωμικά πρωτεολυτικά ένζυμα. Η αδιάλυτη μορφή της φερριτίνης που συσσωρεύεται στα λυσοσωμάτια μετά από την πρωτεολυτική διάσπασή της ονομάζεται αιμοσιδηρίνη.

Κύριος ρυθμιστής της έκφρασης της φερριτίνης είναι τα επίπεδα του ενδοκυττάρου σιδήρου και συγκεκριμένα

της ασταθούς δεξαμενής σιδήρου. Η αύξηση των επιπέδων του ενδοκυττάρου σιδήρου αυξάνει την έκφραση της φερριτίνης, ώστε να αποθηκευτεί η περίσσεια του σιδήρου. Εκτός του σιδήρου η έκφραση της φερριτίνης επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, όπως η φλεγμονή, η υποξία, η ισχαιμία, το οξειδωτικό στρες, οι νεοπλασματικές καταστάσεις αλλά και ορισμένες ορμόνες.

### Ενσωμάτωση του ενδοκυττάρου Σιδήρου σε πρωτεΐνες

Ο σίδηρος είναι απολύτως απαραίτητος για τη διατήρηση της ζωής, διότι αποτελεί βασικό συντελεστή για την εκτέλεση μιας σειράς βασικών λειτουργιών στον ανθρώπινο οργανισμό, όπως, μεταξύ άλλων, η μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς, η αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων και η παραγωγή κυτταρικής ενέργειας, η σύνθεση και η επιδιόρθωση του DNA, και ο μεταβολισμός των ξενοβιοτικών, η εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών κλπ .

Οι λειτουργίες αυτές επιτελούνται από πρωτεΐνες στις οποίες ενσωματώνεται ο σίδηρος και διακρίνονται σε τέσσερις μεγάλες κατηγορίες<sup>(26-28)</sup>:

- Σφαιρίνες με δακτύλιο αίμης (αιμοπρωτεΐνες)
- Ένζυμα με δακτύλιο αίμης
- Πρωτεΐνες με το σύμπλεγμα σιδήρου-θείου (σιδηροθειούχα σύμπλοκα)
- Μη αιμικά ένζυμα

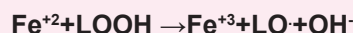
#### 1. Σφαιρίνες με δακτύλιο αίμης (αιμοπρωτεΐνες)

Οι αιμοπρωτεΐνες (αιμοσφαιρίνη, μυοσφαιρίνη, νευροσφαιρίνη) αποτελούν μη ενζυμικές σφαιρίνες, οι οποίες περιέχουν τη μεγαλύτερη ποσότητα σιδήρου στον ορ-

### ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΥΠΟΥ FENTON

Η πρώτη αναφορά αντίδρασης στην οποία εμπλέκονται ελεύθερες ρίζες έγινε από τον καθηγητή H.J.H. Fenton το 1894 πολύ πριν τον καθορισμό των ελευθέρων ριζών και των βλαπτικών τους επιδράσεων στο κύτταρο. Στην αντίδραση αυτή ο καθηγητής περιέγραψε τη δημιουργία ενός εντυπωσιακού βιολετί χρώματος μετά την ανάμειξη μιας σταγόνας δισθενούς θειικού σιδήρου (FeSO<sub>4</sub>) με μια σταγόνα υπεροξειδίου του υδρογόνου (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) σε αλκαλικό περιβάλλον. Ο καθηγητής Fenton παρατήρησε ότι η αντίδραση ήταν ασυνήθιστη και ότι ο σίδηρος δρούσε καταλυτικά. Αρκετά χρόνια αργότερα, όταν πια είχε εξακριβωθεί η ύπαρξη των ελευθέρων ριζών, προτάθηκε ένας ακριβέστερος μηχανισμός, ο οποίος καθιερώθηκε ως «αντίδραση Fenton».

Η αντίδραση αυτή αφορά στην διάσπαση υπεροξειδίων από τα ιόντα σιδήρου και τον σχηματισμό ριζών υδροξυλίου (OH<sup>•</sup>) και αλκόξυλο-ελευθέρων ριζών (LO<sup>•</sup>)

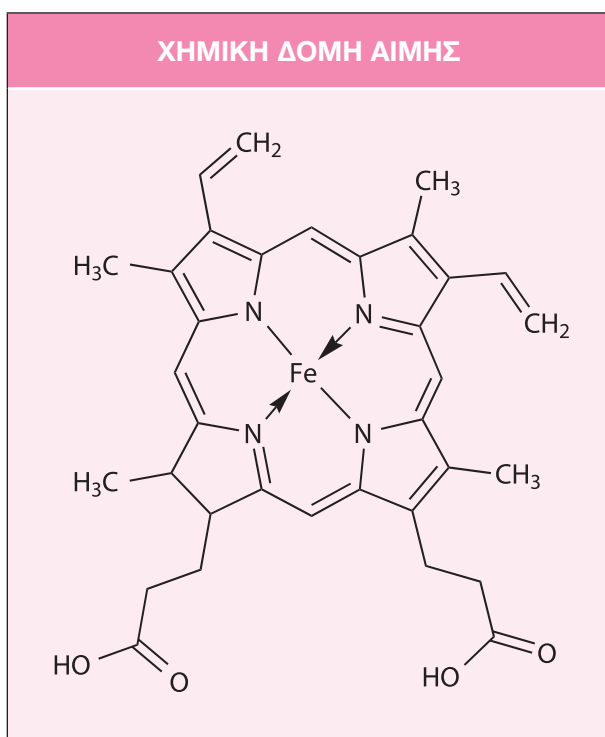


Εκτός των ιόντων σιδήρου, και άλλα μέταλλα μετάπτωσης έχουν την ικανότητα να καταλύουν αντιδράσεις «τύπου Fenton», αλλά ο σίδηρος είναι το πιο σημαντικό από βιολογικής απόψεως, διότι είναι ευρύτατα διαδεδομένος και συναντάται σε μεγάλες ποσότητες στα βιολογικά συστήματα.

Πίνακας 20.3: Αντιδράσεις τύπου Fenton.

γανισμό και μεταφέρουν το οξυγόνο που απαιτείται για την κυτταρική αναπνοή.

**Αιμοσφαιρίνη (Hb):** Αποτελείται από δύο ζεύγη πολυπεπτιδικών αλυσίδων που ελίσσονται και διαπλέκονται στον χώρο σχηματίζοντας ένα σχεδόν σφαιρικό μόριο. Προσαρτημένη σε μια αναδίπλωση κάθε αλυσίδας είναι μία αίμη, ένας επίπεδος τετραπυρρολικός δακτύλιος με ένα άτομο σιδήρου στο κέντρο του (Εικόνα 20.5).



Εικόνα 20.5: Χημική δομή αίμης.

Με την ειδική αυτή κατασκευή του μορίου της, η αιμοσφαιρίνη έχει την ιδιότητα να προσλαμβάνει ταχύτατα το οξυγόνο στους πνεύμονες και να το αποδίδει προοδευτικά στους ιστούς. Η αιμοσφαιρίνη που μεταφέρει O<sub>2</sub> ονομάζεται οξυαιμοσφαιρίνη (HbO<sub>2</sub>), ενώ η αιμοσφαιρίνη που έχει αποδώσει το O<sub>2</sub> ονομάζεται αναχθείσα αιμοσφαιρίνη (R-Hb).

Αναλόγως του είδους των πολυπεπτιδικών αλυσίδων διακρίνουμε τρεις μορφές αιμοσφαιρίνης: την HbA, την HbA<sub>2</sub> και την Hb F (Πίνακας 20.4).

Στους ενήλικες η αιμοσφαιρίνη A, αποτελεί το 97% της αιμοσφαιρίνης του ερυθρού αιμοσφαιρίου ενώ το υπόλοιπο 3% είναι αιμοσφαιρίνη A<sub>2</sub>. Η αιμοσφαιρίνη F είναι η κύρια αιμοσφαιρίνη του εμβρύου ενώ στον ενήλικα εξακολουθεί να παράγεται σε ποσοστό μικρότερο του 1%.

ΕΙΔΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ	
Είδος Αιμοσφαιρίνης	Ζεύγη πολυπεπτιδικών αλυσίδων
HbA	α <sub>2</sub> β <sub>2</sub>
HbA <sub>2</sub>	α <sub>2</sub> δ <sub>2</sub>
HbF	α <sub>2</sub> γ <sub>2</sub>

Πίνακας 20.4: Είδη αιμοσφαιρίνης.

**Μυοσφαιρίνη (Mb):** Η μυοσφαιρίνη αποτελείται από μία ενιαία αλυσίδα πρωτεΐνης και ομάδα αίμης. Εν αντιθέσει με την αιμοσφαιρίνη, η οποία είναι ένα τετραμερές, κάθε μόριο μυοσφαιρίνης φέρει μόνο ένα άτομο σιδήρου. Έχει υψηλή συγγένεια σύνδεσης για το οξυγόνο, το μονοξειδίο του άνθρακα, και το νιτρικό οξείδιο. Η μυοσφαιρίνη βρίσκεται στο μυϊκό ιστό (γραμμωτές και λείες μυϊκές ίνες καθώς και στον καρδιακό μυ) και λειτουργεί ως βραχυπρόθεσμη αποθήκη οξυγόνου, απελευθερώνοντας οξυγόνο κατά τη διάρκεια της μυϊκής σύσπασης, οπότε αυξάνουν οι μεταβολικές ανάγκες.

**Νευροσφαιρίνη (NgB):** Η νευροσφαιρίνη αποτελεί μια προσφάτως περιγραφείσα αιμοπρωτεΐνη που εκφράζεται στον κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, στον αμφιβληστροειδή και στους ενδοκρινείς ιστούς. Δεσμεύει αντιστρεπτά το οξυγόνο με συγγένεια πρόσδεσης υψηλότερη από εκείνη της αιμοσφαιρίνης, συμμετέχοντας στην παροχή οξυγόνου στους ιστούς του ΚΝΣ <sup>(29)</sup>.

## 2. Ένζυμα με δακτύλιο αίμης

Τα ένζυμα που περιέχουν δακτύλιο αίμης συμμετέχουν στην μεταφορά ηλεκτρονίων (π.χ. κυτόχρωμα a, b, f) και/ή έχουν δραστηριότητα οξειδάσης (π.χ. κυτόχρωμα P450, μυελοπεροξειδάση, κυκλοξυγενάση).

## 3. Μη αιμικά ένζυμα

Τα μη αιμικά ένζυμα δε φέρουν δακτύλιο αίμης, αλλά απαιτούν ως συμπράγοντα ιόντα σιδήρου (π.χ. υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης, της τυροσίνης, της τρυπτοφάνης και της λυσίνης)

## 4. Πρωτεΐνες με το σύμπλεγμα σιδήρου-θείου (σιδηροθειούχα σύμπλοκα ή σίδηρο-θειο-πρωτεΐνες)

Τα σιδηροθειούχα σύμπλοκα αποτελούν μια ομάδα πρωτεϊνών που περιέχουν ιόντα σιδήρου και θείου και συμμετέχουν στη μεταφορά ηλεκτρονίων, στην παρα-

γωγή ενέργειας (π.χ. NADH δεϋδρογενάση) και στον διπλασιασμό και στην επιδιόρθωση του DNA (DNA πολυμεράσες, DNA ελικάσες). Τα σιδηροθειούχα σύμπλοκα περιέχουν περισσότερο σίδηρο από τα αιμικά και μη αιμικά ένζυμα, οπότε τα επίπεδά τους επηρεάζονται πρώτα σε περιπτώσεις έλλειψης σιδήρου.

## Ιστική κατανομή και ανακύκλωση του Σιδήρου

Η συνολική ποσότητα του σιδήρου στον οργανισμό και η κατανομή του διαφέρει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Στους υγιείς ενήλικες άνδρες, η συνολική ποσότητα σιδήρου είναι 3-4 gr, ενώ στις ενήλικες γυναίκες, πριν την εμμηνόπαυση, είναι 2-3 gr <sup>(48)</sup>.

Ο σίδηρος αυτός κατανέμεται ως:

- 1. Σίδηρος της αιμοσφαιρίνης.** Περίπου 65-70% του συνολικού σιδήρου, που αντιστοιχεί σε 2,5 gr περίπου, αποτελεί συστατικό της αιμοσφαιρίνης στα κυκλοφορούντα ερυθρά αιμοσφαίρια. Ένα κυβικό εκατοστό συμπυκνωμένων ερυθρών περιέχει 1mg σιδήρου.
- 2. Αποθηκευμένος σίδηρος με τη μορφή φερριτίνης και αιμοσιδηρίνης.** Περίπου 13% του σιδήρου είναι αποθηκευμένος με τη μορφή της φερριτίνης και 12% με τη μορφή της αιμοσιδηρίνης, στον μυελό των οστών, στο ήπαρ και στον σπλήνα και αντιστοιχεί σε 800-1.200 mg σιδήρου.
- 3. Σίδηρος της μυοσφαιρίνης.** Αποτελεί περίπου 6% του συνολικού σιδήρου και ανευρίσκεται στο μυϊκό σύστημα.
- 4. Σίδηρος μεταφερόμενος με τρανσφερρίνη στο πλάσμα.** Αποτελεί το 0,1% του συνολικού σιδήρου και αντιστοιχεί σε 4 mg περίπου.

### ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

Ιστός / Κύτταρα	Ποσότητα σιδήρου
Αιμοσφαιρίνη	2,5-3,5 gr
Μυοσφαιρίνη	0,3-0,4 gr
Φερριτίνη και αιμοσιδηρίνη	0,8-1,2 gr
Αιμικά και μη αιμικά ένζυμα και σιδηροθειούχα σύμπλοκα	0,1 gr
Τρανσφερρίνη	0,03 gr
Ενδοκυττάρια δεξαμενή σιδήρου	0,07 mg

Πίνακας 20.5: Κατανομή του Σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό.

### 5. Σίδηρος συνδεδεμένος με αιμικά και μη αιμικά ένζυμα και σιδηροθειούχα σύμπλοκα και σίδηρος της ενδοκυττάριας δεξαμενής.

Η κατανομή του σιδήρου του οργανισμού αναγράφεται στον **Πίνακα 20.5**.

Είναι αξιοσημείωτο ότι δεν υπάρχει φυσιολογικός μηχανισμός απομάκρυνσης του σιδήρου από τον οργανισμό. Έτσι, τα 1-2 mg σιδήρου που προσλαμβάνονται ημερησίως από τη διατροφή αντιστοιχούν περίπου στην ίδια ποσότητα που απομακρύνεται κυρίως μέσω <sup>(11)</sup>:

- της απώλειας επιθηλιακών κυττάρων από:
  - το δέρμα
  - τον βλεννογόνο του εντέρου
  - τον βλεννογόνο του ουροποιητικού
  - τον βλεννογόνο του αναπνευστικού
- των εκκρίσεων (χολή, ούρα, ιδρώτας, σπέρμα)
- του αίματος (έμμηνος ρύση)

Ένα πολύ μικρό μέρος του σιδήρου που είναι δεσμευμένος στην τρανσφερρίνη του ορού προέρχεται από τη διατροφή. Το μεγαλύτερο μέρος αυτού προέρχεται από την **ανακύκλωση του ενδογενούς σιδήρου στον οργανισμό**, η οποία είναι έντονη και συνεχής (**Εικόνα 20.6**).

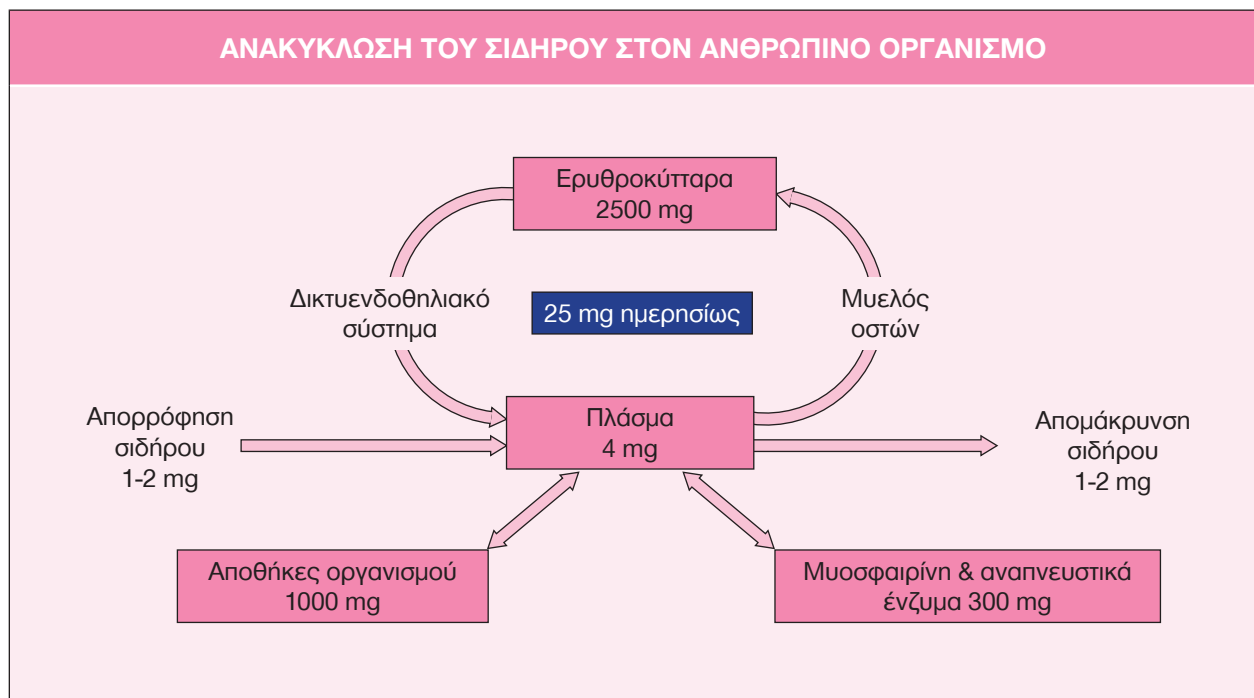
Οι ερυθροβλάστες του μυελού των οστών αποτελούν τους κύριους καταναλωτές του σιδήρου στον οργανισμό, καθώς χρησιμοποιούν τον σίδηρο στα πλαίσια της αιμοποίησης στην σύνθεση της αιμοσφαιρίνης. Για τη

σύνθεση της αιμοσφαιρίνης απαιτείται περίπου 1-1,25 mg σιδήρου την ώρα (περίπου 25-30 mg ημερησίως). Εάν λάβουμε υπ' όψιν ότι ο σίδηρος στον ορό (συνδεδεμένος στην τρανσφερρίνη) είναι περίπου 3-4 mg, συμπεραίνουμε, ότι ο σίδηρος στην τρανσφερρίνη ανακυκλώνεται περίπου 10 φορές ημερησίως. Πιο συγκεκριμένα, τα ελαττωματικά και γερασμένα ερυθρά κατακερματίζονται και φαγοκυτταρώνονται από το σύστημα μονοκύτταρων-μακροφάγων του ΔΕΣ. Στο εσωτερικό των μακροφάγων απελευθερώνεται ο σίδηρος από την αίμη με την δράση της οξυγενάσης της αίμης. Εν συνεχεία ο σίδηρος είτε αποθηκεύεται ως φερριτίνη στο εσωτερικό των μακροφάγων, είτε εξέρχεται μέσω της φερροπορτίνης και συνδέεται με την αποτρανσφερρίνη, ώστε να μεταφερθεί σε άλλα μέρη του οργανισμού που υπάρχουν ανάγκες σε σίδηρο. Ο ίδιος μηχανισμός αφορά στην ανακύκλωση του σιδήρου και από τους άλλους ιστούς.

Σε περίπτωση αυξημένων αναγκών σε σίδηρο, κινητοποιείται ο σίδηρος που είναι αποθηκευμένος στο ήπαρ και στα μακροφάγα του ΔΕΣ με τη μορφή φερριτίνης.

## Ρύθμιση της ομοιοστασίας του Σιδήρου

Ο σίδηρος αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για τη διατήρηση της ζωής και ως εκ τούτου σε περιπτώσεις στις οποίες τα επίπεδά του στον οργανισμό είναι χαμηλότερα του φυσιολογικού, προκαλούνται σοβαρές διαταραχές της



Εικόνα 20.6: Ανακύκλωση του Σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό.

οργανικής λειτουργίας. Ωστόσο, η ικανότητα του σιδήρου να καταλύει τη δημιουργία εξαιρετικά δραστηκών ελευθέρων ριζών παίζει κεντρικό ρόλο στην πρόκληση οξειδωτικών κυτταρικών βλαβών συμβάλλοντας στην πρόκληση κυτταρικής βλάβης. Για τον λόγο αυτό ο οργανισμός διαθέτει ένα εξαιρετικά εξελιγμένο και σύνθετο μηχανισμό ρύθμισης της ομοιοστασίας του σιδήρου, ώστε να διατηρεί τα επίπεδα σιδήρου του οργανισμού σε λειτουργικά και ασφαλή επίπεδα. Οι μηχανισμοί ρύθμισης της ομοιοστασίας του σιδήρου διακρίνονται σε εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια.

## Εξωκυττάρια ρύθμιση της ομοιοστασίας του Σιδήρου

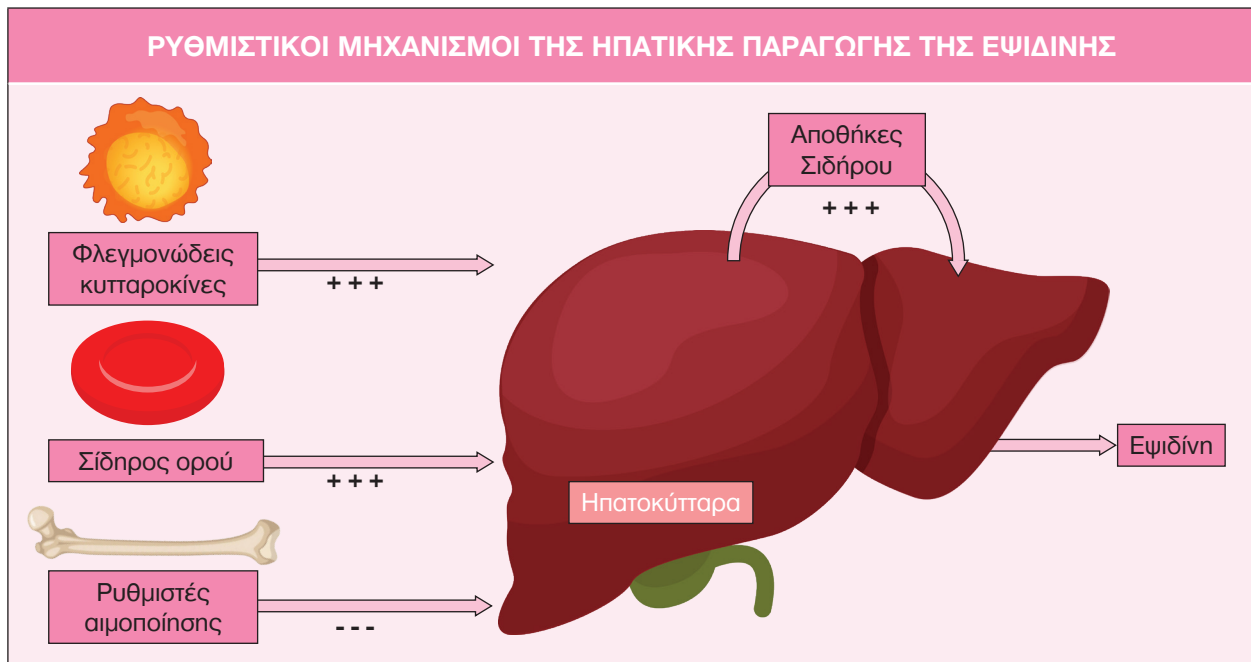
Ο κύριος ρυθμιστής της εξωκυττάριας ομοιοστασίας και ανακύκλωσης του σιδήρου στον οργανισμό είναι η ορμόνη επιδίνη (ηπατιδίνη). Η επιδίνη ανακαλύφθηκε το 2001 <sup>(30)</sup> και όπως προδίδει το δεύτερο όνομα της συντίθεται στο ήπαρ. Αρχικά συντίθεται ως προπεπτίδιο πλούσιο σε κυστεΐνη, αλλά απελευθερώνεται στην κυκλοφορία ως ενεργό 25πεπτίδιο.

Η επιδίνη έχει την ικανότητα εξειδικευμένης σύνδεσης με τη φερροπορτίνη στην επιφάνεια των αντίστοιχων κυττάρων-στόχων (εντεροκύτταρα, ηπατοκύτταρα και μακροφάγα δικτυοενδοθηλιακού συστήματος). Η σύνδεση αυτή προκαλεί την ενδοκύτωση του συμπλόκου και τον κατακερματισμό του στα λυσοσωμάτια και ως εκ τούτου μειωμένη έξοδο του σιδήρου από τα κύτταρα στόχους <sup>(31)</sup>.

Κατά συνέπεια, τα υψηλά επίπεδα επιδίνης στην κυκλοφορία του αίματος προκαλούν μείωση της εισόδου σιδήρου στην συστηματική κυκλοφορία από τα εντεροκύτταρα, τα ηπατοκύτταρα και τα μακροφάγα. Επιπροσθέτως, φαίνεται ότι η επιδίνη δρα και επί της απορρόφησης του σιδήρου από τον εντερικό αυλό, μειώνοντάς την. Αντιθέτως, μειωμένες τιμές επιδίνης συνεπάγονται αύξηση της εισόδου σιδήρου στην συστηματική κυκλοφορία.

Η έκφραση του γονιδίου της επιδίνης στο ήπαρ ρυθμίζεται με διάφορους σηματοδοτικούς μηχανισμούς (Εικόνα 20.7). Οι μηχανισμοί αυτοί επηρεάζονται από:

- 1. Τα επίπεδα του σιδήρου στον ορό του αίματος, τα οποία είναι συνδεδεμένα με τρανσφερρίνη:** Επί αύξησης των επιπέδων σιδήρου του ορού, αυξάνεται η έκφραση της επιδίνης και ως εκ τούτου μειώνεται η απελευθέρωση του σιδήρου στην συστηματική κυκλοφορία από τα εντεροκύτταρα, τα ηπατοκύτταρα και τα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος.
- 2. Την ύπαρξη φλεγμονής σε κάποιο σημείο του οργανισμού:** Η φλεγμονή προκαλεί μέσω της IL-6, αυξημένη έκφραση της επιδίνης και μειωμένη απελευθέρωση σιδήρου στην συστηματική κυκλοφορία. Με τον μηχανισμό αυτό, η χρόνια φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει αναιμία (αναιμία χρόνιας νόσου) <sup>(32)</sup>.
- 3. Την ένταση της αιμοποιητικής διαδικασίας:** Επί αύξησης της έντασης της αιμοποιητικής δια-



**Εικόνα 20.7: Ρυθμιστικοί μηχανισμοί της ηπατικής παραγωγής της επιδίνης.** Η ηπατική παραγωγή επιδίνης ρυθμίζεται μέσω 3 μηχανισμών: 1) μέσω της φλεγμονής, 2) μέσω των επιπέδων του σιδήρου στον ορό του αίματος, τα οποία είναι συνδεδεμένα με τρανσφερρίνη και 3) από την ένταση της αιμοποιητικής διαδικασίας.

δικασίας, τα αυξημένα επίπεδα ερυθροποιητίνης προκαλούν αύξηση έκκρισης από τα ερυθροειδή προγονικά κύτταρα του μυελού των οστών μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται ερυθροφερόνη. Η ερυθροφερόνη αποτελεί τον συνδετικό κρίκο μεταξύ της ερυθροποίησης και του σιδήρου, καθώς η αυξημένη παραγωγή ερυθροφερόνης, προκαλεί μείωση της έκφρασης της επιδίνης από το ήπαρ και ως εκ τούτου την αύξηση του διαθέσιμου σιδήρου που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για αιμοποίηση<sup>(33,34)</sup>.

## Ενδοκυττάρια ρύθμιση της ομοιοστασίας του Σιδήρου

Η ενδοκυττάρια ομοιοστασία του σιδήρου επιτυγχάνεται κυρίως μέσω μετα-μεταγραφικών ρυθμιστικών μηχανισμών. Βασίζεται στην αλληλεπίδραση των σιδηρορρυθμιστικών πρωτεϊνών IRP1 (Iron regulatory protein 1) και IRP2 (Iron regulatory protein 2) με τα σιδηροαπο-

κριτικά στοιχεία (IRE – Iron responsive elements) των mRNA που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που σχετίζονται με τη μεταφορά, την αποθήκευση και τη χρήση του σιδήρου στο κύτταρο<sup>(35-38)</sup>.

Σε ένδεια σιδήρου, η IRP1 ή η IRP2 προσδένονται στα IRE στις μη μεταφραζόμενες περιοχές (UTR) των mRNA που κωδικοποιούν για πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη διακίνηση και την αποθήκευση του σιδήρου. Πιο συγκεκριμένα αυξάνεται η έκφραση του υποδοχέα TfR1 και μειώνεται η έκφραση φερριτίνης και φερροπορτίνης. Ως εκ τούτου αυξάνεται η κυτταρική πρόσληψη σιδήρου και μειώνεται η αποθήκευση του ως φερριτίνη και η εξαγωγή από το κύτταρο μέσω της φερροπορτίνης. Με τον τρόπο αυτό αυξάνονται τα επίπεδα της ασταθούς δεξαμενής σιδήρου (LIP).

Αντιθέτως επί περίσσειας σιδήρου η IRP1 μετατρέπεται σε κυτταροπλασματική ακονιτάση με την πρόσδεση σιδηροθειούχων συμπλόκων, ενώ η IRP2 αποσταθερο-

### ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΠΟΥ ΜΕΤΕΧΟΥΝ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ

<b>Δωδεκαδακτυλικό κυτόχρωμα (αναγωγή του δωδεκαδακτύλου του κυτοχρώματος b)</b>	b DCYTb	Αναγωγή του Fe <sup>3+</sup> στις εντερικές λάχνες
<b>Μεταλλοαναγωγάσες STEAP (χρωμόσωμα 2, γονίδιο της STEAP3)</b>	STEAP3	Μεταλλοαναγωγή, ικανή να μετατρέπει τον σίδηρο από τη μορφή Fe <sup>3+</sup> στη μορφή Fe <sup>2+</sup>
<b>Οικογένεια διαλυτών φορέων 11, μέλος 2 (γονίδιο SLC11A2)</b>	DMT1	Μεταφορέας δισθενών μετάλλων (του Fe <sup>2+</sup> , του Mn <sup>2+</sup> , του Cd <sup>2+</sup> και πιθανώς του Cu <sup>2+</sup> )
<b>Οικογένεια διαλυτών φορέων 9, μέλος 3 (γονίδιο SLC9A3)</b>	NHE3	Εναλλάκτης νατρίου/υδρογόνου που παρέχει την κινητήρια δύναμη για τη λειτουργία του DMT1
<b>Οξειδάση της αίμης</b>	HO	Απελευθερώνει από το ενδόσωμα τον σίδηρο που ευρίσκεται υπό τη μορφή αίμης
<b>Πρωτεϊνικός μεταφορέας της αίμης (Heme Carrier Protein1)</b>	HCP1	Παρεμβαίνει στη μεταφορά της αίμης διά της ενδοκύττασης στο δωδεκαδάκτυλο
<b>Φερροπορτίνη</b>	FPN1	Επιτρέπει την έξοδο του σιδήρου από τα κύτταρα (δωδεκαδάκτυλο, μακροφάγα, πλακούντας)
<b>Ηφαιστίνη</b>	HEPH	Πρωτεΐνη που οξειδώνει τον δισθενή σε τρισθενή σίδηρο κατά την έξοδό του στο δωδεκαδάκτυλο. Στα μακροφάγα κύτταρα αυτή η λειτουργία επιτελείται από τη σερούλοπασμίνη
<b>Τρανσφερρίνη</b>	Tr	Πρωτεΐνη στο πλάσμα που μεταφέρει 1 ή 2 άτομα τρισθενούς σιδήρου στους ιστούς
<b>Ηπατιδίνη ή Επιδίνη</b>	HEPC	Παράγεται στο ήπαρ και ρυθμίζει την απορρόφηση του σιδήρου συνδεόμενη με τη φερροπορτίνη
<b>Ερυθροφερόνη</b>	ERFE	Παράγεται από τους ερυθροβλάστες πριν από την ωρίμασή τους σε ερυθρά. Αναστέλλει την έκφραση του γονιδίου της επιδίνης.

Πηγή: Μεταβολισμός σιδήρου και σχετιζόμενες παθολογικές καταστάσεις/ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ- Αίμα, Ιούλιος - Σεπτέμβριος 2016. Τόμος 7, Τεύχος 3.

Πίνακας 20.6: Πρωτεΐνες που μετέχουν στον μεταβολισμό του Σιδήρου.

ποιείται, ουβικινιλιώνεται και αποδομείται από το πρωτεόσωμα. Ως εκ τούτου μειώνεται η κυτταρική πρόσληψη του σιδήρου και αυξάνεται η εξαγωγή του από το κύτταρο και η αποθήκευσή του ως φερριτίνη, με τελικό αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων της ασταθούς δεξαμενής σιδήρου (LIP).

### Πρωτεΐνες που μετέχουν στον μεταβολισμό του Σιδήρου

Συνολικά οι πρωτεΐνες που μετέχουν στον μεταβολισμό του σιδήρου αναγράφονται στον **πίνακα 20.6**. Η γνώση των πρωτεϊνών αυτών είναι αναγκαία για την κατανόηση των νοσημάτων που αφορούν στον μεταβολισμό του σιδήρου.

## Σίδηρος και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Σιδήρου

Η συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) του σιδήρου στις Η.Π.Α και τον Καναδά όπως αυτή έχει καθοριστεί από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB)<sup>(58)</sup> αναγράφεται στον **πίνακα 20.7**. Ο καθορισμός των συστάσεων, βασίστηκε στην πρόληψη της σιδηροπενίας και στην διατήρηση επαρκών αποθηκών σε άτομα που ακολουθούν μικτή διαίτα.

Στην Ευρωπαϊκή ένωση η EFSA έχει καθορίσει πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς (τιμή αναφοράς πληθυσμιακής πρόσληψης / Population Reference Intake / P.R. I.) για τον σίδηρο<sup>(1)</sup> (**Πίνακας 20.8**). Ο υπολογισμός των διατροφικών συστάσεων για τους ενήλικες άνδρες και τις μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες έγινε με την χρήση παραγοντικών μοντέλων και την χρήση δεδομένων που αντλήθηκαν από τη Βόρειο Αμερική. Τα δεδομένα αυτά αφορούσαν στην ποσοστιαία απορρόφηση του σιδήρου της διατροφής, τις καθημερινές απώλειες σιδή-

ρου και τα επίπεδα φερριτίνης ορού. Πιο συγκεκριμένα οι ημερήσιες απώλειες σιδήρου στο 50<sup>ο</sup> εκατοστημόριο είναι 0,95 mg και ως μέση απορρόφηση του σιδήρου που διασφαλίζει επίπεδα φερριτίνης ορού τα 30 mg/L, ελήφθη το 16%. Στις προεμμηνοπαισιακές γυναίκες, οι αυξημένες συστάσεις προκύπτουν ως αποτέλεσμα των αυξημένων απωλειών σιδήρου λόγω της εμμήνου ρήσεως (1,34 mg έναντι 0,95 mg των μετεμμηνοπαισιακών γυναικών), παρά το γεγονός ότι αντιρροπιστικά εμφανίζεται αύξηση της απορρόφησης (18% έναντι 16% των μετεμμηνοπαισιακών γυναικών)<sup>(1)</sup>.

Αξιίζει να σημειωθεί ότι η πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς σιδήρου για τις προεμμηνοπαισιακές γυναίκες, όπως αυτή έχει καθοριστεί από την EFSA, αφορά στο 95% περίπου του συνόλου των προεμμηνοπαισιακών γυναικών. Το υπόλοιπο 5% αφορά σε γυναίκες με υψηλότερες απώλειες αίματος και ως εκ τούτου υψηλότερες απαιτήσεις σε σίδηρο. Αν και σε αυτή την υποομάδα μπορεί να υπάρχει ακόμα υψηλότερη αντισταθμιστική αύξηση της απορρόφησης του σιδήρου, εντούτοις λόγω ελλείψεων επαρκών δεδομένων δε μπορούν να καθοριστούν διατροφικές συστάσεις που να εξισορροπούν τις αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο. Σε βρέφη ηλικίας 7-11 μηνών και σε παιδιά έως 12 ετών, οι απαιτήσεις σε σίδηρο υπολογίστηκαν, λαμβάνοντας υπόψη τις ανάγκες για την ανάπτυξη, την αντικατάσταση των ημερήσιων απωλειών σιδήρου και υποθέτοντας ποσοστιαία απορρόφηση σιδήρου 10%<sup>(1)</sup>.

### Διατροφικές πηγές Σιδήρου

#### Διατροφικές πηγές αιμικού σιδήρου (Heme Iron)

Ο αιμικός σίδηρος προέρχεται από την αιμοσφαιρίνη και την μυοσφαιρίνη σε ζωικής προέλευσης τρόφιμα (κρέας, ψάρια και πουλερικά) και αποτελεί το 10-15% της συνολικής ποσότητας σιδήρου διατροφικής προέλευσεως<sup>(59)</sup>. Λόγω όμως της υψηλότερης απορρόφη-

### ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΣΙΔΗΡΟΥ

Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	19-50 έτη	>50 έτη
Άνδρες	0,27 mg*	11 mg	7 mg	10 mg	8 mg	11 mg	8 mg	8 mg
Γυναίκες	0,27 mg*	11 mg	7 mg	10 mg	8 mg	15 mg	18 mg	8 mg
Κύηση						27 mg	27 mg	
Γαλουχία						10 mg	9 mg	

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη)

Οι αντίστοιχες τιμές της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης σιδήρου για τους χορτοφάγους είναι υψηλότερες κατά 1,8 φορές

Πηγή: Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc: a Report of the Panel on Micronutrients external link disclaimer. Washington, DC: National Academy Press; 2001.

**Πίνακας 20.7: Συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη Σιδήρου σύμφωνα με το FNB.**

ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΣΙΔΗΡΟΥ			
Ηλικία		Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς (Population Reference Intake/ P.R.I.)*	
7-11 μήνες		11 mg	
1-6 έτη		7 mg	
7-11 έτη		11 mg	
12-17 έτη	Άνδρες	11 mg	
	Γυναίκες	13 mg	
>18 έτη	Άνδρες	11 mg	
	Γυναίκες	Προεμμηνόπαυσιακές	16 mg**
		Μετεμμηνόπαυσιακές	11 mg
Κύηση		16 mg	
Γαλουχία		16 mg	

\* Ως Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς ορίζεται το επίπεδο πρόσληψης ενός θρεπτικού συστατικού, το οποίο είναι επαρκές για το σύνολο σχεδόν (97,5%) του υγιούς πληθυσμού

\*\*Η Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς καλύπτει τις ανάγκες του 95% περίπου των προεμμηνόπαυσιικών γυναικών.

Πηγή: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iron. First published in the EFSA Journal: 21 October 2015. Adopted: 23 September 2015.

Πίνακας 20.8: Πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς Σιδήρου σύμφωνα με την EFSA.

σης και βιοδιαθεσιμότητάς του, συμβάλει σε ποσοστό άνω του 40% της συνολικής προσλαμβανόμενης ποσότητας σιδήρου.

#### Διατροφικές πηγές μη αιμικού σιδήρου (non Heme Iron)

Ο μη αιμικός σίδηρος ανευρίσκεται σε φυτικής προελεύσεως τροφές (φρούτα και λαχανικά), στα δημητριακά, σε γαλακτοκομικά προϊόντα, στο κρέας, σε εμπλουτισμένα τρόφιμα και στα συμπληρώματα διατροφής (υπό μορφή αλάτων σιδήρου) <sup>(58,60)</sup>. Ο μη αιμικός σίδηρος δεν απορροφάται όσο ο αιμικός σίδηρος, λόγω της δράσης αναστολέων της απορρόφησης που συχνά συνυπάρχουν στις τροφές που είναι πλούσιες σε μη αιμικό σίδηρο.

#### Σίδηρος σε συμπληρώματα διατροφής και φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα για χορήγηση από του στόματος

Οι συνθετέστερες μορφές σιδήρου στα συμπληρώματα διατροφής και τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα είναι τα άλατα δισθενούς ή τρισθενούς σιδήρου. Τα σκευάσματα αυτά διαφέρουν ως προς το άλας που περιέχουν, τη χημική μορφή (δισθενής ή τρισθενής σίδηρος), την περιεκτικότητα σε στοιχειακό σίδηρο και τον τρόπο αποδέσμευσης του (ταχεία ή παρατεταμένη) <sup>(61)</sup>.

Άλατα με δισθενή μορφή σιδήρου είναι: ο θειικός σίδη-

ρος, ο γλυκονικός σίδηρος, ο θειογλυκινικός σίδηρος, ενώ άλατα με τρισθενή μορφή σιδήρου είναι: ο πολυμαλτοζικός σίδηρος, ο σουκροζικός σίδηρος και ο πρωτεϊνοπλεκτικός σίδηρος.

Τα άλατα με δισθενή μορφή σιδήρου χαρακτηρίζονται από αυξημένη απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα, εν συγκρίσει με άλατα τρισθενούς σιδήρου. Η περιεκτικότητα των συνηθέστερα χρησιμοποιούμενων αλάτων σιδήρου σε στοιχειακό σίδηρο αναγράφεται στον **Πίνακα 20.9**.

Παρά τα αντιθέτως υποστηριζόμενα, τα σκευάσματα σιδήρου βραδείας απελευθέρωσης, μειονεκτούν έναντι των άλλων μορφών καθώς, εκτός από το υψηλότερο κόστος, δε διαθέτουν καλή απορρόφηση, μιας και ο σίδηρος απορροφάται κυρίως στο άπω δωδεκαδάκτυλο και την εγγύς νήστιδα <sup>(62)</sup>. Άλλες μορφές σκευασμάτων σιδήρου είναι ο καρβονυλικός σίδηρος, ο χηλικός σίδηρος, τα σύμπλοκα σιδήρου με χηλικούς πολυσακχαρίτες και τα πολυπεπίδια αιμικού σιδήρου.

#### Σίδηρος χρησιμοποιούμενος σε παρεντερικά σκευάσματα

Η παρεντερική χορήγηση σιδήρου αποτελεί επιλογή σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπου η από του στόματος χορήγηση δεν είναι αποτελεσματική. Οι διαθέσιμες μορφές σιδήρου για ενδοφλέβια χορήγηση είναι <sup>(63)</sup>:



## ΠΟΣΟΣΤΟ ΣΤΟΙΧΕΙΑΚΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΑΝΑ ΑΛΑΣ ΣΙΔΗΡΟΥ

Άλας Σιδήρου	Ποσοστό στοιχειακού Σιδήρου
Φουμαρικός Σίδηρος	33%
Θειικός Σίδηρος	20%
Γλυκονικός Σίδηρος	12%

Πηγή: Manoguerra AS, Erdman AR, Booze LL, Christianson G, Wax PM, Scharman EJ, et al. Iron ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43:553-70.

Πίνακας 20.9: Ποσοστό στοιχειακού Σιδήρου ανά άλας Σιδήρου.

- 1. Σύμπλεγμα σιδήρου-δεξτράνης υψηλού μοριακού βάρους:** Αποτέλεσε για πολλά χρόνια το σκεύασμα αναφοράς για ενδοφλέβια χορήγηση. Η υψηλή αντιγονικότητα των μορίων της δεξτράνης και η αυξημένη συχνότητα αλλεργικών αντιδράσεων (5%), έχουν περιορίσει τη σύγχρονη χρήση του.
- 2. Σύμπλεγμα σιδήρου-δεξτράνης χαμηλού μοριακού βάρους:** Εμφανίζει μικρότερο ποσοστό αλλεργικών αντιδράσεων και μπορεί να χορηγηθεί όλη η δόση σιδήρου εφ' άπαξ, με μικρές πιθανότητες ανεπιθύμητων παρενεργειών <sup>(65,66)</sup>.
- 3. Γλυκονικός σίδηρος:** Αντικατέστησε τα συμπλέγματα σιδήρου-δεξτράνης, διότι δεν εμφανίζει ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδίως όταν χορηγείται σε μικρές δόσεις <sup>(67)</sup>.
- 4. Σουκροζικός σίδηρος:** Αποτελεί την πλέον χρησιμοποιούμενη ενδοφλέβια μορφή σιδήρου. Εμφανίζει πολύ χαμηλό ποσοστό ανεπιθύμητων αντιδράσεων <sup>(68-70)</sup>.
- 5. Καρβοξυμαλτοζικός σίδηρος:** Αποτελεί την πρώτη από τις νεότερες μορφές ενδοφλεβίως χορηγούμενου σιδήρου, που εγκρίθηκαν για ταχεία χορήγηση υψηλών δόσεων. Μπορεί να χορηγηθούν 500-1.000 mg εφάπαξ εντός 15 λεπτών, με ελάχιστες πιθανότητες ανεπιθύμητων ενεργειών <sup>(70,71)</sup>.
- 6. Φερουμοξυτόλη (υπερπαραμαγνητικό οξειδίο του σιδήρου):** Αποτελεί νεότερη μορφή σιδήρου που έχει λάβει ένδειξη για την θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας σε πάσχοντες από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.
- 7. Ισομαλτοσιδικός σίδηρος:** Αποτελεί τη νεότερη μορφή ταχείας και σε μεγάλες δόσεις χορήγησης ενδοφλεβίως σιδήρου. Δύναται να χορηγηθούν δόσεις μέχρι και 20 mg/kg βάρους σώματος.

## Ανεπάρκεια Σιδήρου (Σιδηροπενία)

### Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της ανεπάρκειας Σιδήρου

Η ανεπάρκεια σιδήρου (σιδηροπενία-ΣΠ) αποτελεί τη συχνότερη ανεπάρκεια μικροθρεπτικού συστατικού παγκοσμίως ενώ η σιδηροπενική αναιμία (ΣΑ) που αποτελεί την κύρια κλινική εκδήλωση της έλλειψης του σιδήρου, παραμένει η πιο σημαντική μορφή αναιμίας διεθνώς. Η εκτιμώμενη συχνότητα της σιδηροπενίας (ΣΠ) παγκοσμίως είναι διπλάσια εκείνης της σιδηροπενικής αναιμίας.

Με τα προγράμματα πρόληψης σε άτομα που διατρέχουν κίνδυνο, όπως τα βρέφη, τα παιδιά προσχολικής ηλικίας, οι έφηβοι και οι νέες γυναίκες, τα ποσοστά της σιδηροπενικής αναιμίας έχουν μειωθεί στις υγειονομικά ανεπτυγμένες χώρες. Αντιθέτως η συχνότητα και η βαρύτητα της παραμένει υψηλή στην Κεντρική και τη Δυτική Αφρική και τη Νότια Ασία <sup>(73,74)</sup>.

Η συχνότητα της σιδηροπενίας, κατά την απουσία διατροφικής ενίσχυσης είναι περίπου 40% σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, 30% σε εφήβους και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και 38% στις εγκύους. Τα ποσοστά αυτά αντανακλούν τις αυξημένες διατροφικές ανάγκες σε σίδηρο κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων σταδίων της ζωής και αναλόγως του φύλου.

Στις αναπτυσσόμενες χώρες, η σιδηροπενία και η σιδηροπενική αναιμία οφείλονται συνήθως σε ανεπαρκή διατροφική πρόσληψη ή/και απώλεια αίματος λόγω εντερικών παρασιτικών λοιμώξεων (π.χ. ελμινθίαση). Στις αναπτυγμένες χώρες ορισμένες διατροφικές συνήθειες (π.χ. χορτοφαγική διατροφή) και παθολογικές συνθήκες (π.χ. χρόνια απώλεια αίματος ή δυσαπορρόφηση) αποτελούν τα συχνότερα αίτια σιδηροπενίας και

σιδηροπενικής αναιμίας.

Παραδόξως, η μείωση του επιπολασμού της σιδηροπενικής αναιμίας είναι δυσκολότερη σε χώρες υψηλού εισοδήματος εν συγκρίσει με χώρες χαμηλότερου εισοδήματος, κάτι που οφείλεται στο υψηλό ποσοστό σιδηροπενικής αναιμίας στους ηλικιωμένους στις πρώτες <sup>(75)</sup>.

## Αιτιοπαθογένεια σιδηροπενίας

Η σιδηροπενία προκύπτει είτε φυσιολογικά (ως αποτέλεσμα αυξημένων αναγκών ή του τρόπου ζωής) είτε παθολογικά (ως αποτέλεσμα υποκείμενης παθολογίας).

Ως εκ τούτου τα αίτια της σιδηροπενίας μπορούν να ταξινομηθούν σε 3 μεγάλες κατηγορίες:

1. Σιδηροπενία που προκύπτει από αυξημένες ανάγκες του οργανισμού, τις οποίες δεν καλύπτει η διατροφική πρόσληψη του σιδήρου.
2. Σιδηροπενία που προκύπτει από ανεπαρκή διατροφική πρόσληψη ή απορρόφηση / διαθεσιμότητα του σιδήρου ή παθολογική λειτουργία μεταφοράς.
3. Σιδηροπενία που προκύπτει λόγω απώλειας αίματος.

### Σιδηροπενία που προκύπτει από αυξημένες ανάγκες του οργανισμού

Σε αυτή την κατηγορία υπάγεται η σιδηροπενία που προκύπτει ως απόρροια της ανεπαρκούς κάλυψης των αναγκών του οργανισμού σε σίδηρο. Οι ανάγκες του οργανισμού σε σίδηρο είναι αυξημένες σε συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες, λόγω του ρυθμού της ανάπτυξης του οργανισμού.

#### Βρέφη έως 6 μηνών

Η σιδηροπενική αναιμία δε θεωρείται συχνή σε βρέφη ηλικίας κάτω των έξι μηνών καθώς κατά την διάρκεια των πρώτων 6 μηνών της ζωής τα βρέφη αξιοποιούν τις αποθήκες σιδήρου που έχουν κατά τη γέννηση. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση σιδηροπενίας με ή χωρίς την εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας κατά την γέννηση είναι η προωρότητα, η σιδηροπενική αναιμία της μητέρας, η υπολειπόμενη εμβρυϊκή αύξηση, και ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης. Οι αποθήκες σιδήρου του νεογνού προκύπτουν από το σίδηρο που έχει συσσωρευτεί ενδομητρίως κατά τη διάρκεια των τελευταίων 10 εβδομάδων της κύησης και εξαρτώνται από το αντίστοιχο status σιδήρου της μητέρας <sup>(76,77)</sup>. Επιπροσθέτως, αν και το μητρικό γάλα περιέχει υψηλή βιοδιαθεσιμότητα σιδήρου, η ποσότητα σιδήρου που παρέχει είναι μικρή (0,2 mg/L-0,4 mg/L), κάτι που καθιστά τις αποθήκες σιδήρου του

νεογνού εξαιρετικά σημαντικές. Ως εκ τούτου πρόωρα νεογνά, νεογνά με χαμηλό ΣΒ γέννησης και νεογνά των οποίων οι μητέρες είχαν σοβαρή έλλειψη σιδήρου διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης σιδηροπενίας <sup>(78-80)</sup>. Ειδικά σε ότι αφορά στα πρόωρα νεογνά, παρουσιάζεται σιδηροπενία στο πρώτο εξάμηνο της ζωής τους σε ένα ποσοστό 25% - 85% . Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι η πλήρωση των αποθηκών με σίδηρο ολοκληρώνεται στους τελευταίους τρεις μήνες της κύησης, που είναι περίοδος έντονης ερυθροποίησης. Για να επιτύχει κανείς επίπεδα σιδήρου στα πρόωρα παρόμοια με εκείνα των τελειόμηνων νεογνών, πρέπει να αυξήσει τα συνολικά αποθέματα τρεις έως έξι φορές κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας. Χωρίς συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου, τα πρόωρα νεογνά έχουν επιτυχή ερυθροποίηση περίπου μέχρι να διπλασιάσουν το βάρος γέννησης γύρω στο δεύτερο μήνα της ζωής. Εν αντιθέσει με τα τελειόμηννα βρέφη τα οποία εμφανίζουν σιδηροπενία το δεύτερο εξάμηνο της ζωής τους, όταν εξαντλούνται οι αποθήκες σιδήρου τους.

#### Βρέφη >6 μηνών - έως 3 έτη

Μετά το πέρας των έξι μηνών ο κίνδυνος εμφάνισης σιδηροπενίας αυξάνεται λόγω εξάντλησης των αποθηκών σιδήρου <sup>(81)</sup>. Έτσι, για την κάλυψη των ημερησίων αναγκών συστήνεται η ημερήσια πρόσληψη 11 mg σιδήρου, για βρέφη 7-12 μηνών και 7 mg σιδήρου για νήπια 1-3 ετών (Πίνακες 20.7 και 20.8). Το γάλα δεύτερης βρεφικής ηλικίας περιέχει συνήθως 10-12 mg/L σιδήρου, ο σίδηρος αυτός όμως χαρακτηρίζεται από περιορισμένη βιοδιαθεσιμότητα <sup>(82)</sup>.

Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη σιδηροπενία σε αυτό το ηλικιακό φάσμα είναι:

- η υψηλή πρόσληψη αγελαδινού γάλακτος,
- ο αποκλειστικός μητρικός θηλασμός χωρίς συμπληρωματική πρόσληψη σιδήρου,
- η μειωμένη πρόσληψη πλούσιων σε σίδηρο συμπληρωματικών τροφών,
- η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση και
- η μετανάστευση.

Η επίπτωση της σιδηροπενίας σε νήπια 1 - 3 ετών κυμαίνεται μεταξύ 6,6% και 15,2%, και της σιδηροπενικής αναιμίας μεταξύ 0,9% και 4,4% <sup>(87)</sup>.

Οι χαμηλές αποθήκες σιδήρου κατά τη γέννηση αλλά και η έλλειψη σιδήρου που αναπτύσσεται μέχρι την ηλικία των τριών ετών έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γνωσιακών και ψυχοκινητικών αναπτυξιακών διαταραχών <sup>(83-85)</sup>. Το γνωσιακό έλλειμμα που οφείλεται σε σιδηροπενία κατά την εμβρυϊκή, περιγεννητική, νεογνική και βρεφική περίοδο μπορεί να είναι μη αναστρέψιμο, ακόμη και στην περίπτωση της έγκαιρης αναπλήρωσης της έλλειψης του σιδήρου <sup>(86)</sup>.

Στα πλαίσια αυτά έχουν εκδοθεί συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες πρόληψης καθώς και διάγνωσης και θεραπείας της σιδηροπενίας και της σιδηροπενικής αναιμίας κατά την περιγεννητική, νεογνική και βρεφική περίοδο (δείτε: Σίδηρος στην Κλινική πράξη- Πρόληψη και θεραπεία σιδηροπενίας και σιδηροπενικής αναιμίας περιγεννητικής, νεογνικής και βρεφικής περιόδου).

### **Εφηβεία**

Η ταχεία σωματική ανάπτυξη εμφανίζεται, στα κορίτσια, μεταξύ 10 και 12 ετών και στα αγόρια, μεταξύ 12 και 15 ετών. Ο υψηλός ρυθμός της σωματικής ανάπτυξης σε αυτές τις ηλικίες συνοδεύεται από υψηλές διατροφικές απαιτήσεις σε σίδηρο. Υψηλότερο κίνδυνο σιδηροπενίας διατρέχουν τα έφηβα κορίτσια, έναντι των έφηβων αγοριών λόγω της εμμηναρχής και της απώλειας σιδήρου μέσω της εμμήνου ρύσης. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζεται στις διατροφικές συστάσεις τόσο του FDA (συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη σιδήρου 11 και 15 mg ημερησίως για αγόρια και κορίτσια ηλικίας 14-18 ετών αντίστοιχα) όσο και της EFSA (πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς σιδήρου 11 και 13 mg ημερησίως για αγόρια και κορίτσια ηλικίας 12-17 ετών αντίστοιχα- **Πίνακες 20.7 και 20.8**).

### **Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας**

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σιδηροπενίας λόγω της απώλειας σιδήρου μέσω της εμμήνου ρύσεως. Το γεγονός αυτό αντανακλάται και στις διατροφικές συστάσεις που αφορούν στην πρόσληψη σιδήρου σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα, εν συγκρίσει με τις αντίστοιχες των ανδρών της ίδιας ηλικίας. Από στοιχεία της NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2003-2006 το ποσοστό των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας στις ΗΠΑ που εμφάνιζαν χαμηλότερα όρια σε 2 από τους 3 δείκτες προσδιορισμού του status του σιδήρου (αιμοσφαιρίνη, φερριτίνη και ποσοστιαίος κορεσμός τρανσφερρίνης) ήταν 9,8% <sup>(88)</sup>.

### **Κύηση**

Ο σίδηρος είναι ιδιαίτερα σημαντικός στην κύηση λαμβάνοντας υπόψη την ταχύτατη κυτταρική και ιστική ανάπτυξη του εμβρύου. Υπολογίζεται ότι χρειάζονται επιπλέον 600-800 mg σιδήρου (300 mg για το έμβρυο/πλακούντα και 500 mg για τον αυξανόμενο όγκο των κυκλοφορούντων ερυθρών και του σώματος). Οι ολικές ανάγκες σιδήρου για τη διατήρηση του ισοζυγίου του σιδήρου στη διάρκεια της εγκυμοσύνης υπολογίζονται σε 1.200 mg ήτοι περίπου 800 mg της εγκυμοσύνης συν τα 230 mg που χρειάζεται μια μη έγκυος γυναίκα για το χρονικό διάστημα μιας τελειόμηνης κύησης συν τα 150 mg που χάνονται κατά τον τοκετό. Το γεγονός αυτό αντανακλάται στις διατροφικές συστάσεις που αφο-

ρούν στην πρόσληψη σιδήρου σε κυοφορούσες, εν συγκρίσει με τις αντίστοιχες μη κυοφορούντων γυναικών της ίδιας ηλικίας (**Πίνακες 20.7 και 20.8**).

Η έλλειψη σιδήρου αποτελεί την συχνότερη ανεπάρκεια μικροθρεπτικών συστατικών στην κύηση και πολύ συχνά προκαλεί σιδηροπενική αναιμία. Άνω του 20% των γυναικών στις ανεπτυγμένες χώρες ξεκινά την εγκυμοσύνη με εξαιρετικά χαμηλά αποθέματα σιδήρου. Το ποσοστό αυτό είναι ακόμα υψηλότερο στις αναπτυσσόμενες χώρες <sup>(76)</sup>. Η επίπτωση της σιδηροπενικής αναιμίας στις αναπτυσσόμενες χώρες κυμαίνεται στο 16% περίπου των κυοφορούντων γυναικών, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στις αναπτυσσόμενες χώρες ανέρχεται στο 56% <sup>(89)</sup>.

Παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο σιδηροπενίας και σιδηροπενικής αναιμίας στην κύηση είναι:

- η χορτοφαγία,
- οι λοιμώξεις (π.χ. εντερικές ελμινθιάσεις, ελονοσία),
- η πολύδυμη κύηση,
- η εφηβική εγκυμοσύνη,
- και η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση που επηρεάζει τόσο την πρόσβαση στα συμπληρώματα σιδήρου όσο και την συμμόρφωση στη λήψη τους <sup>(76,89,90)</sup>.

Η έλλειψη σιδήρου κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες, τόσο για την μητέρα, όσο και για το παιδί. Σε ότι αφορά στην μητέρα εκτός από τη συνήθη συμπτωματολογία (αδυναμία, κόπωση, μειωμένη απόδοση γνωσιακών λειτουργιών και μειωμένη ανοσολογική απόκριση) η έλλειψη σιδήρου αυξάνει την περιγεννητική μητρική θνησιμότητα <sup>(90)</sup>. Σε ότι αφορά στο παιδί, η έλλειψη σιδήρου της μητέρας έχει ενοχοποιηθεί ως παράγοντας κινδύνου πρόωρου τοκετού, γέννησης νεογνού με μικρό βάρος για την ηλικία κύησης, νεογνικής θνησιμότητας <sup>(90)</sup> και διαταραχών της γνωσιακής και ψυχοκινητικής ανάπτυξης <sup>(90-92)</sup> πιθανώς λόγω μείωσης των αποθηκών του σιδήρου στο νεογνό.

### **Σιδηροπενία που προκύπτει από ανεπαρκή διατροφική πρόσληψη ή απορρόφηση / διαθεσιμότητα του σιδήρου ή παθολογική λειτουργία τρανσφερρίνης**

#### **Ανεπαρκής διατροφική πρόσληψη**

Άτομα με σοβαρή υποθρεψία καθώς και οι χορτοφάγοι εμφανίζουν συχνά σιδηροπενία λόγω της ανεπαρκούς πρόσληψης σιδήρου. Σε ότι αφορά στους χορτοφάγους η ανεπαρκής πρόσληψη αφορά τον αιμικό σίδηρο που ανευρίσκεται σε ζωικής προελεύσεως τροφές, καθώς η κύρια μορφή σιδήρου σε τροφές φυτικής προελεύσεως είναι ο μη αιμικός σίδηρος. Ως εκ τούτου και λόγω μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας του μη αιμικού σιδήρου, οι χορτοφάγοι αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης σιδηροπενίας.

Για τον λόγο αυτό οι τιμές της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης σιδήρου για τους χορτοφάγους, όπως έχουν καθοριστεί στις ΗΠΑ από το Συμβούλιο Διατροφής και Τροφίμων (FNB) του Ινστιτούτου Ιατρικής (IOM) είναι υψηλότερες κατά 1,8 φορές από τις αντίστοιχες των ατόμων που ακολουθούν μια μικτή δίαιτα Δυτικού τύπου <sup>(58)</sup>. Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι χορτοφάγοι που ακολουθούν δίαιτα πλούσια σε ολικής αλέσεως ζυμαρικά, όσπρια, ξηρούς καρπούς, σπόρους, αποξηραμένα φρούτα, πράσινα φυλλώδη λαχανικά και δημητριακά ενισχυμένα με σίδηρο δεν εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο σιδηροπενίας <sup>(93)</sup>.

### **Διαταραχή της απορρόφησης του Σιδήρου**

Η διαταραχή της απορρόφησης του σιδήρου προκύπτει είτε ως διαταραχή της εισόδου στο εντεροκύτταρο, είτε ως διαταραχή της εξόδου από το εντεροκύτταρο και εισόδου στην συστηματική κυκλοφορία (διαταραχή διαθεσιμότητας σιδήρου). Οι παθολογικές καταστάσεις που δρουν παθοφυσιολογικά σε αυτό το επίπεδο, περιλαμβάνουν:

- **Ατροφική γαστρίτιδα:** Οι πάσχοντες από ατροφική γαστρίτιδα εμφανίζουν εκτός της ανεπάρκειας B12 και σιδηροπενία, καθώς η μείωση της οξύτητας στον στόμαχο επηρεάζει την απορρόφηση του σιδήρου. Η σιδηροπενία σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας μπορεί να προηγείται ακόμη και χρόνια της ανεπάρκειας της B12 <sup>(94)</sup>.
- **Λοίμωξη από H. Pylori:** Η λοίμωξη από H. Pylori σχετίζεται με τη σιδηροπενία, ιδιαίτερα σε παιδιά, ακόμη και κατά την απουσία αιμορραγίας από το γαστρεντερικό. Δεδομένα από την μελέτη NHANES (2000-2001), έδειξαν ότι η ανεπάρκεια σιδήρου (με βάση τις συγκεντρώσεις φερριτίνης ορού) ήταν συχνότερη κατά 40% σε παιδιά άνω των τριών ετών με λοίμωξη από H. Pylori <sup>(95)</sup>. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η λοίμωξη από H. Pylori προκαλεί σιδηροπενία περιλαμβάνουν την μικροσκοπική απώλεια αίματος από τον γαστρεντερικό αυλό, την πρόκληση ατροφικής γαστρίτιδας και την υπερανάπτυξη βακτηρίων τα οποία ανταγωνίζονται για διαιτητικό σίδηρο <sup>(94)</sup>.
- **Κοιλιοκάκη:** Η κοιλιοκάκη προκαλεί σιδηροπενία λόγω ατροφίας των εντερικών λαχνών και δυσαπορρόφησης του σιδήρου <sup>(96)</sup>.

**Ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με σκευάσματα σιδήρου από το στόματος και δε διαπιστώνεται αιτία αιμορραγίας από το πεπτικό, θα πρέπει να διερευνηθούν για κοιλιοκάκη, λοίμωξη με H. pylori και ατροφική γαστρίτιδα με βιοψίες στομάχου και δωδεκαδακτύλου.**

- **Φλεγμονώδης νόσος εντέρου (N.Crohn και Ελκώδης Κολίτιδα):** Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου προκαλεί δυσαπορρόφηση του σιδήρου και σιδηροπενία με δυο μηχανισμούς: α) μέσω φλεγμονής του εντερικού βλεννογόνου και β) μέσω αυξημένης παραγωγής εψιδίνης από το ήπαρ, απόρροια της χρόνιας φλεγμονής. Επιπροσθέτως, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου συνοδεύεται συχνά από μικροσκοπική απώλεια αίματος από τον γαστρεντερικό αυλό <sup>(97)</sup>.
- **Χειρουργικές επεμβάσεις γαστρεντερικού:** οι χειρουργικές επεμβάσεις στο γαστρεντερικό (Γαστρεκτομή, δωδεκαδακτυλική παράκαμψη, βαριατρικό χειρουργείο) προκαλούν σιδηροπενία λόγω μείωσης της συνολικής απορροφητικής επιφάνειας του γαστρεντερικού <sup>(98)</sup>.
- **Παχυσαρκία:** η παχυσαρκία συχνά συνοδεύεται από σιδηροπενία καθώς προκαλεί μείωση της διαθεσιμότητας του σιδήρου λόγω αυξημένης παραγωγής εψιδίνης από το ήπαρ, απόρροια της χρόνιας φλεγμονής <sup>(99,100)</sup>.
- **Χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα και χρόνιες λοιμώξεις (Αναιμία Χρόνιας Νόσου):** Η αναιμία χρόνιας νόσου (AXN) αποτελεί τη συχνότερη μορφή αναιμίας που εμφανίζεται σε νοσηλεύμενους ασθενείς και τη δεύτερη σε συχνότητα μετά τη σιδηροπενική παγκοσμίως. Τελευταία χρησιμοποιείται και ο όρος «αναιμία της φλεγμονής» καθώς αντανακλά καλύτερα την παθοφυσιολογία της AXN. Η AXN συνοδεύει πληθώρα παθολογικών καταστάσεων όπως οι οξείες και χρόνιες λοιμώξεις, οι φλεγμονώδεις καταστάσεις, τα αυτοάνοσα νοσήματα, οι νεοπλασίες, η χρόνια νεφρική νόσος κ.α. Πρόκειται για αναιμία ανοσιακά καθοδηγούμενη που προκύπτει από τη δράση κυτταροκινών και πρωτεϊνών οξείας φάσης, με κυριότερη την εψιδίνη. Ένας από τους κύριους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς είναι η διαταραχή της διαθεσιμότητας του σιδήρου λόγω της αύξησης έκκρισης της εψιδίνης <sup>(101)</sup>.
- **Σιδηροπενική αναιμία, ανθεκτική στη θεραπεία με σίδηρο (Iron-Refractory Iron Deficiency Anemia- IRIDA):** Η IRIDA προκαλείται λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο της ματριπτάσης-2 (TMPRSS6), μιας πρωτεάσης σερίνης που ρυθμίζει αρνητικά την έκφραση του γονιδίου της εψιδίνης. Χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα φερριτίνης, μικροκυτταρική αναιμία ανθεκτική στη θεραπεία με σίδηρο και παράδοξα υψηλά επίπεδα εψιδίνης <sup>(108)</sup>.

### **Παθολογική λειτουργία τρανσφερρίνης**

Εδώ υπάγονται σπάνιες καταστάσεις στις οποίες διατα-

ράσσεται η φυσιολογική λειτουργία της τρανσφερρίνης και ως εκ τούτου η ιστική κατανομή του σιδήρου. Τέτοιες καταστάσεις είναι:

- Η συγγενής απρανσφερριναίμια
- Τα αυτοαντισώματα έναντι του υποδοχέα της τρανσφερρίνης
- Οι πολυμορφισμοί τρανσφερρίνης

### Σιδηροπενία που προκύπτει λόγω απώλειας αίματος

Η απώλεια αίματος αποτελεί μια από τις συχνότερες και σοβαρότερες αιτίες σιδηροπενικής αναιμίας. Απώλεια αίματος μεγαλύτερη από 5-10 ml ημερησίως δε μπορεί να καλυφθεί με την ημερήσια ποσότητα σιδήρου που απορροφάται με την τροφή, οδηγώντας σε αυξημένες απώλειες σιδήρου, εξάντληση των αποθηκών και σιδηροπενία. Η απώλεια αίματος μπορεί να προέρχεται:

- **από το γαστρεντερικό:** π.χ. σε ισοφαγίτιδα, διαβρωτική γαστρίτιδα, πεπτικό έλκος, εκκολπωματίτιδα, καλοήθεις και κακοήθεις όγκους του πεπτικού, φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, αγγειοδυσπλασίες, αιμορροϊδοπάθεια, προσβολή από αγκυλόστομα, αθλητές κ.α. Η αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα αποτελεί τη συχνότερη αιτία σιδηροπενίας στους ενήλικες άνδρες και στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Η συχνότητα ανεύρεσης παθολογικού αιτίου αιμορραγίας από το πεπτικό σύστημα σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία ποικίλει, από 43-86%. Πιο συχνά ανευρίσκονται καλοήθεις διαβρωτικές βλάβες στο ανώτερο πεπτικό που αντιστοιχούν σε 39-57% όλων των παθολογικών καταστάσεων που διαπιστώνονται. Η συχνότερη αιτία αιμορραγίας από το κατώτερο πεπτικό είναι ο καρκίνος του παχέος εντέρου που αντιστοιχεί σε 42-69% των βλαβών που έχουν διαπιστωθεί με την κολονοσκόπηση.
- **από το ουροποιογεννητικό:** π.χ. σε μικροσκοπική αιματουρία, έμμηνο ρύση, μηνορραγία (ινομυώματα, κακοήθη νεοπλασμάτα).
- **ενδαγγειακά (ενδαγγειακή αιμόλυση):** π.χ. σε νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία από ψυχρά αντισώματα, αιμοσφαιρινουρία, καταστροφή ερυθρών από μεταλλικές βαλβίδες, μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση.
- **συστηματικά:** π.χ. σε αιμορραγικές τηλεαγγειεκτασίες, χρόνια σχιστοστομίαση, σύνδρομο Münchhausen (αυτοεπαγόμενες αιμορραγίες), αιμοδοσία.

**Αιμοδοσία και σιδηροπενία:** 2-3 ημέρες μετά την αιμοδοσία, η αιμοσφαιρίνη μειώνεται κατά 2 gr/dL περίπου, και επανέρχεται στα προ της αιμοδοσίας επίπεδα, μετά

από 30 έως 50 ημέρες<sup>(102,103)</sup>. Στους άνδρες, με μια αιμοδοσία 450 ml αίματος, χάνονται 200 - 250 mg σιδήρου, τα οποία αναπληρώνονται με κατάλληλη διατροφή σε περίπου σε τρεις μήνες. Στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που αιμοδοτούν προστίθεται ο όγκος αίματος που χάνεται επίσης με την έμμηνο ρύση και ο οποίος υπολογίζεται στα 650 ml κατά μ.ο.. Με βάση τα δεδομένα αυτά, το μεσοδιάστημα μεταξύ των αιμοδοσιών δεν πρέπει να είναι μικρότερο από 3 μήνες για τους άνδρες και 6 μήνες ή περισσότερο για τις γυναίκες<sup>(102)</sup>. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ανεπάρκεια σιδήρου είναι σπάνια σε άνδρες αιμοδότες μετά την αιμοδοσία πρώτης φοράς, ενώ το ποσοστό σιδηροπενίας των γυναικών αιμοδοτριών πρώτης φοράς ανέρχεται στο 10%. Στους τακτικούς αιμοδότες ωστόσο, ακόμη και όταν τηρούνται, τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των αιμοδοτήσεων οι τιμές της φερριτίνης μειώνονται τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες, με το 30% έως 50% των γυναικών και το 20% έως 50% των ανδρών να έχουν επίπεδα φερριτίνης <15 ng/mL<sup>(102,104)</sup>. Σύμφωνα με μια σχετικά πρόσφατη μελέτη σε 14.737 τακτικούς αιμοδότες που διεξήχθη στην Δανία (Danish Blood Donor Study, 2014) ως κύριοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση σιδηροπενίας σε αιμοδότες, καθορίστηκαν το φύλο, η βαρύτητα της έμμηνο ρύσεως και η συχνότητα των αιμοδοτήσεων, ενώ οι διαιτητικές συνήθειες και η χορήγηση σιδήρου, είχαν ασθενέστερη συσχέτιση<sup>(105)</sup>.

**Αθλητές και Σιδηροπενία:** Η αναιμία λόγω έλλειψης σιδήρου είναι πολύ συχνή σε αθλητές. Το ποσοστό αυτό είναι σημαντικά υψηλότερο σε αθλήτριες καθώς έχει περιγραφεί συχνότητα έως 15%, κάτι που αποδίδεται παραδοσιακά στην απώλεια σιδήρου μέσω εμμήνου ρύσεως και στις διαφορές στη διαιτητική πρόσληψη σιδήρου στις γυναίκες<sup>(106)</sup>. Κατά την έντονη άσκηση πρόσθετοι μηχανισμοί συμβάλλουν στην προοδευτική απώλεια σιδήρου από τον οργανισμό του αθλητή<sup>(107)</sup>:

1. Λανθάνουσα απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό σωλήνα, λόγω παροδικής ισχαιμίας του εντέρου καθώς η ροή του αίματος εκτρέπεται στους σκελετικούς μύες κατά τη διάρκεια της άσκησης. Η αιμορραγία αυτή είναι συχνή σε δρομείς μεγάλων αποστάσεων και είναι αναστρέψιμη και καλοήθης.
2. Μικροσκοπική αιματουρία, λόγω νεφρικής ισχαιμίας και άμεσου τραύματος της κύστης. Η μικροσκοπική αιματουρία είναι εξαιρετικά συχνή σε δρομείς μεγάλων αποστάσεων (έως 90%) και εμφανίζεται εντός 24 έως 72 ωρών μετά το πέρας του μαραθωνίου.
3. Αιμόλυση. Η αιμόλυση έχει περιγραφεί σε δρομείς μεγάλων αποστάσεων και κολυμβητές, καθώς τα ερυθροκύτταρα καταστρέφονται από τις έντονες μυϊκές συστολές. Σε περιπτώσεις έντονης αιμόλυσης, και αιμοσφαιρινουρίας μπορεί να προκληθεί σιδηροπενία.

## Κλινική εικόνα της σιδηροπενίας

Η σιδηροπενία αναλόγως της βαρύτητας της έλλειψης σιδήρου διακρίνεται σε 3 στάδια:

- 1. Εξάντληση των αποθηκών του σιδήρου:** Αποτελεί το πρώιμο στάδιο και αναγνωρίζεται από τα χαμηλά επίπεδα της φερριτίνης του ορού. Επίπεδα φερριτίνης χαμηλότερα των 12 μg/l θεωρούνται διαγνωστικά της εξάντλησης των αποθηκών του σιδήρου. Στο στάδιο αυτό η αιμοσφαιρίνη και οι δείκτες των ερυθρών παραμένουν φυσιολογικά. Ενδεχομένως τα χαμηλά επίπεδα επιδίνης να αποτελούν ένα σημαντικό δείκτη του πρώιμου αυτού σταδίου.
- 2. Σιδηροπενία χωρίς αναιμία:** Στο στάδιο αυτό η αιμοσφαιρίνη παραμένει φυσιολογική αλλά αρχίζουν να εμφανίζονται διαταραχές σε άλλες παραμέτρους όπως ελαττωμένος κορεσμός τρανσφερίνης, αυξημένα επίπεδα υποδοχέων τρανσφερίνης, αυξημένη ψευδαργυρούχος πρωτοπορφυρίνη ερυθρών, αυξημένα υπόχρωμα ερυθροκύτταρα και χαμηλή περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη των δικτυοερυθροκυττάρων.
- 3. Σιδηροπενική αναιμία:** Στο στάδιο αυτό η διαταραχή της ερυθροποίησης είναι σημαντική και εκδηλώνεται ως αναιμία. Τα κλασικά βιοχημικά ευρήματα της σιδηροπενικής αναιμίας λόγω της διαταραχής της σιδηροπενικής ερυθροποίησης, περιλαμβάνουν αναιμία, ελαττωμένο μέσο όγκο ερυθρών (μικροκυττάρωση), ελαττωμένη μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης κατά ερυθρό (υποχρωμία), αυξημένο δείκτη κατανομής ερυθρών (λόγω της ανισοκυττάρωσης), ελαττωμένη ή παντελώς απουσία αιμοσιδηρίνη στο μυελό των οστών (εκτιμάται με τη χρώση Prussian Blue στα μακροφάγα του μυελού). Η κλινική συμπτωματολογία της σιδηροπενικής αναιμίας διακρίνεται σε: (i) συμπτώματα αναιμίας και (ii) συμπτώματα που προκύπτουν από τη σιδηροπενία των ιστών.
  - i. Συμπτώματα αναιμίας:** Οι ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί (διαπίστωση αναιμίας σε έλεγχο ρουτίνας) ή να εμφανίζουν μη ειδική συμπτωματολογία οφειλόμενη στην αναιμία όπως αδυναμία, καταβολή δυνάμεων, ευερεθιστότητα, κεφαλαλγία, μειωμένη αντοχή στην άσκηση, μειωμένη πνευματική απόδοση.
  - ii. Κλινικές εκδηλώσεις που προκύπτουν από τη σιδηροπενία των ιστών:** Στα πλαίσια της σιδηροπενίας μπορεί να προκληθεί ποικίλη συμπτωματολογία σε επιθηλιακούς ιστούς<sup>(109)</sup>. Ο ακριβής μηχανισμός αυτών των αλλοιώσεων δεν είναι γνωστός. Οι ιστοί που μπορεί να

προσβληθούν είναι η γλώσσα και η στοματική κοιλότητα (γλωσσίτιδα με συνδρόμο καυσαλγία και ατροφία θηλών, γωνιακή χειλίτιδα, έλκη και ραγάδες στόματος)<sup>(109)</sup>, ο υποφάρυγγας και ο οισοφάγος (προοδευτική δυσφαγία η οποία περιορίζεται στις στερεές τροφές και εντοπίζεται πίσω από τον κρικοειδή χόνδρο), ο στόμαχος (μη ειδική γαστρίτιδα)<sup>(110)</sup>, τα νύχια (λέπτυνση, επιπέδωση και αυξημένη ευθραυστότητα της ονυχιαίας πλάκας, κοιλονυχία) και το τριχωτό της κεφαλής (τελογενής αλωπεκία). Η τριάδα των συμπτωμάτων: επώδυνος δυσφαγία, γωνιακή χειλίτιδα και ατροφική γλωσσίτιδα η οποία συνοδεύει ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία είναι γνωστή ως σύνδρομο Plummer-Vinson ή σιδηροπενική δυσφαγία<sup>(109)</sup>. Ένα χαρακτηριστικό αν και σπάνιο σύμπτωμα βαριάς σιδηροπενίας είναι η αλλοτριοφαγία (Pica), η οποία ορίζεται σαν τροφική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από έντονη επιθυμία για φαγητό μη βρώσιμων υλικών όπως: πάγου, σκόνης, άσβεστου, χώματος και άλλων<sup>(109)</sup>.

## Αξιολόγηση του status του Σιδήρου του οργανισμού

Η εκτίμηση της επάρκειας του σιδήρου στον οργανισμό γίνεται με τις κάτωθι εργαστηριακές παραμέτρους:

- 1. Επίπεδα του σιδήρου στον ορό:** ιστορικά έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης επάρκειας σιδήρου στον οργανισμό καθώς τα επίπεδα σιδήρου του ορού είναι χαμηλά σε καταστάσεις ένδειας σιδήρου<sup>(111)</sup>. Εν τούτοις δε θεωρείται αξιόπιστος δείκτης καθώς τα επίπεδα σιδήρου ορού παρουσιάζουν ημερήσιες διακυμάνσεις και επηρεάζονται από πληθώρα παθολογικών καταστάσεων όπως λοιμώξεις, φλεγμονές, κακοήθειες, αιμορραγία, χημειοθεραπεία, έμφραγμα μυοκαρδίου κ.ά. Τα επίπεδα σιδήρου στον ορό θα πρέπει να αξιολογούνται σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους εκτίμησης της επάρκειας σιδήρου<sup>(112)</sup>.
- 2. Ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα του ορού (TIBC):** αποτελεί τη μέγιστη ποσότητα του σιδήρου που μπορεί να συνδεθεί με την τρανσφερίνη. Σε συνδυασμό με τα επίπεδα του σιδήρου του ορού χρησιμοποιείται για τον ποσοστιαίο καθορισμό του κορεσμού της τρανσφερίνης ορού (Κορεσμός τρανσφερίνης ορού = λόγος επιπέδων σιδήρου του ορού προς TIBC)<sup>(109,112)</sup>. Στη σιδηροπενική αναιμία η TIBC είναι υψηλή και ο κορεσμός τρανσφερίνης είναι συνήθως χαμηλότερος του 10%<sup>(113)</sup>. Κορεσμός <16% θεωρείται ανεπαρκής για ερυθροποίηση.

**3. Επίπεδα φερριτίνης του ορού:** αντανακλούν τις αποθήκες σιδήρου στον οργανισμό στην πλειονότητα των περιπτώσεων <sup>(113)</sup>. Η μείωση της φερριτίνης ορού αντανακλά σχεδόν πάντα την ελάτπωση των αποθηκών σιδήρου. Σπανιότερα μπορεί να συνυπάρχει υποθυρεοειδισμός ή έλλειψη βιταμίνης C <sup>(114)</sup>. Οι περιορισμοί της χρήσης της προκύπτουν από το γεγονός ότι:

- Πρόκειται για πρωτεΐνη οξείας φάσεως και ως εκ τούτου αυξάνεται σε καταστάσεις φλεγμονής/λοίμωξης (ρευματοειδής αρθρίτιδα, χρόνια νεφρική νόσος, κακοήθειες, νόσος του Gaucher, ηπατίτιδα, αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο)
- Η χρησιμότητά της είναι ιδιαίτερα περιορισμένη στην εγκυμοσύνη καθώς οι συγκεντρώσεις της ελαττώνονται στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ακόμα και αν ανιχνεύεται σίδηρος στο μυελό των οστών <sup>(115)</sup>.

Επίπεδα φερριτίνης ορού ενδεικτικά ανεπάρκειας σιδήρου είναι <12 ng/ml για παιδιά μικρότερα της ηλικίας των 5 ετών και <15 ng/ml για ενήλικες άντρες και γυναίκες. Σε περιπτώσεις φλεγμονής επίπεδα φερριτίνης <30 ng/ml είναι ενδεικτικά σιδηροπενικής αναιμίας.

**4. Υποδοχείς τρανσφερρίνης του ορού (TfR):** Είναι αυξημένοι επί σιδηροπενίας αλλά όχι στην αναιμία χρονίας νόσου και αντανακλούν συνολικά το επίπεδο ερυθροποίησης. Η μέτρηση των TfR έχει περιορισμούς <sup>(116,117)</sup> και δεν έτυχε ευρείας εφαρμογής. Ο πιο αξιόπιστος δείκτης είναι ο λόγος των υποδοχέων τρανσφερρίνης του ορού προς τον λογάριθμο των επιπέδων φερριτίνης του ορού (sTfR/ferritin index). Ο δείκτης αυτός αυξάνεται στη σιδηροπενία <sup>(113)</sup>.

**5. Οι ερυθροκυτταρικοί δείκτες:** Αποτελούν δείκτες που περιγράφουν τα χαρακτηριστικά των ερυθροκυττάρων στην γενική αίματος και αντανακλούν τις μορφολογικές αλλοιώσεις τους λόγω της διαταραχής της ερυθροποίησης επί σιδηροπενίας (αύξηση εύρους κατανομής ερυθρών (RDW), υποχρωμία, μικροκυττάρωση) <sup>(109,118)</sup>.

**6. Νεότεροι δείκτες (αιμοσφαιρίνη των δικτυοερυθροκυττάρων / εψιδίνη του ορού):** Η μέτρηση της αιμοσφαιρίνης των δικτυοερυθροκυττάρων (CHr) <sup>(119)</sup> επιτρέπει την εκτίμηση σε πραγματικό χρόνο της ερυθροποίησης στον μυελό. Τα επίπεδα της εψιδίνης του ορού είναι ελαττωμένα στη σιδηροπενική αναιμία <sup>(120)</sup>.

**7. Ψευδαργυρούχος πρωτοπορφυρίνη (ZPP) ερυθρών:** Στη σιδηροπενία, ο ψευδαργυρος ενσωματώνεται στο δακτύλιο πρωτοπορφυρίνης αντί του

σιδήρου και σχηματίζει την ZPP. Εκτός της σιδηροπενίας η ZPP αυξάνεται στην υπερχολερυθριναιμία και σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς <sup>(121)</sup>.

**8. Χρώση για σίδηρο σε επίχρισμα μυελού:** Αν και αποτελεί την πλέον αξιόπιστη εξέταση για την τεκμηρίωση της σιδηροπενίας, καθώς ανιχνεύει την παρουσία σιδήρου στα μακροφάγα και στους ερυθροβλάστες του μυελού, εφαρμόζεται μόνον όταν η διάγνωση της σιδηροπενίας δε μπορεί να σπρηχθεί σε άλλες μη επεμβατικές εξετάσεις <sup>(121)</sup>.

## Θεραπεία σιδηροπενίας/σιδηροπενικής αναιμίας

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της σιδηροπενικής αναιμίας στον άνδρα και σε μη έγκυες γυναίκες περιλαμβάνει την ανεύρεση και αντιμετώπιση του αιτίου της σιδηροπενίας και τη χορήγηση σιδήρου για την αποκατάσταση της φυσιολογικής ερυθροποίησης και των αποθηκών του σιδήρου.

### Διερεύνηση του αιτίου της σιδηροπενίας

Η διαπίστωση σιδηροπενίας με ή χωρίς αναιμία απαιτεί την περαιτέρω διερεύνηση του ασθενούς για αναζήτηση των αιτίων της. Το ευρύ φάσμα των αιτίων της σιδηροπενίας υπαγορεύει τη μεθόδευση της αιτιολογικής διερεύνησης με βάση το ιστορικό, την ηλικία και το φύλο του ασθενούς.

Οι ενήλικες άνδρες και γυναίκες σε εμμηνοπαυση με σιδηροπενική αναιμία υποβάλλονται σε ενδοσκοπικό έλεγχο ανώτερου και κατώτερου πεπτικού για τον αποκλεισμό παθολογίας που προκαλεί απώλεια αίματος. Αξίζει να σημειωθεί ότι η δοκιμασία ανίχνευσης αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα λαμβάνεται υπόψη όταν είναι θετική αλλά δεν είναι διαγνωστική όταν είναι αρνητική. Στο 30-40% των ασθενών με σιδηροπενική αναιμία δεν ανευρίσκεται αιτία απώλειας αίματος από το ανώτερο ή κατώτερο πεπτικό. Οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονται σε διερεύνηση λεπτού εντέρου με εντερόκλυση ή ασύρματη κάψουλα ενδοσκόπησης. Η δεύτερη επιλογή είναι προτιμότερη γιατί είναι ασφαλής και αποτελεσματική στη διερεύνηση σιδηροπενικής αναιμίας μετά από αρνητικό ενδοσκοπικό έλεγχο <sup>(121)</sup>.

Η σιδηροπενική αναιμία σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας αποδίδεται συνήθως σε πολυμηνόρροια (π.χ. από ινομυώματα), απώλεια αίματος κατά τον τοκετό και αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο κατά την κύηση. Ως εκ τούτου όλες οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να υποβάλλονται σε γυναικολογικό έλεγχο. Σε ένα ποσοστό 6-30% των γυναικών αυτών, όμως συνυπάρχει παθολογία σιδηροπενίας από το πεπτικό με πιο συχνή τις διαβρωτικές βλάβες στο ανώτερο πεπτικό από Η.

pylori, λήψη ασπιρίνης ή αντιφλεγμονωδών φαρμάκων<sup>(122,123)</sup>. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία με σιδηροπενία, υποβάλλονται σε ενδοσκοπικό έλεγχο ανώτερου και κατώτερου πεπτικού όταν:

1. εμφανίζουν συμπτώματα από το πεπτικό
2. η αιμοσφαιρίνη είναι <10 gr/dl
3. έχουν θετική δοκιμασία αιμοσφαιρίνης κοπράνων
4. έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό για καρκίνο πεπτικού

Τέλος, συνιστάται όλες οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία με σιδηροπενία να ελέγχονται για κοιλιοκάκη, γιατί ανευρίσκεται σε ποσοστό 6% των γυναικών αυτών<sup>(122,124)</sup>.

### Αποκατάσταση ελλείμματος Σιδήρου και αναπλήρωση των αποθηκών

Η αποκατάσταση του ελλείμματος σιδήρου και η αναπλήρωση των αποθηκών στον ενήλικο γίνεται με τη χορήγηση σιδήρου, είτε από του στόματος, είτε παρεντερικώς.

#### Από του στόματος χορήγηση Σιδήρου

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση για τη θεραπεία των ενηλίκων είναι 100-200 mg στοιχειακού σιδήρου<sup>(111)</sup>. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με σίδηρο διαπιστώνεται με αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων σε 3-5 ημέρες από την έναρξη της αγωγής, με τη μέγιστη άνοδο να παρατηρείται στις 8-10 ημέρες<sup>(125)</sup>. Η αιμοσφαιρίνη αρχίζει να αυξάνει μετά από μία εβδομάδα θεραπείας<sup>(125)</sup>. Η θεραπεία συνεχίζεται για 3-6 μήνες μετά την αποκατάσταση της αιμοσφαιρίνης, με σκοπό την αποκατάσταση και των αποθηκών του σιδήρου<sup>(124)</sup>. Η συνηθέστερη αιτία αποτυχίας της από του στόματος σιδηροθεραπείας είναι η μη συμμόρφωση του ασθενούς, συχνότερα λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό. Επί αποκλεισμού της κακής συμμόρφωσης, η αποτυχία της από του στόματος θεραπείας της σιδηροπενίας πρέπει να διερευνάται περαιτέρω και να αναζητούνται αίτια δυσαπορρόφησης του σιδήρου ή αίτια συνεχιζόμενης αιμορραγίας, αλλά και να εξετάζεται το ενδεχόμενο λανθασμένης διάγνωσης.

#### Παρεντερική χορήγηση Σιδήρου

Η παρεντερική χορήγηση σιδήρου αφορά σε ενδοφλέβια χορήγηση καθώς η ενδομυϊκή είναι επώδυνη, δημιουργεί μόνιμη δυσχρωμία στο δέρμα και σχετίζεται με την εμφάνιση σαρκωμάτων γλουτού.

Η ενδοφλέβια χορήγηση ενδείκνυται:

1. Σε σοβαρή δυσανεξία στα σκευάσματα σιδήρου από το στόμα.

2. Σε επίκτητη ή κληρονομική ελάττωση της απορρόφησης του σιδήρου από το πεπτικό.
3. Σε συνεχιζόμενη αιμορραγία.
4. Σε περιπτώσεις βαριάς σιδηροπενικής αναιμίας που χρήζει ταχείας αναπλήρωσης με σίδηρο.
5. Σε ασθενείς με λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου και ιδιαίτερα όταν είναι σε αγωγή με ερυθροποιητικούς παράγοντες, όπως στην αναιμία της νεφρικής ανεπάρκειας ή των νεοπλασιών<sup>(124)</sup>.

Η δόση του ενδοφλέβιου σιδήρου που απαιτείται για τη διόρθωση της σιδηροπενίας, υπολογίζεται με βάση τον τύπο:

$$\text{Συνολικό έλλειμμα σιδήρου [mg]} = \text{βάρος [kg]} \times (\text{Hb στόχος [gr/l]} - \text{τρέχουσα τιμή Hb [gr/l]}) \times 0,24 + 500.$$

Ανάλογα με το σκεύασμα που χορηγείται, η συνολική δόση του σιδήρου μπορεί να διαιρεθεί και να χορηγηθεί με μεσοδιαστήματα 2-3 ημερών ή να χορηγηθεί εφάπαξ.

*Η προσέγγιση του status σιδήρου και οι οδηγίες αντιμετώπισης σιδηροπενίας και σιδηροπενικής αναιμίας στην κύηση, καθώς και η πρόληψη, η διάγνωση και η θεραπεία της σιδηροπενίας και της σιδηροπενικής αναιμίας κατά την περιγεννητική, νεογνική και βρεφική περίοδο περιγράφονται αναλυτικά στην συνέχεια του κεφαλαίου (δείτε: Πρόληψη και θεραπεία σιδηροπενίας και σιδηροπενικής αναιμίας περιγεννητικής, νεογνικής και βρεφικής περιόδου).*

## Σίδηρος στην κλινική πράξη

### Πρόληψη επιπλοκών της κύησης

Η έλλειψη σιδήρου αποτελεί την συχνότερη ανεπάρκεια μικροθρεπτικών συστατικών στην κύηση και πολύ συχνά μπορεί να συνοδεύεται από σιδηροπενική αναιμία. Με δεδομένο ότι μόνο το 20% των γυναικών που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία έχουν αποθήκες σιδήρου πάνω από 500 mg, το 40% έχουν σίδηρο 100-500 mg και το υπόλοιπο 40% δεν έχει αποθέματα σιδήρου, είναι εμφανές ότι η πλειονότητα των γυναικών θα καταστεί σιδηροπενική ή θα εμφανίσει έκδηλη σιδηροπενική αναιμία κατά την πορεία της κύησης (16% περίπου στις αναπτυγμένες χώρες / 56% περίπου στις αναπτυσσόμενες χώρες<sup>(89)</sup>).

Η σιδηροπενική αναιμία κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες, τόσο για την μητέρα, όσο και για το παιδί. Σε ότι αφορά στη μητέρα εκτός από τη συνήθη συμπτωματολογία (αδυναμία, κόπωση, μειωμένη απόδοση γνωσιακών λειτουργιών και μειω-



μένη ανοσολογική απόκριση), η έλλειψη σιδήρου αυξάνει την περιγεννητική μητρική θνησιμότητα<sup>(90)</sup>. Σε ότι αφορά στο παιδί, η έλλειψη σιδήρου της μητέρας έχει ενοχοποιηθεί ως παράγοντας κινδύνου πρόωρου τοκετού, γέννησης νεογνού με μικρό βάρος για την ηλικία κύησης, νεογνικής θνησιμότητας<sup>(90)</sup> και διαταραχών της γνωσιακής και ψυχοκινητικής ανάπτυξης<sup>(90-92)</sup> πιθανώς λόγω μείωσης των αποθηκών του σιδήρου στο νεογνό.

Η πιο κοινή και αποτελεσματική παρέμβαση για την αντιμετώπιση της σιδηροπενίας σε εγκύους είναι η χορήγηση συμπληρωμάτων με σίδηρο, συχνά σε συνδυασμό με φυλλικό οξύ. Εναλλακτικοί τρόποι διασφάλισης επαρκούς πρόσληψης σιδήρου από την έγκυο, είναι η κατανάλωση εμπλουτισμένων τροφίμων<sup>(127,128)</sup> ή η παρήμερη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου, η οποία έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την καθημερινή λήψη με πολύ λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>(129)</sup>.

Η προφυλακτική χορήγηση σιδήρου, ανεξαιρέτως σε όλες τις γυναίκες που κυοφορούν, αποτελεί αντικείμενο διαφωνίας, αφού δεν είναι αποδεδειγμένο ότι βελτιώνει την έκβαση της κύησης. Πιο συγκεκριμένα, σε μια πρόσφατη ανασκόπηση για το US Preventive Task Force ενώ η συστηματική χρήση συμπληρωμάτων σιδήρου κατά την κύηση απεδείχθη αποτελεσματική στη βελτίωση των αιματολογικών δεικτών αναιμίας της μητέρας, το γενικότερο κλινικό όφελος για τη μητέρα και το παιδί παρέμεινε ασαφές<sup>(130)</sup>. Επιπροσθέτως υπάρχουν επιφυλάξεις για τη χορήγηση σιδήρου σε γυναίκες χωρίς την έλλειψή του. Αυτές περιλαμβάνουν:

1. το ενδεχόμενο αιμοσυμπύκνωσης λόγω υπερβολικής ερυθροποίησης, γεγονός που συνεπάγεται πλακουντιακή δυσλειτουργία και χαμηλό βάρος γέννησης<sup>(131)</sup>,
2. την παραγωγή ελεύθερων ριζών λόγω της περίσσειας σιδήρου, με αποτέλεσμα οξειδωτικές βλάβες στον πλακούντα<sup>(131)</sup>,
3. την επιβάρυνση των γυναικών με αιμοχρωμάτωση<sup>(131)</sup>,
4. και το υψηλό ποσοστό γαστρεντερικών διαταραχών, το οποίο οδηγεί στη διακοπή της λήψης των συμπληρωμάτων σιδήρου σε ποσοστό που αγγίζει το 50%<sup>(89, 126)</sup>.

Ως εκ τούτου υπάρχουν διαφορετικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου κατά τη διάρκεια της κύησης:

- Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) συνιστά πριν από τη σύλληψη, τη προφυλακτική χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό ΣΑ<sup>(126)</sup>.

- Το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (American College of Obstetricians and Gynecologists) και το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Center for Disease Control and Prevention) συστήνουν τη λήψη 30 mg στοιχειακού σιδήρου ημερησίως, ως προφύλαξη ρουτίνας σε όλες τις γυναίκες ανεξάρτητα από την επάρκεια των αποθηκών τους σε σίδηρο<sup>(132)</sup>. Αντιθέτως, η Ομάδα Προληπτικής Ιατρικής στις ΗΠΑ (U.S. Preventive Services Task Force - USPSTF) θεωρεί ότι τα υπάρχοντα δεδομένα δεν επαρκούν για τον καθορισμό συγκεκριμένων κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με τον καθολικό διαγνωστικό έλεγχο ρουτίνας για τη σιδηροπενική αναιμία ή την καθολική προληπτική σύσταση συμπληρωμάτων σιδήρου στην κύηση, στα πλαίσια πρόληψης επιπλοκών της κύησης που αφορούν στην κυοφορούσα ή / και στο κύημα<sup>(135)</sup>. Σημειώνουν, ωστόσο, ότι η σύστασή τους δεν ισχύει για έγκυες γυναίκες που υποσιτίζονται, έχουν συμπτώματα αναιμίας ανεπάρκειας σιδήρου ή σε άτομα με ειδικές αιματολογικές καταστάσεις ή διατροφικές ανάγκες που αυξάνουν τις απαιτήσεις σε σίδηρο.

- Σε άλλες χώρες (π.χ. Αγγλία) η προσέγγιση είναι εξατομικευμένη. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Βρετανικής Ακαδημίας Αιματολογίας<sup>(132)</sup> στο πρώτο τρίμηνο της κύησης συνιστάται γενική αίματος και εκτίμηση των αποθηκών σιδήρου, με μέτρηση των επιπέδων φερριτίνης, οπότε εντοπίζονται οι γυναίκες με χαμηλές ή κενές αποθήκες. Επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω των 15 ng/ml είναι ενδεικτικά σιδηροπενίας σε όλα τα στάδια της κύησης. Επίπεδα φερριτίνης <30 ng/ml υποδεικνύουν πρόωρη εξάντληση των αποθηκών σιδήρου, οι οποίες θα επιδεινωθούν αν δεν χορηγηθεί εγκαίρως θεραπεία. Ως εκ τούτου σε αυτές τις γυναίκες χορηγείται προληπτικά συμπλήρωμα στοιχειακού σιδήρου 60 mg ημερησίως. Επιπλέον, στις γυναίκες αυτές συνιστάται επανάληψη της μέτρησης της αιμοσφαιρίνης και της φερριτίνης μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας για την επιβεβαίωση της ανταπόκρισης<sup>(132)</sup>. Σε γυναίκες με ήπια σιδηροπενική αναιμία (Hb 9-10,5 gr/dL) συνιστάται χορήγηση 100-200 mg στοιχειακού σιδήρου ημερησίως. Επί σοβαρής αναιμίας (Hb <7 gr/l) με συμπτώματα ή προχωρημένη εγκυμοσύνη (>34 εβδομάδες) συνιστάται χορήγηση 200 mg στοιχειακού σιδήρου ημερησίως. Η αύξηση της τιμής της αιμοσφαιρίνης επί επιτυχίας της αγωγής γίνεται με ρυθμό 1g/dL μετά από 14 ημέρες<sup>(133)</sup>. Όταν η αιμοσφαιρίνη φθάσει σε φυσιολογικά επίπεδα, η χορηγούμενη ημερήσια δόση του στοιχειακού σιδήρου μειώνεται στα 60 - 80 mg ως συντήρηση για 3 μήνες και τουλάχιστον για τις 6 εβδομάδες της λοχείας, προκειμένου να γίνει αποκατάσταση και των αποθηκών σιδήρου. Τα ενδο-

φλέβια σκευάσματα σιδήρου βελτιώνουν ταχύτερα την αιμοσφαιρίνη σε σχέση με τα από του στόματος χορηγούμενα. Αυτά χορηγούνται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης, σε δυσανεξία ή σε αποτυχία των από του στόματος σκευασμάτων για να αποφευχθεί η μετάγγιση ερυθρών, σε μέτρια έως βαριά σιδηροπενική αναιμία (Hg <9 g/dL) <sup>(134)</sup>.

### Διασφάλιση της φυσιολογικής ψυχοκινητικής, γνωστικής και πνευματικής ανάπτυξης των παιδιών

Ο σίδηρος διαδραματίζει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην φυσιολογική ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος, καθώς τα ένζυμα στα οποία συμμετέχει, απαιτούνται για την σύνθεση της μυελίνης, των νευροδιαβιβαστών και τη φυσιολογική παραγωγή κυτταρικής ενέργειας στους νευρώνες <sup>(136)</sup>. Οι χαμηλές αποθήκες σιδήρου κατά τη γέννηση αλλά και η έλλειψη σιδήρου που αναπτύσσεται μέχρι την ηλικία των 3 ετών έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γνωσιακών και ψυχοκινητικών αναπτυξιακών διαταραχών <sup>(83-85)</sup>. Αντίστοιχα, οι περισσότερες μελέτες παρατήρησης σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας, έχουν περιγράψει θετική συσχέτιση μεταξύ της ανεπάρκειας του σιδήρου - με ή χωρίς αναιμία - και:

- διαταραχής της φυσιολογικής γνωστικής ανάπτυξης
- κακών σχολικών επιδόσεων
- μη φυσιολογικών προτύπων συμπεριφοράς <sup>(137)</sup>.

Η μελέτη της επίδρασης της συμπληρωματικής χορήγησης σιδήρου στη φυσιολογική ψυχοκινητική, γνωστική και πνευματική ανάπτυξη παιδιών με έλλειψη σιδήρου ή/και σιδηροπενική αναιμία έχει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα η συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου σε νεογνά και βρέφη έως 18 μηνών με έλλειψη σιδήρου ή/και σιδηροπενική αναιμία δε φαίνεται ότι σχετίζεται με τη βελτίωση της ψυχοκινητικής, γνωστικής και πνευματικής ανάπτυξης <sup>(138)</sup>. Το γεγονός αυτό πιθανώς οφείλεται στο ότι το γνωσιακό έλλειμμα λόγω σιδηροπενίας κατά την εμβρυική, περιγεννητική, νεογνική και βρεφική περίοδο μπορεί να είναι μη αναστρέψιμο, ακόμη και στην περίπτωση της έγκαιρης αναπλήρωσης της έλλειψης του σιδήρου <sup>(86)</sup>. Στα πλαίσια αυτά έχουν εκδοθεί συγκεκριμένες συστάσεις πρόληψης της σιδηροπενίας και της σιδηροπενικής αναιμίας κατά την περιγεννητική, νεογνική και βρεφική περίοδο (δείτε: Πρόληψη και θεραπεία σιδηροπενίας και σιδηροπενικής αναιμίας περιγεννητικής, νεογνικής και βρεφικής περιόδου).

Αντιθέτως όφελος από τη συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου σε παιδιά με σιδηροπενική αναιμία ή έλλειψη σιδήρου, περιγράφηκε σε μεγαλύτερες ηλικίες. Το όφελος αφορούσε στη βελτίωση της ψυχοκινητικής ανά-

πτυξης <sup>(139)</sup> και στη βελτίωση της συγκέντρωσης και της προσοχής <sup>(140)</sup>.

### Πρόληψη και θεραπεία σιδηροπενίας και σιδηροπενικής αναιμίας περιγεννητικής, νεογνικής και βρεφικής περιόδου

Η πρόληψη και η θεραπεία της περιγεννητικής, νεογνικής και βρεφικής σιδηροπενίας είναι πρωτίστης σημασίας για τη διασφάλιση της δημόσιας υγείας επειδή μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία πολλών οργανικών συστημάτων και μη αναστρέψιμες διαταραχές στην ανάπτυξη του ΚΝΣ και της ψυχοκινητικής εξέλιξης.

#### Ανάγκες σε Σίδηρο στην περιγεννητική, νεογνική και βρεφική περίοδο

##### *Ανάγκες σε Σίδηρο στα πρόωρα νεογνά*

Στο 25% - 85% των βρεφών που γεννήθηκαν πρόωρα, παρουσιάζεται σιδηροπενία (ID) το πρώτο εξάμηνο μετά τον τοκετό λόγω των χαμηλών αποθεμάτων σιδήρου, δεδομένου ότι η πλήρωση των αποθηκών με σίδηρο ολοκληρώνεται στους τελευταίους 3 μήνες της κύησης, που είναι περίοδος έντονης ερυθροποίησης. Χωρίς συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου, τα πρόωρα νεογνά έχουν επιτυχή ερυθροποίηση περίπου μέχρι να διπλασιάσουν το βάρος γέννησης γύρω στο 2ο μήνα της ζωής. Οι ημερήσιες ανάγκες σιδήρου των πρόωρων νεογνών εξατομικεύονται και εξαρτώνται από τη διάρκεια κύησης και τα προβλήματα κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΝΝ. Υπολογίζονται δε σε 2-4 mg/kg/ημέρα.

##### *Ανάγκες σε Σίδηρο στα τελειόμηνα νεογνά, τα βρέφη και τα νήπια*

- **0 έως 6 μηνών:** Για τους πρώτους 4-6 μήνες της ζωής οι ανάγκες είναι χαμηλές (0,27 mg ημερησίως) και καλύπτονται από το μητρικό γάλα και από την αξιοποίηση των αποθηκών σιδήρου που έχουν κατά τη γέννηση.
- **Βρέφη 6 μηνών - 1 έτους:** Μετά τους 6 μήνες οι ανάγκες αυξάνονται πολύ και φθάνουν στα 0,9-1,3 mg/kg/ημέρα λόγω της εξάντλησης των αποθηκών σιδήρου <sup>(81)</sup>. Η Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη και η Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς του σιδήρου για Βρέφη 6 μηνών - 1 έτους είναι 11 mg .
- **Παιδιά 1-3 ετών:** Οι θεωρητικές ανάγκες σε σίδηρο για παιδιά 1-3 ετών είναι 0,5- 0,8 mg/kg/ημέρα. Τόσο η Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη, όσο και η Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς για σίδηρο για παιδιά από 1 έως 3 ετών είναι 7 mg.

### Αιτιοπαθογένεια έλλειψης Σιδήρου κατά τη περιγεννητική, νεογνική και βρεφική περίοδο

Οι συχνότερες καταστάσεις που οδηγούν σε σιδηροπενία κατά την περιγεννητική, νεογνική και βρεφική περίοδο είναι:

- **η προωρότητα:** Τα πρόωρα νεογνά, εμφανίζουν σιδηροπενία στο πρώτο εξάμηνο της ζωής τους σε ένα ποσοστό 25% - 85%. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι η πλήρωση των αποθηκών με σίδηρο ολοκληρώνεται στους τελευταίους 3 μήνες της κύησης, που είναι περίοδος έντονης ερυθροποίησης.
- **η σιδηροπενική αναιμία της μητέρας:** Η σιδηροπενία της μητέρας με ή χωρίς αναιμία έχει αρνητική επίδραση στα επίπεδα σιδήρου του εμβρύου. Όταν η μητρική Hb είναι <8,5 mg/dL τότε τα επίπεδα σιδήρου του νεογνού είναι ελαττωμένα (φερριτίνη ομφαλίου λώρου <60 μg/L). Σε σοβαρή αναιμία της μητέρας (Hb <6 mg/dL), η σιδηροπενία του νεογνού είναι ανάλογη (φερριτίνη ομφαλίου λώρου <30 μg/L). Τα παραπάνω επίπεδα υποδηλώνουν ότι όχι μόνο οι αποθήκες σιδήρου του εμβρύου είναι άδειες, αλλά ενδεχομένως και οι ιστοί και τα όργανα του (εγκέφαλος, καρδιά). Επίπεδα μητρικής φερριτίνης <12 μg/L φαίνεται να αποτελούν το όριο κάτω από το οποίο επηρεάζεται η παροχή σιδήρου στο νεογνό. Το 14% των τελειόμηνων νεογνών που γεννιούνται από σιδηροπενικές μητέρες έχουν στη γέννηση επίπεδα φερριτίνης μικρότερα από 30 μg/L. Τα νεογνά μητέρων με ήπια ή μέτρια σιδηροπενική αναιμία, παρόλο που έχουν φυσιολογικά επίπεδα φερριτίνης στη γέννηση, αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη σιδηροπενίας στη βρεφική ηλικία, μεταξύ 6 και 12 μηνών <sup>(155-157)</sup>.
- **η υπολειπόμενη εμβρυϊκή αύξηση:** Το 50% των νεογνών με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (IUGR) είναι σιδηροπενικά κατά τη γέννηση (φερριτίνη ομφαλίου λώρου <60 μg/L).
- **ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης:** Περίπου το 65% των νεογνών διαβητικών μητέρων έχουν περιγεννητική σιδηροπενία (φερριτίνη ομφαλίου λώρου <60 μg/L). Στο 25% των παραπάνω νεογνών η συγκέντρωση της φερριτίνης ομφαλίου λώρου είναι μικρότερη από 35 μg/L, γεγονός που υποδηλώνει τη σημαντική σιδηροπενία των ιστών, συμπεριλαμβανομένου και του εγκεφάλου <sup>(155)</sup>.
- **η αποκλειστική σίτιση με μητρικό γάλα χωρίς συμπλήρωμα μετά τον 4ο-6ο μήνα της ζωής:** Μετά το πέρας των 6 μηνών ο κίνδυνος εμφάνισης σιδηροπενίας αυξάνεται λόγω της εξάντλησης των αποθηκών σιδήρου <sup>(81)</sup> και ως εκ τούτου το μητρικό γάλα δεν επαρκεί από μόνο του για την κάλυψη των

αναγκών σε σίδηρο.

- **η χρήση μη τροποποιημένου γάλακτος αγελάδας.**

### Πρόληψη σιδηροπενίας και σιδηροπενικής αναιμίας στην περιγεννητική, νεογνική και βρεφική περίοδο

#### Πρόληψη σιδηροπενίας στα πρόωρα νεογνά

Χωρίς την εξωγενή χορήγηση σιδήρου, τα πρόωρα γίνονται σιδηροπενικά σε περίπου 8 εβδομάδες. Η έλλειψη σιδήρου στα πρόωρα συνδυάζεται με κακή νευροαναπτυξιακή έκβαση <sup>(156)</sup>. Για τον λόγο αυτό τα πρόωρα βρέφη που τρέφονται με μητρικό γάλα θα πρέπει να λαμβάνουν συμπλήρωμα σιδήρου σε σταγόνες από τον 1ο μήνα της ηλικίας τους μέχρι την μετάβαση σε φόρμουλα ενισχυμένη με σίδηρο ή την προσθήκη συμπληρωματικών τροφών. Η συνιστώμενη δόση του σιδήρου είναι 2 mg/kg/ημέρα.

Η υπερβολική πρόσληψη σιδήρου θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης, κακή ανάπτυξη και διαταραχές στην απορρόφηση άλλων μετάλλων (Μέγιστη ημερήσια δόση: 15 mg).

#### Πρωτογενής πρόληψη στα βρέφη και στα νήπια

Περιλαμβάνει γενικές κατευθυντήριες οδηγίες διατροφικών παρεμβάσεων και οδηγιών που καλύπτουν όλο τον πληθυσμό και προλαμβάνουν την εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας. Οι βασικές οδηγίες που ακολουθούνται παγκοσμίως περιγράφονται παρακάτω και οι αναλυτικές συστάσεις που ισχύουν για την Ευρώπη βάσει των οδηγιών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας Ηπατολογίας και Διατροφής (ESPGHAN) αναγράφονται αναλυτικά στον **πίνακα 20.11**.

Με το δεδομένο ότι σε μια μικτή διατροφή απορροφάται το 10% του σιδήρου, η απαιτούμενη πρόσληψη σιδήρου είναι περίπου 7 mg/ημέρα για βρέφη ηλικίας 5-12 μηνών, 6 mg/ημέρα για τα νήπια ηλικίας 1-3 ετών, και 8 mg/ημέρα για παιδιά ηλικίας 4-12 ετών.

Σε ότι αφορά τη χορήγηση σιδήρου σε υγιή θηλάζοντα βρέφη υπάρχει διαφωνία μεταξύ της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής (ΑΑΠ) και των ESPGHAN (**Πίνακας 20.11**) και Καναδικής Εταιρείας Παιδιατρικής. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (ΑΑΠ) <sup>(158)</sup> συνιστά για τα αποκλειστικά θηλάζοντα βρέφη συμπληρωματική από του στόματος χορήγηση σιδήρου σε δόση 1 mg/kg/ημέρα και έναρξη από την ηλικία των 4 μηνών μέχρι την εισαγωγή τροφών που περιέχουν σίδηρο. Η ESPGHAN (**Πίνακας 20.11**) και η Καναδική Εταιρεία Παιδιατρικής, δε συνιστούν τη συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου σε αποκλειστικά θηλάζοντα βρέφη, αλλά

προτείνουν μόνο την έγκαιρη έναρξη τροφών πλούσιων σε σίδηρο (κόκκινο κρέας και λαχανικά) <sup>(159-162)</sup>.

Από την ηλικία των 6 μηνών, όλα τα βρέφη και τα νήπια θα πρέπει να λαμβάνουν τρόφιμα πλούσια σε σίδηρο, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων με βάση το κρέας ή / και τρόφιμα εμπλουτισμένα σε σίδηρο. Δεν πρέπει να χορηγείται μη τροποποιημένο γάλα αγελάδας πριν την ηλικία των 12 μηνών.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά την καθολική προληπτική χορήγηση σιδήρου (2 mg/kg/ημέρα) σε παιδιά 6-23 μηνών που ζουν σε αναπτυσσόμενες χώρες, με επιπολασμό Σιδηροπενικής Αναιμίας >40% <sup>(164)</sup>.

### Δευτερογενής πρόληψη

Η δευτερογενής πρόληψη περιλαμβάνει τον έγκαιρο εντοπισμό των παιδιών με σιδηροπενική αναιμία μέσω εργαστηριακού ελέγχου ρουτίνας.

Για τα πρόωρα ο έλεγχος πρέπει να γίνεται είτε στην ηλικία των 2 μηνών, είτε κατά την έξοδο από τη ΜΕΝΝ, ανάλογα με το ποιο προηγείται. Ο επανέλεγχος συνιστάται στους 6 μήνες και στη συνέχεια εξεταστέται ανάλογα με το status του σιδήρου, το ρυθμό αύξησης, τη χορηγούμενη δόση του σιδήρου, τη φόρμουλα γάλακτος και το είδος των τροφών που προστίθενται στη διατροφή <sup>(159,163)</sup>.

Η Υπηρεσία Προληπτικής Υγιεινής του Καναδά λόγω έλλειψης δεδομένων για τον καθολικό ανιχνευτικό έλεγχο για σιδηροπενική αναιμία, συνιστά την εξέταση για βρέφη υψηλού κινδύνου στην ηλικία των 9 μηνών <sup>(160)</sup>. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συνιστά καθολικό έλεγχο για αναιμία με τον προσδιορισμό της Hb στην ηλικία του 1ου έτους σε συνδυασμό με την εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου για σιδηροπενία/σιδηροπενική αναιμία (ιστορικό προωρότητας ή χαμηλό βάρος γέννησης, έκθεση σε μόλυβδο, αποκλειστικός μητρικός θηλασμός πέραν των 4 μηνών χωρίς συμπλήρωμα σιδήρου, και απογαλακτισμός με πλήρες γάλα και συμπληρωματικές τροφές που δεν περιλαμβάνουν δημητριακά εμπλουτισμένα με σίδηρο ή τρόφιμα πλούσια σε σίδηρο, προβλήματα σίτισης, κακή ανάπτυξη, ανεπαρκής διατροφή σε βρέφη με ειδικά ιατρικά προβλήματα και χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο). Επί Hb <11 gr/dL, συνιστάται μέτρηση φερριτίνης και CRP ορού, ή CHr (περιεκτικότητα των δικτυοερυθροκυττάρων σε αιμοσφαιρίνη) στα πλαίσια διαφορικής διάγνωσης άλλων αιτιών αναιμίας <sup>(158)</sup>. Στην Ελλάδα σύμφωνα με το Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού (Αθήνα 2015):

1. Δε συνιστάται καθολική εφαρμογή ανιχνευτικού ελέγχου με εργαστηριακές εξετάσεις για Σιδηροπενική αναιμία σε ασυμπτωματικά παιδιά.

2. Συνιστάται να γίνεται σε όλα τα παιδιά αναζήτηση από το ιστορικό παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με ΣΠΑ.
3. Συνιστάται έλεγχος για ΣΠΑ με μέτρηση αιμοσφαιρίνης ή αιματοκρίτη σε παιδιά υψηλού κινδύνου. Η ηλικία διενέργειας του εργαστηριακού ελέγχου εξεταστέται ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου.

### Διάγνωση σιδηροπενίας και σιδηροπενικής αναιμίας στην περιγεννητική περίοδο

Για την εκτίμηση του status του σιδήρου στην περιγεννητική περίοδο, απαιτείται συνεκτίμηση περισσότερων του ενός εργαστηριακών δεικτών. Μάλιστα, η ελάττωση των τιμών της αιμοσφαιρίνης και του μέσου όγκου ερυθρών και η αύξηση του δείκτη κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της σιδηροπενίας σε μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά, δεν είναι χρήσιμες για το νεογνίτητο.

Οι δείκτες που χρησιμοποιούνται είναι :

- **Φερριτίνη ορού:** Όπως και στις άλλες ηλικιακές ομάδες, έτσι και κατά την περιγεννητική περίοδο, οι χαμηλές συγκεντρώσεις φερριτίνης ορού βρίσκονται μόνο σε συνθήκες έλλειψης σιδήρου. Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι η αναλογία μεταξύ φερριτίνης ορού και νεογνικών αποθεμάτων σιδήρου είναι χαμηλότερη στα νεογνά (1 μg/L φερριτίνης ορού ισοδυναμεί με 2,7 mg αποθηκευμένου σιδήρου) από ότι στους ενήλικες (1 μg/L φερριτίνης ορού ισοδύναμη με 8-10 mg αποθηκευμένου σιδήρου).
- **Περιεκτικότητα των δικτυοερυθροκυττάρων σε αιμοσφαιρίνη (CHr):** Αποτελεί τον καλύτερο εργαστηριακό δείκτη έλλειψης σιδήρου στα νήπια <sup>(166)</sup> (ευαισθησία 83% και ειδικότητα 72%) καθώς επιτρέπει την εκτίμηση της ερυθροποίησης στον μυελό σε πραγματικό χρόνο.
- **Υποδοχείς τρανσφερίνης του ορού (TfR):** Είναι αυξημένοι επί σιδηροπενίας και αντανακλούν συνολικά το επίπεδο ερυθροποίησης. Εντούτοις, δεν είναι γνωστό αν αποτελούν αξιόπιστο δείκτη έλλειψης σιδήρου των ιστών ή αντανακλούν την αυξημένη ερυθροποίηση κατά την περιγεννητική περίοδο.

Ο σίδηρος και ο κορεσμός της τρανσφερίνης ορού αποτελούν εργαστηριακούς δείκτες που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του status του σιδήρου κατά την περιγεννητική περίοδο, όμως η ευαισθησία τους είναι πολύ μικρή. Η χρησιμότητα των νεότερων βιοχημικών δεικτών, όπως της προεψιδίνης και της εψιδίνης δεν έχει επαρκώς μελετηθεί κατά την περιγεννητική περίοδο.

**ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΟΡΙΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΚΑΙ ΦΕΡΡΙΤΙΝΗΣ ΟΡΟΥ ΓΙΑ ΤΟΝ ΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΓΕΝΝΗΣΗ ΕΩΣ ΤΑ 5 ΕΤΗ**

	0-1 εβδομάδα	2 μηνών	4 μηνών	6-24 μηνών	2-5 έτη
<b>Hb (g/dl)</b>	13,5	9	10,5	10,5	11
<b>Ferritin (mg/L)</b>	40	40	20	10-12	10-12

*Τα ακριβή όρια της φερριτίνης εξαρτώνται από την εργαστηριακή μέθοδο.*

**Πίνακας 20.10:** Προτεινόμενα όρια αιμοσφαιρίνης και φερριτίνης ορού για τον ορισμό της σιδηροπενικής αναιμίας βρεφικής-νηπιακής ηλικίας (γέννηση έως τα 5 έτη).

Τα προτεινόμενα όρια για τον ορισμό της σιδηροπενικής αναιμίας από την γέννηση έως την ηλικία των 5 ετών αναγράφονται στον **Πίνακα 20.10**

### Θεραπεία

#### Γενικές οδηγίες:

- Ενημέρωση της οικογένειας για τον περιορισμό της ημερήσιας πρόσληψης γάλακτος αγελάδας.
- Αύξηση τροφών που είναι πλούσιες σε σίδηρο σε συνδυασμό με τροφές πλούσιες σε βιταμίνη C που βελτιώνουν την απορρόφηση του σιδήρου.
- Αποφυγή τροφίμων που μειώνουν την απορρόφηση του σιδήρου, όπως το τσάι.

#### Χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου από το στόμα

- Δόση στοιχειακού σιδήρου: 3 - 6 mg/kg/ημέρα.
- Διάρκεια αγωγής: 3 - 4 μήνες.
- Ο σίδηρος δεν πρέπει να χορηγείται με ασβέστιο ή φώσφορο επειδή σχηματίζονται αδιάλυτες ενώσεις και μειώνεται η βιοδιαθεσιμότητά του.
- Η ανταπόκριση στη θεραπεία ελέγχεται με τον έλεγχο της Hb σε ένα μήνα (προσδοκώμενη αύξηση: >1 gr/dL).

### Δηλητηρίαση από μόλυβδο

Η έκθεση σε μόλυβδο και η δηλητηρίαση από αυτόν, αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας. Ο μόλυβδος αποτελεί ένα από τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα μέταλλα στη βιομηχανία (για την κατασκευή σωλήνων, φύλλων μολύβδου, χρωμάτων και σμάλτων), αν και τα τελευταία χρόνια η χρήση του έχει περιοριστεί αρκετά (δείτε: Ασβέστιο στην κλινική πράξη)

Η έλλειψη σιδήρου και η δηλητηρίαση από μόλυβδο μοιράζονται ορισμένους από τους ίδιους παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η καταγωγή από ομάδες μειονοτήτων και

η διαμονή σε αστικές περιοχές. Αρκετές μελέτες που δημοσιεύθηκαν τα τελευταία 10 χρόνια διαπίστωσαν τη συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων σιδήρου και των αυξημένων επιπέδων μολύβδου στο αίμα σε βρέφη και παιδιά<sup>(141-143)</sup>. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η θεραπεία με σίδηρο μπορεί να μειώσει τα επίπεδα μολύβδου στο αίμα τόσο σε παιδιά με σιδηροπενική αναιμία όσο και σε μη αναιμικά παιδιά<sup>(144,145)</sup>. Τα ευρήματα αυτών των μελετών υποστηρίζουν τη θεωρία ότι η έλλειψη σιδήρου στα παιδιά (με ή χωρίς την πρόκληση αναιμίας) αυξάνει τον κίνδυνο δηλητηρίασης από μόλυβδο λόγω αύξησης της εντερικής απορρόφησης του μολύβδου μέσω του μεταφορέα DMT1<sup>(146)</sup>. Η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου πάντως δε μειώνει τα επίπεδα μολύβδου σε παιδιά που δεν έχουν έλλειψη σιδήρου<sup>(147)</sup>. Με βάση τα δεδομένα αυτά το CDC συνιστά τον έλεγχο του status σιδήρου σε όλα τα παιδιά που εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα μολύβδου και επί έλλειψης σιδήρου συνιστά την αποκατάστασή του. Δε συνιστάται η προληπτική λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου σε παιδιά που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο δηλητηρίασης από μόλυβδο<sup>(148)</sup>.

### Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (Restless legs syndrome-RLS)

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (Restless legs syndrome-RLS) αποτελεί νευρολογικό νόσημα χαρακτηριζόμενο από αίσθημα δυσφορίας και ακατανίκητη και ασυναίσθητη υπερκινητικότητα των ποδιών (περιοδικές κινήσεις άκρων-PLMS), η οποία επιδεινώνεται τις απογευματινές ή βραδινές ώρες και στην διάρκεια της ανάπαυσης, βελτιώνεται με τις κινήσεις των προσβληθέντων ποδιών και διαταράσσει σημαντικά τον ύπνο. Αφορά όλες τις ηλικιακές ομάδες (συμπεριλαμβανομένης της παιδικής), ωστόσο γίνεται συχνότερο με την πάροδο της ηλικίας. Αν και αγνώστου αιτιολογίας, η εμφάνιση του συνδρόμου και η επιδείνωση της συμπτωματολογίας έχει συσχετισθεί με την ανεπάρκεια σιδήρου (με ή χωρίς την ύπαρξη σιδηροπενικής αναιμίας) και η αναπλήρωση της ανεπάρκειας αυτής συνοδεύεται συχνά από τη βελτίωση της βαρύτητας της συμπτωματολογίας. Παθοφυσιολογικά η ανεπάρκεια του σιδήρου πιθανόν προκαλεί διαταραχή της λειτουργικότητας της

ΟΔΗΓΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ESPGHAN ΓΙΑ ΤΙΣ ΑΝΑΓΚΕΣ ΣΕ ΣΙΔΗΡΟ ΣΤΗ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ, ΒΡΕΦΙΚΗ ΚΑΙ ΝΗΠΙΑΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ (JPGN 2014;58: 119 – 129)						
Ορισμός σιδηροπενικής αναιμίας	Προτεινόμενα όρια αιμοσφαιρίνης και φερριτίνης ορού για τον ορισμό της σιδηροπενικής αναιμίας από την γέννηση έως τα 5 έτη					
		0-1 εβδομάδα	2 μηνών	4 μηνών	6-24 μηνών	2-5 έτη
	Hb (g/dl)	13,5	9	10,5	10,5	11
	Ferritin (mg/L)	40	40	20	10-12	10-12
Επίπτωση σιδηροπενικής αναιμίας στην Ευρώπη σε βρέφη/νήπια	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;2% έως 6 μηνών,</li> <li>• 2%-3% 6-9 μηνών και</li> <li>• 3%-9% 1-3 έτη</li> </ul>					
Θεωρητικές ανάγκες σε σίδηρο	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Χαμηλές πριν ηλικία των 6 μηνών</li> <li>• 0,9-1,3 mg/kg/ημέρα στους 6-12 μήνες</li> <li>• 0,5-0,8 mg/kg/ημέρα στα 1-3 έτη</li> </ul>					
Απορρόφηση του σιδήρου	Γενικά χαμηλή, εξαρτάται από τη διατροφή, αλλά τα βρέφη και τα μικρά παιδιά, μπορούν να αυξήσουν την απορρόφηση όταν ελαττώνονται τα αποθέματα σιδήρου.					
Επιπτώσεις σιδηροπενίας	Η σιδηροπενική αναιμία στα μικρά παιδιά συνδέεται με μακροχρόνια κακή νευροανάπτυξη.					
Παρενέργειες υπερφόρτωσης με σίδηρο	Ενδεχομένως κακή ανάπτυξη, αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων, ακόμα και κακή νευροανάπτυξη.					
Χορήγηση σιδήρου στις έγκυες γυναίκες	Δε βελτιώνει την κατάσταση του σιδήρου στα βρέφη σε ευρωπαϊκό πλαίσιο.					
Καθυστέρηση στην περίδεση ομφάλιου λώρου	Βελτιώνει την κατάσταση του σιδήρου των βρεφών.					
Θηλάζοντα βρέφη <6 μηνών	Τα συμπληρώματα σιδήρου δε μειώνουν την σιδηροπενική αναιμία σε πληθυσμούς με ήδη χαμηλή (<5-10%) επικράτηση της σιδηροπενικής αναιμίας στους 6 μήνες.					
Σίτιση με φόρμουλα σε βρέφη <6 μηνών	Φόρμουλα ενισχυμένη με σίδηρο αποτρέπει την σιδηροπενική αναιμία και ενδεχομένως βελτιώνει την νευροανάπτυξη.					
Βρέφη χαμηλού βάρους γέννησης <6 μηνών	Τα συμπληρώματα σιδήρου (1-3 mg/kg/ημ, ανάλογα με το βάρος γέννησης) προλαμβάνουν τη σιδηροπενική αναιμία και, ενδεχομένως βελτιώνουν τη νευροανάπτυξη.					
Συνέχιση με φόρμουλα 6-12 μηνών	Εμπλουτισμένη φόρμουλα με σίδηρο αποτρέπει τη σιδηροπενική αναιμία. Αντικρουόμενες ενδείξεις σχετικά με τη νευροανάπτυξη.					
Συμπληρωματικές τροφές 4-12 μηνών	Συμπληρωματικές τροφές πλούσιες σε σίδηρο και αποφυγή του μη τροποποιημένου αγελαδινού γάλακτος εμποδίζουν την σιδηροπενική αναιμία.					
Χορήγηση σιδήρου μεταξύ 4-12 μηνών	Αποτρέπει την σιδηροπενική αναιμία και μπορεί να βελτιώσει την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, αλλά μόνο σε πληθυσμούς με υψηλή (>10%) επικράτηση της σιδηροπενικής αναιμίας σε ηλικία 6-12 μηνών.					
Νήπια (12-36 μηνών)	Συνιστάται η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε σίδηρο και ο περιορισμός πρόσληψης μη τροποποιημένου αγελαδινού γάλακτος.					

<p><b>Συστάσεις για τη χορήγηση σιδήρου από την επιτροπή διατροφής της ESPGHAN</b></p> <p><i>Οι συστάσεις ισχύουν για την Ευρώπη και άλλες περιοχές με χαμηλό επιπολασμό σιδηροπενικής αναιμίας</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Δεν έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση σιδήρου στις εγκύους βελτιώνει την κατάσταση του σιδήρου στους απογόνους τους, στο ευρωπαϊκό περιβάλλον.</li> <li>2. Καθυστέρηση στην περίδεση του ομφάλιου λώρου θα πρέπει να γίνεται σε όλα τα νεογέννητα.</li> <li>3. Δε χρειάζεται να χορηγούνται συμπληρώματα σιδήρου σε υγιή βρέφη και νήπια φυσιολογικού βάρους γέννησης, στο ευρωπαϊκό περιβάλλον.</li> <li>4. Όταν τα βρέφη σιτίζονται με φόρμουλα έως την ηλικία των 6 μηνών πρέπει αυτή να είναι εμπλουτισμένη με σίδηρο, σε περιεκτικότητα από 4 έως 8 mg/L.</li> <li>5. Βρέφη οριακά-χαμηλού βάρους γέννησης (2.000 – 2.500 gr) πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα σιδήρου σε δόση 1-2 mg/kg/ημέρα, αρχίζοντας από τη 2η-6η εβδομάδα ζωής έως την ηλικία των 6 μηνών, ανεξάρτητα από το αν είναι τελειόμνηνα ή πρόωρα.</li> <li>6. Χαμηλού βάρους γέννησης βρέφη με ΒΓ&lt;2.000 gr πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα σιδήρου σε δόση από 2-3 mg/kg, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ESPGHAN για εντερική διατροφή των πρόωρων βρεφών.</li> <li>7. Η φόρμουλα δεύτερης βρεφικής ηλικίας πρέπει να είναι εμπλουτισμένη με σίδηρο. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για να προσδιοριστεί η βέλτιστη συγκέντρωση σιδήρου.</li> <li>8. Από την ηλικία των 6 μηνών, όλα τα βρέφη και τα νήπια θα πρέπει να λαμβάνουν τρόφιμα πλούσια σε σίδηρο, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων με βάση το κρέας ή/ και τρόφιμα εμπλουτισμένα με σίδηρο.</li> <li>9. Το μη τροποποιημένο αγελαδινό γάλα δεν πρέπει να χορηγείται στα βρέφη πριν από την ηλικία των 12 μηνών και η πρόσληψη του θα πρέπει να περιοριστεί σε &lt;500 mL/ημέρα στα νήπια.</li> <li>10. Είναι σημαντικό να διασφαλιστεί ότι οι διατροφικές αυτές συμβουλές είναι προσιτές και σε ομάδες υψηλού κινδύνου όπως οικογένειες που μειονεκτούν κοινωνικοοικονομικά και οικογένειες μεταναστών.</li> </ol>
---	--

**Πίνακας 20.11: Κατευθυντήριες οδηγίες και συμπεράσματα της ESPGHAN για τις ανάγκες σε σίδηρο στην περιγεννητική, βρεφική και νηπιακή περίοδο.**

υδροξυλάσης της τυροσίνης, ενός μη αιμικού ενζύμου που εμπλέκεται στην σύνθεση της ντοπαμίνης <sup>(149)</sup>. Ως εκ τούτου συνιστάται η διερεύνηση του status σιδήρου σε όλους τους πάσχοντες από RLS <sup>(150)</sup>. Συνήθως χορηγούνται δοκιμαστικά συμπληρώματα σιδήρου σε επίπεδα φερριτίνης <45-50 ng/ml.

## Σίδηρος και αθλητές

Όπως προαναφέρθηκε (δείτε: Αθλητές και Σιδηροπενία), το ποσοστό της σιδηροπενικής αναιμίας είναι αρκετά υψηλό στους αθλητές και ιδιαίτερα στις αθλήτριες. Δεν τίθεται σε αμφισβήτηση ότι όλοι οι αθλητές με σιδηροπενική αναιμία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με κατάλληλες δόσεις από του στόματος συμπληρωμάτων σιδήρου, καθώς η χαμηλή αιμοσφαιρίνη συνεπάγεται μείωση της ιστικής παροχής οξυγόνου και ως εκ τούτου μείωση της αθλητικής απόδοσης. Εάν η ανεπάρκεια σιδήρου χωρίς

αναιμία μειώνει την αθλητική απόδοση, παραμένει προς διερεύνηση. Σε μοντέλα ζώων η ανεπάρκεια σιδήρου χωρίς την ύπαρξη αναιμίας συνοδεύεται από μείωση της σωματικής απόδοσης, αλλά τα αντίστοιχα ευρήματα στους ανθρώπους είναι αμφισβητήσιμα <sup>(107,151)</sup>.

Η μέτρηση της φερριτίνης ως εξέταση ρουτίνας σε αθλούμενους έχει προταθεί για πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, όπως είναι οι αθλητές αντοχής και άτομα που κάνουν πρωταθλητισμό <sup>(152)</sup>. Ωστόσο, όλοι οι αθλητές που βιώνουν μια ανεξήγητη μείωση στην απόδοση, οι χορτοφάγοι, και οι αθλητές με προηγούμενο ιστορικό σιδηροπενίας θα πρέπει να υποβάλλονται σε τακτική εκτίμηση των αποθηκών σιδήρου.

Οι περισσότεροι οργανισμοί συνιστούν χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου μόνο σε αθλητές που έχουν χαμηλά επίπεδα φερριτίνης <sup>(153)</sup>, καθώς λαμβάνοντας υπό-

ψη ότι τα συμπληρώματα σιδήρου ενέχουν κάποιους κινδύνους <sup>(153)</sup> οι αθλητές με φυσιολογικά επίπεδα φερριτίνης δε φαίνεται να χρειάζονται συμπληρώματα σιδήρου. Εντούτοις ένα μεγάλο μέρος των αθλητών που ασχολούνται με ιδιαίτερος απαιτητικά αθλήματα λαμβάνουν από του στόματος συμπληρώματα σιδήρου, ασχέτως του status σιδήρου του οργανισμού <sup>(154)</sup>. Οι αθλητές πρέπει να ενθαρρύνονται να αυξάνουν τη διαιτητική πρόσληψη σιδήρου με ταυτόχρονη χορήγηση από του στόματος συμπληρωμάτων σιδήρου (100 mg στοιχειακού σιδήρου ημερησίως), κατά τη διάρκεια μιας περιόδου έντονης προετοιμασίας (για 2 έως 3 μήνες), με την ταυτόχρονη παρακολούθηση της φερριτίνης.

## Υπερφόρτωση με Σίδηρο (Iron Overload)

Καθώς ο ανθρώπινος οργανισμός δε διαθέτει μηχανισμούς αύξησης της αποβολής σιδήρου, η διατήρηση για μεγάλο χρονικό διάστημα θετικού ημερήσιου ισοζυγίου οδηγεί προοδευτικά σε συσσώρευση της περίσσειας του σιδήρου σε διάφορα παρεγχυματικά όργανα (αιμοσιδήρωση οργάνων), όπως η καρδιά, το ήπαρ και οι ενδοκρινείς αδένες. Η αιμοσιδήρωση προκαλεί διαταραχή στη λειτουργία των οργάνων, η βαρύτητα της οποίας είναι ανάλογη της βαρύτητας της αιμοσιδήρωσης.

Ο κίνδυνος υπερφόρτωσης με σίδηρο κατόπιν λήψης σιδήρου διατροφικής προελεύσεως, συμπεριλαμβανομένων των συμπληρωμάτων διατροφής, είναι αμελητέος στον γενικό πληθυσμό.

Η υπερφόρτωση με σίδηρο προκύπτει είτε πρωτοπαθώς (ως αποτέλεσμα γενετικής διαταραχής που επηρεάζει τον φυσιολογικό μεταβολισμό του σιδήρου με αποτέλεσμα την άθροιση του στον οργανισμό), είτε δευτεροπαθώς (ως αποτέλεσμα επίκτητων αιτιών, τα οποία προκαλούν άθροιση σιδήρου στον οργανισμό).

## Πρωτοπαθής υπερφόρτωση Σιδήρου

### Κληρονομική αιμοχρωμάτωση

Η κληρονομική αιμοχρωμάτωση (Κ.Α.) είναι γενετικά ετερογενής νόσος που χαρακτηρίζεται από αυξημένη απορρόφηση σιδήρου και εναπόθεσή του στους ιστούς, εξαιτίας μεταλλάξεων σε γονίδια που συμμετέχουν στην ρύθμιση της έκκρισης επιδίνης ή του υποδοχέα του, την φερροπορτίνη. Τα τελευταία 15 χρόνια αποσαφηνίστηκε η γενετική βάση της νόσου επιτρέποντας την ακριβή γενετική διάγνωση της πλειοψηφίας των ασθενών **(Πίνακας 20.12)**.

Τα συμπτώματα της κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης πριν την προσβολή των παρεγχυματικών οργάνων είναι μη ειδικά και απαιτούν υψηλό βαθμό εγρήγορσης από

τον κλινικό ιατρό ώστε να υποπτευθεί τη νόσο και να την θέσει στην διαφορική διάγνωση. Οι περισσότεροι ασθενείς παραπονούνται για αδικαιολόγητη κόπωση (45-75%) και αρθραλγίες κυρίως των μικρών αρθρώσεων (43%). Χαρακτηριστικό είναι ότι η διάγνωση καθυστερεί κατά μέσο όρο 10 χρόνια μετά την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων <sup>(169)</sup>. Μετά την ευρεία διάδοση των εργαστηριακών εξετάσεων ρουτίνας, κατά την δεκαετία του '90, η κλινική υποψία της νόσου βασίζεται περισσότερο στην ανεύρεση παθολογικά αυξημένων τιμών φερριτίνης ορού ή/και σπανιότερα, κορεσμού τρανσφερρίνης (TS). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας για την Μελέτη των Ηπατικών Νοσημάτων όλοι οι ασθενείς με παθολογικά αυξημένες δοκιμασίες σιδήρου (φερριτίνη >200 μg/L στις γυναίκες και >300 μg/L στους άνδρες) θα πρέπει να διερευνώνται για το ενδεχόμενο Κ.Α. ανεξαρτήτως της παρουσίας συμπτωμάτων <sup>(170)</sup>. Η ίδια σύσταση ισχύει και για τους ασθενείς με παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες <sup>(170)</sup>.

### Ασερουλοπλασμιναιμία

Η ασερουλοπλασμιναιμία αποτελεί σπάνιο γενετικό νόσημα το οποίο κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο, και οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο της σερουλοπλασμίνης (CP) <sup>(171)</sup>. Η σερουλοπλασμίνη εκκρίνεται στο πλάσμα και μεταφέρει το 95% του κυκλοφορούντος στο πλάσμα χαλκού, ενώ είναι απαραίτητη για τη μετατροπή του δισθενούς σιδήρου σε τρισθενή και τη σύνδεση του με την τρανσφερρίνη. Η κλινική εικόνα της ασερουλοπλασμιναιμίας αποτελεί συνδυασμό συσσώρευσης σιδήρου στα διάφορα όργανα και κυρίως στο ήπαρ, το πάγκρεας και το κεντρικό νευρικό σύστημα σε συνδυασμό με μια ήπια μικροκυτταρική αναιμία. Η έναρξη της νόσου εμφανίζεται συνήθως κατά την τέταρτη ή την πέμπτη δεκαετία της ζωής με νευροεκφυλιστικά συμπτώματα. Εργαστηριακά καταδεικνύεται απουσία ή πολύ χαμηλά επίπεδα σερουλοπλασμίνης ορού σε συνδυασμό με χαμηλά επίπεδα χαλκού και σιδήρου ορού, υψηλή φερριτίνη και αυξημένη ηπατική συγκέντρωση σιδήρου. Η θεραπεία έγκειται κυρίως στη χορήγηση αποσιδήρωσης, καθώς η αναιμία δεν είναι τόσο σοβαρή ώστε να χρειάζεται αντιμετώπιση <sup>(172)</sup>.

### Υπό/α-τρανσφερριναιμία

Η υπό/α-τρανσφερριναιμία αποτελεί σπάνιο γενετικό νόσημα το οποίο κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο και οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο της τρανσφερρίνης. Η ανεπάρκεια τρανσφερρίνης οδηγεί σε ελαττωμένα επίπεδα προσφερόμενου προς ερυθροποίηση σιδήρου με αποτέλεσμα υπόχρωμη, μικροκυτταρική αναιμία και υψηλές συγκεντρώσεις του μη-συνδεδεμένου με τρανσφερρίνη σιδήρου, με επακόλουθη αιμοσιδήρωση στους διάφορους ιστούς. Οι ασθενείς παρουσιάζουν σε μικρή ηλικία σοβαρή αναιμία, υπολειπόμενη ανάπτυξη και ήπια νοτική υστέρηση, ενώ στην εξέλιξη



## ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗΣ ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗΣ

Τύπος	Γονίδιο	Λειτουργία	Κληρονόμηση	Χαρακτηριστικά
Τύπος 1	HFE	Αύξηση της εψιδίνης	AY	Αφορά στο 90% των περιπτώσεων και αποτελεί την «κλασική αιμοχρωμάτωση». Εκδήλωση στη μέση ηλικία, συχνότερη στους άνδρες. Προσβολή των γυναικών συνήθως μετά την εμμηνόπαυση.
Τύπος 2A	HJV	Αύξηση της εψιδίνης	AY	Σοβαρή εναπόθεση σιδήρου σε νεαρή ηλικία. Συχνή εκδήλωση ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός και η μυοκαρδιοπάθεια.
Τύπος 2B	HAMP	Μείωση της απορρόφησης σιδήρου, μείωση του σιδήρου στο αίμα	AY	Όμοια κλινική εικόνα με τον τύπο 2A.
Τύπος 3	TFR2	Αύξηση της εψιδίνης	AY	Εμφανίζεται και με σοβαρότερη κλινική συμπτωματολογία σε σχέση με τον τύπο 1.
Τύπος 4	SLC40A1	Εξαγωγή ενδοκυτταρίου σιδήρου	AE	Παρουσιάζει δύο υποτύπους: ο Α χαρακτηρίζεται από εναπόθεση σιδήρου στα μακροφάγα και χαμηλό κορεσμό τρανσφερρίνης και ο Β είναι όμοιος με την κλασική αιμοχρωμάτωση.
Τύπος 5	FTH1	Φερριτίνη, αποθήκευση σιδήρου	AE	Έχει περιγραφεί μόνο μια περίπτωση παγκοσμίως.

Πίνακας 20.12: Κληρονομική αιμοχρωμάτωση.

της νόσου εμφανίζουν σοβαρή συμπτωματολογία λόγω εναπόθεσης του σιδήρου σε παρεγχυματικά όργανα (ηπατομεγαλία, ενδοκρινοπάθειες, εναπόθεση σιδήρου στο δέρμα, μυοκαρδιοπάθεια) <sup>(173-175)</sup>.

## Δευτεροπαθής υπερφόρτωση Σιδήρου

### Χρόνια μετάγγιση αίματος

Το κυριότερο αίτιο δευτεροπαθούς υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο είναι η χρόνια μετάγγιση αίματος, η οποία αποτελεί μείζον στοιχείο της υποστηρικτικής φροντίδας των αιματολογικών ασθενών. Η εφαρμογή προγράμματος τακτικών μεταγγίσεων αποτελεί εδώ και χρόνια τη βασική θεραπεία των ασθενών με μείζονα μεσογειακή αναιμία, ενώ η χορήγηση περιστασιακών μεταγγίσεων αποτελεί θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες, όπως είναι η ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία και η δρεπανοκυτταρική νόσος και ασθενείς με κληρονομική ή επίκτητη μυελική ανεπάρκεια, όπως είναι η συγγενής δυσερυθροποιητική αναιμία, η αναιμία Diamond - Blackfan, η απλαστική αναιμία και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.

Ανεξαρτήτως του υποκείμενου αιματολογικού νοσήματος, η εφαρμογή μεταγγίσεων οδηγεί σε αύξηση του φορτίου σιδήρου στον οργανισμό, με κίνδυνο εκδήλω-

σης σοβαρών επιπλοκών από όργανα όπως είναι η καρδιά, το ήπαρ και οι ενδοκρινείς αδένες. Είναι αυτονόητο ότι, ο ρυθμός των μεταγγίσεων επηρεάζει τη συσσώρευση του σιδήρου και την κατανομή του στον οργανισμό, διαφέροντας σημαντικά στα επιμέρους αιματολογικά νοσήματα που χρήζουν μεταγγισιοθεραπεία.

Το πλέον καλά μελετημένο νόσημα όσον αφορά στη δευτεροπαθή υπερφόρτωση με σίδηρο αποτελεί η μείζονα μεσογειακή αναιμία. Στη μείζονα μεσογειακή αναιμία οι μεταγγίσεις συμπτωκνωμένων ερυθρών ξεκινούν, εντός του πρώτου έτους της ζωής με στόχο τη διατήρηση της προμεταγγισιακής αιμοσφαιρίνης κοντά στα 9,5 gr/dl. Ο στόχος αυτός, απαιτεί τακτικό πρόγραμμα μεταγγίσεων, το οποίο οδηγεί, ανάλογα με τον ασθενή, σε ρυθμό φόρτωσης με σίδηρο περίπου 0,3 με 0,5 mg/kg/ημέρα <sup>(176)</sup>. Στους ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα πλην των αιμοσφαιρινοπαθειών ο ρυθμός συσσώρευσης σιδήρου ποικίλει, εξαρτώμενος από το φορτίο των μεταγγίσεων, αλλά και την ιδιαίτερη παθοφυσιολογία του κάθε νοσήματος.

### Μη αποδοτική ερυθροποίηση

Σε ορισμένα αιματολογικά νοσήματα (συγγενείς σιδηροβλαστικές αναιμίες, ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία, ΜΔΣ τύπου RARS, συγγενείς δυσερυθροποιητικές αναιμίες) η μη αποδοτική ερυθροποίηση οδηγεί σε καταστολή της εψιδίνης και αυξημένη απορρόφηση σιδήρου από το γα-

στρεντερικό σωλήνα, με αποτέλεσμα την υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο ανεξαρτήτως αν στα νοσήματα αυτά εφαρμόζεται ή όχι μεταγγισιοθεραπεία.

Η μεγαλύτερη κλινική εμπειρία σχετικά με τις επιπτώσεις της υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο προέρχεται από ασθενείς με μείζονα μεσογειακή αναιμία, στους οποίους οι μεταγγίσεις αρχίζουν περίπου στο πρώτο έτος της ζωής. Σε αυτούς τους ασθενείς η περίσσεια σιδήρου κατανέμεται σταδιακά και ανισότιμα στον οργανισμό. Αρχικά συσσωρεύεται στα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα του σπληνός, του ήπατος και του μυελού των οστών και ακολούθως στα παρεγχυματικά ηπατικά κύτταρα. Επί επίτασης της υπερφόρτωσης ο σίδηρος εναποτίθεται στους ενδοκρινείς αδένες και την καρδιά, προκαλώντας πανενδοκρινική και καρδιακή ανεπάρκεια.

## Σίδηρος και κίνδυνος χρόνιας νόσου

Τα τελευταία χρόνια έχει τεθεί το ερώτημα κατά πόσον η αύξηση του σιδήρου του οργανισμού, η οποία δεν οφείλεται στα παραπάνω αίτια πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς υπερφόρτωσης, αλλά είναι απόρροια αυξημένης διατροφικής πρόσληψης μπορεί να εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία χρόνιων νοσημάτων, λόγω της προ-οξειδωτικής δράσης του σιδήρου.

## Σίδηρος και καρκίνος

Είναι γνωστή η συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης κατάναλωσης κόκκινου κρέατος και του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου. Η συσχέτιση αυτή απεδόθη παθοφυσιολογικά στην παρουσία καρκινογόνων ενώσεων (ετεροκυκλικές αμίνες), οι οποίες σχηματίζονται κατά το μαγείρεμα του κρέατος σε υψηλές θερμοκρασίες<sup>(189)</sup>. Ορισμένες μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης πρότειναν και μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ του αιμικού σιδήρου και του καρκίνου του παχέος εντέρου<sup>(190-192)</sup>. Παθοφυσιολογικά η συσχέτιση αυτή απεδόθη σε πιθανή βλάβη των κυττάρων του εντερικού τοιχώματος από υποπροϊόντα λιπιδιακής υπεροξειδωσης που προκύπτουν από αντιδράσεις που καταλύει ο αιμικός σίδηρος<sup>(193)</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από την μελέτη EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), στην οποία η αυξημένη διατροφική πρόσληψη κόκκινου κρέατος και αιμικού σιδήρου σχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου καρκίνου του οισοφάγου<sup>(194)</sup>.

## Σίδηρος και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Παρά το γεγονός ότι σε πειραματικά μοντέλα έχει προταθεί η προ-οξειδωτική βλάβη του σιδήρου επί του αγγειακού ενδοθηλίου<sup>(195)</sup>, ως ένας πιθανός παράγοντας αθηρωμάτωσης, οι επιδημιολογικές μελέτες που εξέ-

τασαν τον ρόλο της διατροφικής πρόσληψης σιδήρου στην καρδιαγγειακή νόσο χαρακτηρίζονται από αντικρουόμενα αποτελέσματα<sup>(196,197)</sup>.

## Σίδηρος, μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδης διαβήτης τύπου II

Σε πάσχοντες από κληρονομική αιμοχρωμάτωση και δευτεροπαθή υπερφόρτωση σιδήρου η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης είναι απόρροια της άμεσης τοξικής επίδρασης του σιδήρου επί των β κυττάρων του παγκρέατος. Την τελευταία εικοσαετία αρκετά ερευνητικά δεδομένα υποδηλώνουν κάποιο ρόλο της περίσσειας σιδήρου στην παθογένεση του μεταβολικού συνδρόμου και του διαβήτη τύπου II σε ασθενείς που δεν πάσχουν από πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς διαταραχές υπερφόρτωσης σιδήρου. Πιο συγκεκριμένα έχει περιγραφεί αύξηση του κινδύνου σακχαρώδους διαβήτη τύπου II<sup>(198)</sup> και μεταβολικού συνδρόμου<sup>(199)</sup> σε άτομα με υψηλές συγκεντρώσεις φερριτίνης κατόπιν προσαρμογής των τιμών σε πιθανή υποκείμενη φλεγμονή. Επιπροσθέτως έχει περιγραφεί βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II<sup>(200)</sup> και μεταβολικού συνδρόμου<sup>(201)</sup> κατόπιν μείωσης των επιπέδων φερριτίνης με αφαίμαξη. Ο προτεινόμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός της επαγόμενης από το σίδηρο διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης, διαφέρει από αυτόν της κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης και της δευτεροπαθούς υπερφόρτωσης σιδήρου και αφορά στην πρόκληση ηπατικής βλάβης, που οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>(202,203)</sup>. Σε κάθε περίπτωση απαιτείται η διεξαγωγή περισσότερων καλύτερα σχεδιασμένων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών για να καθοριστεί εάν η μείωση των αποθεμάτων σιδήρου του οργανισμού θα βοηθήσει στην πρόληψη του διαβήτη τύπου II και του μεταβολικού συνδρόμου.

## Σίδηρος και νευροεκφυλιστικά νοσήματα

Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για την φυσιολογική λειτουργία του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος μέσω της συμμετοχής του στον κυτταρικό μεταβολισμό και στη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών και της μυελίνης. Η διαταραχή της ενδοκυττάριας ομοιοστασίας με αύξηση των ενδοκυττάριας επιπέδων του σιδήρου στο νευρικό σύστημα έχει περιγραφεί σε ορισμένες νευροεκφυλιστικά νοσήματα, όπως η νόσος του Alzheimer, η νόσος του Parkinson και η ALS και σχετίζεται με την πρόκληση κυτταρικής βλάβης λόγω οξειδωτικού στρες<sup>(204-206)</sup>. Η αύξηση της συγκέντρωσης του σιδήρου στον νευρικό σύστημα πάντως δεν προκύπτει από αυξημένη διατροφική πρόσληψη, αλλά λόγω διαταραχής των μηχανισμών διατήρησης της φυσιολογικής ομοιοστασίας του σιδήρου<sup>(206-208)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Σιδήρου

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες σε, από του στόματος, χορήγηση σιδήρου

Οι συννηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της από του στόματος χορήγησης σιδήρου είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα). Η συχνότητα εμφάνισης των γαστρεντερικών διαταραχών αυξάνει με την αύξηση της λαμβανόμενης δόσης του στοιχειακού σιδήρου. Ως LOAEL (Lowest-observed-adverse-effect -level), για την εμφάνιση γαστρεντερικών διαταραχών σε από του στόματος χορήγηση σιδήρου θεωρούνται τα 50<sup>(181)</sup> - 60 mg<sup>(182)</sup> στοιχειακού σιδήρου ημερησίως.

Η λήψη του σκευάσματος σιδήρου με φαγητό μπορεί να μειώσει τόσο την συχνότητα εμφάνισης, όσο και την βαρύτητα των γαστρεντερικών διαταραχών. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η χρώση των κοπράνων και των οδόντων. Η χρώση των οδόντων εμφανίζεται με τη λήψη πόσιμου διαλύματος σιδήρου και μπορεί να προληφθεί με αραίωση του διαλύματος σε νερό.

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παρεντερική χορήγηση σιδήρου

Ενδοφλέβια χορήγηση: Η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια από την ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου είναι οι αντιδράσεις αναφυλακτικού τύπου. Το ποσοστό των αναφυλακτικών αντιδράσεων έχει περιοριστεί σημαντικά με τις νεότερες μορφές ενδοφλεβίως χορηγούμενου σιδήρου. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν περιγραφεί είναι κεφαλαλγία, ερυθρότητα προσώπου, μυαλγίες, οσφυαλγία και πυρετός. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες είναι ήπιες, δεν απαιτούν διακοπή της έγχυσης και υποστρέφουν τάχιστα στο πέρας της έγχυσης. Μια θεωρητική αρνητική επίπτωση της ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου είναι η αύξηση της πιθανότητας λοιμώξεων, καθώς ο σίδηρος ευνοεί την ανάπτυξη των μικροβίων, δρώντας ως προ-οξειδωτικός παράγοντας. Σε διεξαχθείσες μελέτες πάντως<sup>(177,178)</sup> δεν έχει επιβεβαιωθεί η συσχέτιση αυτή.

Ενδομυϊκή χορήγηση: Η ενδομυϊκή χορήγηση σιδήρου δεν προτιμάται καθώς δεν είναι ασφαλέστερη της ενδοφλέβιας, είναι επώδυνη, προκαλεί δυσχρωμία του δέρματος και απόστημα στο σημείο της έγχυσης, ενώ έχει συσχετισθεί και με την εμφάνιση σαρκομάτων του γλουτού<sup>(179,180)</sup>.

#### Σίδηρος και αύξηση της πιθανότητας νόσησης από ελονοσία σε ενδημικές περιοχές

Η σχέση του σιδήρου με την ανοσολογική απόκριση έναντι των λοιμογόνων παραγόντων είναι διπλή: ενώ ο

σίδηρος διαδραματίζει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού (διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμός των T- λεμφοκυττάρων), ταυτοχρόνως αποτελεί απαραίτητη τροφή για τους λοιμώδεις παράγοντες.

Ως εκ τούτου επί λοίμωξης και φλεγμονής ο οργανισμός προσπαθεί να περιορίσει την κυκλοφορία του διαθέσιμου σιδήρου (Iron depletion). Ένας από τους κύριους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που ενεργοποιούνται είναι η αύξηση της έκκρισης της επιδίνης που προκαλεί τη μείωση της απορρόφησης και της διαθεσιμότητας του σιδήρου<sup>(101)</sup>. Σε πάσχοντες από ελονοσία είναι συχνή η συνύπαρξη σιδηροπενίας και λόγω ενδαγγειακής αιμόλυσης και απώλειας της αιμοσφαιρίνης μέσω διούρησης (αιμοσφαινουρικός πυρετός- Backwater Fever). Το γεγονός αυτό έθεσε το ερώτημα κατά πόσον είναι ασφαλής η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου σε παιδιά προσχολικής και σχολικής ηλικίας τα οποία διαβιούν σε περιοχές ενδημικές στην ελονοσία, καθώς στις περιοχές αυτές η συχνότητα της σιδηροπενίας είναι πολύ υψηλή.

Πράγματι ορισμένες παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι η συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου σε παιδιά με ή χωρίς αναιμία, που διαβιούν σε περιοχές ενδημικές στην νόσο αυξάνει την πιθανότητα νόσησης και επιπλοκών από ελονοσία<sup>(184,185)</sup>. Ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος όταν η χορήγηση σιδήρου αφορούσε παιδιά χωρίς σιδηροπενία<sup>(185)</sup>.

Τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε πιο σύγχρονες μελέτες. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση 35 κλινικών μελετών, η συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου σε παιδιά που διαβιούν σε ενδημικές περιοχές της ελονοσίας, στις οποίες είναι διαθέσιμα προληπτικά μέτρα και μέτρα αντιμετώπισης της νόσου, δεν αύξησε τον κίνδυνο ελονοσίας ή λοιπών παρασιτικών νοσημάτων, λοιπών λοιμώξεων και θνησιμότητας ανεξαρτήτου αιτιολογίας<sup>(186)</sup>. Επιπροσθέτως, η χορήγηση σιδήρου σε παιδιά που λάμβαναν θεραπεία για ελονοσία συνοδεύτηκε από τη βελτίωση της πορείας της νόσου και των αιματολογικών παραμέτρων<sup>(186)</sup>.

Στην παρούσα φάση ο WHO προτείνει τη διακοπόμενη χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου σε περιοχές ενδημικές στην ελονοσία σε συνδυασμό με μέτρα για την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία της νόσου, καθώς το διακοπόμενο σχήμα δε συνδέεται με αύξηση του κινδύνου νόσησης από ελονοσία **(Πίνακας 20.13)**<sup>(187,188)</sup>.

#### Τοξικότητα

Η τοξικότητα από την λήψη σιδήρου προκύπτει ως αποτέλεσμα της μη ύπαρξης ομοιοστατικού μηχανισμού αποβολής της περίσσειας του σιδήρου από τον οργανισμό. Η τοξικότητα από τον σίδηρο διακρίνεται σε οξεία και χρόνια (υπερφόρτωση με σίδηρο).

**Οξεία τοξικότητα (Οξεία δηλητηρίαση από σίδηρο)**

Προκαλείται ως αποτέλεσμα της οξείας πρόσληψης πολύ υψηλών δόσεων σιδήρου. Από του στόματος δόσεις κάτω από περίπου 10 - 20 mg στοιχειακού σιδήρου ανά kg σωματικού βάρους δεν προκαλούν οξεία τοξικότητα (FNB, 2001). Δόσεις που υπερβαίνουν τα 20 mg στοιχειακού σιδήρου ανά kg σωματικού βάρους προκαλούν συμπτωματολογία οξείας τοξικότητας, ενώ δόση άνω των 60 mg/kg Σ.Β. είναι δυνητικά θανατηφόρος <sup>(166)</sup>.

Η οξεία δηλητηρίαση από σίδηρο περιλαμβάνει 4 στάδια με επιμέρους διακριτή κλινική συμπτωματολογία:

- **1ο Στάδιο:** Εμφανίζεται εντός 6 ωρών μετά την πρόσληψη του σιδήρου και εκδηλώνεται με συμπτωματολογία από το γαστρεντερικό (ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια), ταχυκαρδία, υπόταση και καταστολή του ΚΝΣ (λήθαργος, κώμα)
- **2ο Στάδιο:** Εμφανίζεται περίπου 6 - 24 ώρες μετά την πρόσληψη του σιδήρου και χαρακτηρίζεται από την παροδική ύφεσή της.
- **3ο Στάδιο:** Εμφανίζεται κατά το δεύτερο 24ωρο μετά την πρόσληψη του σιδήρου και χαρακτηρίζεται από επανεμφάνιση της συμπτωματολογίας από το γαστρεντερικό, σοκ, μεταβολική οξέωση, ηπατική νέκρωση και ίκτερο, υπογλυκαιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και πνευμονικό οίδημα.
- **4ο Στάδιο:** Εμφανίζεται έως και αρκετές εβδομάδες μετά την πρόσληψη του σιδήρου και εκδηλώνεται με γαστρεντερική απόφραξη και οξεία ηπατική ανεπάρκεια.

Μεταξύ του 1983 και του 2000, τουλάχιστον 43 παιδιά στις ΗΠΑ κατέληξαν λόγω οξείας δηλητηρίασης από σίδηρο, κατόπιν κατάποσης συμπληρωμάτων διατροφής που περιείχαν υψηλές δόσεις σιδήρου (36 - 443 mg σιδήρου / kg σωματικού βάρους) <sup>(167)</sup>. Η δηλητηρίαση από σίδηρο αποτέλεσε περίπου το ένα τρίτο των παιδικών θανάτων από δηλητηρίαση που καταγράφηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες μεταξύ του 1983 και του 1991. Ως εκ τούτου από το 1997, το FDA απαίτησε από τους παρασκευαστές συμπληρωμάτων σιδήρου την πώληση σκευασμάτων που περιείχαν >30 mg στοιχειακού σιδήρου ανά δόση σε συσκευασίες της μιας δόσης με την ύπαρξη ισχυρών προειδοποιητικών ετικετών επί της συσκευασίας. Επιπροσθέτως, πολλοί παρασκευαστές αφαίρεσαν οικειοθελώς την επικάλυψη ζάχαρης στα δισκία σιδήρου. Με τα μέτρα αυτά μεταξύ 1998 και 2002, καταγράφηκε μόνο ένας παιδικός θάνατος λόγω οξείας δηλητηρίασης από σίδηρο. <sup>(167)</sup>.

Το 2003 κατόπιν δικαστικής απόφασης άρθηκε η σύσταση του FDA να πωλούνται τα σκευάσματα που περιείχαν >30 mg στοιχειακού σιδήρου ανά δόση σε συσκευασίες της μιας δόσης <sup>(168)</sup>. Επί του παρόντος το FDA απαιτεί τα συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν σίδηρο:

- να πωλούνται σε στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές (κάψουλες, ταμπλέτες) και όχι σε σκόνη
- να φέρουν την ακόλουθη προειδοποιητική ετικέτα επί της συσκευασίας: «ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Η τυχαία υπερδοσολογία αποτελεί την κύρια αιτία θανατηφόρου δηλητηρίασης σε παιδιά κάτω των 6 ετών. Φυλάξτε το προϊόν μακριά από παιδιά. Σε περίπτωση τυχαίας υπερδοσολογίας, καλέστε αμέσως ιατρό ή το κέντρο δηλητηριάσεων» (“WARNING: Accidental overdose of iron-containing products

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ ΔΙΑΚΟΠΤΟΜΕΝΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΣΙΔΗΡΟΥ ΑΠΟ ΤΟΝ WHO ΣΕ ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΕΝΔΗΜΙΚΕΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΟΣΙΑ		
Ηλικιακή ομάδα	Παιδιά προσχολικής ηλικίας (24-59 μηνών)	Παιδιά σχολικής ηλικίας (5-12 ετών)
<b>Δόση στοιχειακού σιδήρου</b>	25mg <sup>(1)</sup>	45mg <sup>(2)</sup>
<b>Φαρμακοτεχνική μορφή</b>	Σταγόνες/Σιρόπι	Ταμπλέτες/Κάψουλες
<b>Συχνότητα χορήγησης</b>	1 φορά την εβδομάδα	
<b>Διάρκεια χορήγησης και περίοδοι διακοπής χορήγησης</b>	3 μήνες χορήγησης, ακολουθούμενη από 3 μήνες διακοπής της χορήγησης καθόλη την σχολική ή την ημερολογιακή χρονιά.	
<b>Ένδειξη χορήγησης</b>	Σε περιοχές, όπου ο επιπολασμός της σιδηροπενικής αναιμίας σε παιδιά σχολικής ή προσχολικής αναιμίας υπερβαίνει το 20%.	

<sup>(1)</sup> 25 mg στοιχειακού σιδήρου ισούνται με 75 mg φουμαρικού σιδήρου ή 125 mg επταϋδρικού θειικού σιδήρου ή 210 mg γλυκονικού σιδήρου.

<sup>(2)</sup> 45 mg στοιχειακού σιδήρου ισούνται με 135 mg φουμαρικού σιδήρου ή 225 mg επταϋδρικού θειικού σιδήρου ή 375 mg γλυκονικού σιδήρου.

Πηγή: World Health Organization. Guideline: Intermittent Iron Supplementation in Preschool and School-age Children. Geneva; 2011.

Πίνακας 20.13: Προτεινόμενο σχήμα διακοπόμενης χορήγησης Σιδήρου σε περιοχές ενδημικές στην ελλονοσία (WHO, 2011).

*is a leading cause of fatal poisoning in children under 6. Keep this product out of reach of children. In case of accidental overdose, call a doctor or poison control center immediately")*

Αντίστοιχη προειδοποιητική ετικέτα φέρουν τα συμπληρώματα διατροφής που πωλούνται στην Ευρωπαϊκή Ένωση, κατόπιν σύστασης της EFSA (*ΠΡΟΣΟΧΗ: Το προϊόν αυτό περιέχει σίδηρο, ο οποίος όταν λαμβάνεται σε μεγάλη ποσότητα μπορεί να είναι επιζήμιος για μικρά παιδιά. Φυλάξτε το σε μέρος που δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά / "Caution: This product contains iron which if taken in excess may be harmful to very young children. Keep out of sight and reach"*).

### **Χρόνια τοξικότητα (Υπερφόρτωση με σίδηρο (Iron overload) - αιμοσιδήρωση)**

Ο κίνδυνος υπερφόρτωσης με σίδηρο κατόπιν λήψης σιδήρου διατροφικής προελεύσεως, συμπεριλαμβανομένων των συμπληρωμάτων διατροφής, είναι αμελητέος στον γενικό πληθυσμό. Η υπερφόρτωση με σίδηρο προκύπτει είτε πρωτοπαθώς (ως αποτέλεσμα γενετικής διαταραχής που επηρεάζει τον φυσιολογικό μεταβολισμό του σιδήρου με αποτέλεσμα την άθροιση του στον οργανισμό), είτε δευτεροπαθώς (ως αποτέλεσμα επίκτητων αιτίων, τα οποία προκαλούν άθροιση σιδήρου στον οργανισμό) και οδηγεί προοδευτικά σε συσσώρευση της περίσσειας του σιδήρου σε διάφορα παρεγχυματικά όργανα (αιμοσιδήρωση), όπως η καρδιά, το ήπαρ, και οι ενδοκρινείς αδένες και ήπια ή σοβαρή διαταραχή στη λειτουργία τους.

### **Αντενδείξεις**

Η χορήγηση σιδήρου αντενδείκνυται σε καταστάσεις πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς υπερφόρτωσης από σίδηρο. Η ενδοφλέβια χορήγηση αντενδείκνυται σε ιστορικό αναφυλακτικών αντιδράσεων.

### **Προφυλάξεις**

Η από του στόματος χορήγηση σιδήρου πρέπει να γίνεται με προσοχή σε πάσχοντες από γαστρίτιδα, νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα και εκκολπωματίτιδα, λόγω πιθανής επιδείνωσης της συμπτωματολογίας των νοσημάτων.

### **Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία**

Ο σίδηρος χορηγείται άφοβα τόσο στην κύηση, όσο και την γαλουχία. Το ανώτατο ανεκτό επίπεδο σιδήρου σύμφωνα με το FDA στην κύηση και την γαλουχία είναι 45 mg ημερησίως. Υψηλότερες δόσεις στην κύηση και την γαλουχία χορηγούνται στα πλαίσια αντιμετώπισης σιδηροπενίας ή σιδηροπενικής αναιμίας.

### **Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)**

Στην Ευρώπη, η EFSA δεν έχει καθορίσει ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης (UL) για τον σίδηρο στον γενικό πληθυσμό<sup>(166)</sup>. Παρά το γεγονός ότι έχει περιγραφεί εμφάνιση γαστρεντερικών διαταραχών μετά την βραχυπρόθεσμη πρόσληψη συμπληρωμάτων στοιχειακού σιδήρου σε δόση 50 - 60 mg ημερησίως<sup>(181,182)</sup>, τα δεδομένα αυτά δεν επαρκούν για τον καθορισμό ανώτατου επιπέδου Ανεκτής Πρόσληψης σιδήρου από όλες τις πηγές. Επιπροσθέτως δεν μπορεί να καθοριστεί ανώτατο επίπεδο Ανεκτής Πρόσληψης σιδήρου στηριζόμενο σε δεδομένα που προκύπτουν από ασθενείς με υπερφόρτωση σιδήρου, λόγω της πτωχής συσχέτισης μεταξύ της πρόσληψης του σιδήρου και των βιοχημικών δεικτών που περιγράφουν το status σιδήρου του οργανισμού, των βιοχημικών δεικτών που περιγράφουν το status σιδήρου του οργανισμού και των πραγματικών αποθηκών σιδήρου του οργανισμού και των πραγματικών αποθηκών σιδήρου του οργανισμού και των ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτούς τους ασθενείς.

Τέλος δε μπορεί να καθοριστεί το ανώτατο επίπεδο Ανεκτής Πρόσληψης σιδήρου (συμπεριλαμβανομένου του αιμικού σιδήρου) με βάση την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων, λόγω έλλειψης δεδομένων σχετικά με την ύπαρξη αιτιώδους σχέσης μεταξύ της πρόσληψης και των αποθηκών σιδήρου και της εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων (καρδιαγγειακά, καρκίνος, σακχαρώδης διαβήτης).

Σε αντίθεση με την EFSA, η Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) των Ηνωμένων Πολιτειών, έχει καθορίσει UL για τον σίδηρο (**Πίνακας 20.14**), που λαμβάνεται μέσω της διατροφής (συμπεριλαμβανομένων των συμπληρωμάτων διατροφής)<sup>(58)</sup>, στηριζόμενη σε δεδομένα που αφορούν στην εμφάνιση γαστρεντερικών διαταραχών. Το UL αυτό ισχύει για τον υγιή πληθυσμό. Για τη θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας απαιτούνται δόσεις που υπερβαίνουν τα συγκεκριμένα επίπεδα. Επίσης πάσχοντες από παθήσεις που συνοδεύονται από πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή υπερφόρτωση σιδήρου και πάσχοντες από κίρρωση ήπατος δύναται να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες και σε δόσεις μικρότερες του UL<sup>(58)</sup>.

### **Αλληλεπιδράσεις**

Οι αλληλεπιδράσεις του σιδήρου με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον **πίνακα 20.15**.

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΣΙΔΗΡΟΥ		
Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως
FNB (Food and Nutrition Board)	0-12 μηνών	40
	1 -13 ετών	40
	13-18 ετών	45
	>18 ετών	45
	Κύηση	45
	Γαλουχία	45

Πίνακας 20.14: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Σιδήρου σύμφωνα με το FNB.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΙΔΗΡΟΥ	
Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις	
H2 Αναστολείς Αναστολείς αντλίας πρωτονίων Αντιόξινα που περιέχουν Μαγνήσιο ή Αργίλιο Κινολόνες Τετρακυκλίνες	Μείωση της απορρόφησης του σιδήρου.
Διφωσφονικά Λεβοθυροξίνη Λεβοντόπα Πενικιλλαμίνη	Μείωση της απορρόφησης του φαρμάκου.
Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα	
Φυτικό Οξύ Πολυφαινόλες Πρωτεΐνη σόγιας Πρωτεΐνη ορού γάλακτος Καζεΐνη Αλβουμίνη Ασβέστιο Βανάδιο Εξαφωσφορική Ινοσιτόλη Μαγνήσιο Ψευδάργυρος	Μείωση της απορρόφησης του σιδήρου.
Ασκορβικό οξύ Β-καροτένιο L-κυστεΐνη N-ακέτυλο-L-κυστεΐνη	Αύξηση της απορρόφησης του σιδήρου.

Πίνακας 20.15: Αλληλεπιδράσεις Σιδήρου.

## Βιβλιογραφία

1. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iron. *EFSA Journal* 2015;13(10):4254
2. McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, et al. An iron regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science*. 2001; 291:1755-1759.
3. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014; 307:G397-G409.
4. Ohgami RS, Campagna DR, McDonald A et al. The Steap proteins are metalloreductases *Blood*. 2006; 108:1388-1394.
5. Kalgaonkar S and Lonnerdal B, 2008a. Receptor-mediated uptake of ferritin-bound iron by human intestinal Caco-2 cells. *J Nutr Biochem*, In Press.
6. Kalgaonkar S and Lonnerdal B, 2008b. Effects of dietary factors on iron uptake from ferritin by Caco2 cells. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 19, 33-39.
7. San Martin CD, Garri C, Pizarro F, Walter T, Theil EC and Nunez MT, 2008. Caco-2 intestinalepithelial cells absorb soybean ferritin by mu(2) (AP2)-dependent endocytosis. *Journal of Nutrition*, 138, 659-666.
8. Hoppler M, Schonbachler A, Meile L, Hurrell RF and Walczyk T, 2008. Ferritin-iron is released during boiling and in vitro gastric digestion. *Journal of Nutrition*, 138, 878-884.
9. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:323-42.
10. Evans et al .Iron mobilization from transferrin by therapeutic iron chelating agents *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Volume 1820, Issue 3, March 2012, Pages 282-290*
11. Galaris D, Pantopoulos K. Oxidative stress and iron homeostasis: mechanistic and health aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2008;45(1):1-23.
12. Ponka P, Lok CN. The transferrin receptor: role in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 1999;31:1111-1137.
13. Cheng Y, Zak O, Aisen P, et al. Structure of the Human Transferrin Receptor-Transferrin Complex *Albert Einstein College of Medicine. Cell*. 2004;116:565-576.
14. Aisen P. Transferrin receptor 1. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36:2137-2143.
15. Kawabata H, Yang R, Hiramata T, et al. Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol Chem*. 1999;274:20826-20832.
16. Camaschella C, Roetto A, Cali A, et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet*. 2000;25:14-15.
17. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: Molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2004;117:285-297.
18. Gkouvatsos K, Papanikolaou G, Pantopoulos K. Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj* 2012;1820:188-202.
19. Greenberg GR, Wintrobe MM. A labile iron pool. *J Biol Chem*. 1946;165:397.
20. Pantopoulos K, Kumar S, Porwal A, Tartakoff LD. Mechanisms of mammalian iron homeostasis *Kostas. Biochemistry*. 2012;29:5705-5724.
21. Kruszewski M. Labile iron pool: the main determinant of cellular response to oxidative stress. *Mutat Res*. 2003;531:81-92.
22. Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1275:161-203.
23. Arosio P, Ingrassia R, Cavadini P. Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790:589-599.
24. Ferreira C, Bucchini D, Martin ME, et al. Early embryonic lethality of H ferritin gene deletion in mice. *J Biol Chem*. 2000;275:3021-3024.
25. Darshan D, Vanoaica L, Richman L, Beermann F, Kühn LC. Conditional deletion of ferritin H in mice induces loss of iron storage and liver damage. *Hepatology*. 2009;50:852-860.
26. Aggett PJ. Iron. In: Erdman JWW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Ames: Wiley-Blackwell; 2012:506-520.
27. Wessling-Resnick M. Iron. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:176-188.
28. Winter WE, Bazydlo LA, Harris NS. The molecular biology of human iron metabolism. *Lab Med*. 2014;45(2):92-102.
29. Burmester T, Hankeln T. What is the function of neuroglobin? *J Exp Biol*. 2009;212(Pt 10):1423-1428.
30. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2(USF2) knockout mice. *Proc Natl AcadSci USA*. 2001; 98:8780-8785.
31. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004; 306:2090-2093.
32. Ruchala P, Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends Pharmacol Sci*. 2014; 35:155-161.
33. Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet*. 2014; 46:678-684.
34. Kautz L, Nemeth E. Molecular liaisons between erythropoiesis and iron metabolism. *Blood*. 2014; 124:479-482.
35. Piccinelli P, Samuelsson T. Evolution of the iron-responsive element. *RNA*. 2007;952-966.
36. Walden WE, Selezneva AI, Dupuy J, et al. Structure of dual function iron regulatory protein 1 complexed with ferritin IRE-RNA. *Science*. 2006;314:1903-1908.
37. Muckenthaler MU, Galy B, Hentze MW. Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. *Annu Rev Nutr*. 2008;28:197-213.
38. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J*. 2011;434:365-381.
39. Layrisse M, Cook JD, Martinez C, Roche M, Kuhn IN, Walker RB and Finch CA, 1969. Food iron absorption: a comparison of vegetable and animal foods. *Blood*, 33, 430-443.
40. Bjorn-Rasmussen E, Hallberg L, Isaksson B and Arvidsson B, 1974. Food iron absorption in man. Applications of the two-pool extrinsic tag method to measure heme and non-heme iron absorption from the whole diet. *Journal of Clinical Investigation*, 53, 247-255.
41. Hallberg L, Rossander L and Skanberg AB, 1987. Phytates and the inhibitory effect of bran on iron absorption in man. *American Journal of Clinical Nutrition*, 45, 988-996.
42. Hurrell R and Egli I, 2010. Iron bioavailability and dietary reference values. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91, 1461S-1467S.
43. Hurrell RF, Reddy M and Cook JD, 1999. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *British Journal of Nutrition*, 81, 289-295.
44. Lonnerdal B, 2010. Calcium and iron absorption - mechanisms and public health relevance. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 80, 293-299.
45. Thompson BA, Sharp PA, Elliott R and Fairweather-Tait SJ, 2010. Inhib-

- itory effect of calcium on non-heme iron absorption may be related to translocation of DMT-1 at the apical membrane of enterocytes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58, 8414-8417.
46. Cook JD and Monsen ER, 1977. Vitamin C, the common cold, and iron absorption. *American Journal of Clinical Nutrition*, 30, 235-241.
  47. Hallberg L, Brune M and Rossander L, 1989. Iron absorption in man: ascorbic acid and dose-dependent inhibition by phytate. *American Journal of Clinical Nutrition*, 49, 140-144.
  48. Hunt JR, Zito CA and Johnson LK, 2009. Body iron excretion by healthy men and women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89, 1792-1798.
  49. Lynch SR, Hurrell RF, Dassenko SA and Cook JD, 1989. The effect of dietary proteins on iron bioavailability in man. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 249, 117-132.
  50. Taylor PG, Martinez-Torres C, Romano EL and Layrisse M, 1986. The effect of cysteine-containing peptides released during meat digestion on iron absorption in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 43, 68-71.
  51. Storcksdieck genannt Bonsmann S and Hurrell RF, 2007. Iron-binding properties, amino acid composition, and structure of muscle tissue peptides from in vitro digestion of different meat sources. *Journal of Food Science*, 72, S019-029.
  52. Zhao N, Gao J, Enns C, Knutson MD. ZRT/IRT-like protein 14 (ZIP14) promotes the cellular assimilation of iron from transferrin. *J Biol Chem* 2010;285:32141-32150.
  53. Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, et al. L-type Ca<sup>2+</sup> channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy. *Nat Med*. 2003;9:1187-1194.
  54. Devireddy LR, Gazin C, Zhu X, Green MR. A cell-surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake. *Cell*. 2005;123:1293-1305.
  55. Chen TT, Li L, Chung D-H, et al. TIM-2 is expressed on B cells and in liver and kidney and is a receptor for H-ferritin endocytosis. *J Exp Med*. 2005;202:955-965.
  56. Kautz L, Nemeth E. Molecular liaisons between erythropoiesis and iron metabolism. *Blood*. 2014;124:479-482.
  57. Li JY, Paragas N, Ned RM, et al. Scara is a ferritin receptor mediating non-transferrin iron delivery. *Dev Cell* 2009;16:35-46.
  58. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc: a Report of the Panel on Micronutrients external link disclaimer. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
  59. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. December 2015.
  60. Murray-Kolbe LE, Beard J. Iron. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010:432-8.
  61. Manoguerra AS, Erdman AR, Booze LL, Christianson G, Wax PM, Scharman EJ, et al. Iron ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43:553-70.
  62. Walker SE, Paton TW, Cowan DH, et al. Bioavailability of iron in oral ferrous sulfate preparations in healthy volunteers. *Can Med Assoc J*. 1989;141:543-547.
  63. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy and safety. *Hematology Am Soc Edu Prog Book*. 2010; 2010:338-347.
  64. Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK, et al. The safety of intravenous iron dextran in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1996; 28:529-53.
  65. Case G. Maintaining iron balance with total-dose infusion of intravenous iron-dextran. *ANNA J*. 1998; 25:65-68.
  66. Mamula P, Piccoli DA, Peck SN, et al. Total dose intravenous infusion of iron-dextran for iron-deficiency anemia in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34:286-290.
  67. Michael B, Coyne DW, Fishbane S, et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patient: adverse reactions compared to placebo and iron dextran. *Kidney Int*. 2002; 61:1830-1839.
  68. Chaytan C, Schwenk MH, Al-Saloum MM. Safety of iron sucrose in hemodialysis patients intolerant to other parenteral iron products. *Nephron Clin Pract*. 2004; 96:c63-c66.
  69. Munoz M, Breymann C, Garcia-Erce et al. Efficacy and safety of intravenous iron therapy as an alternative/adjunct to allogeneic blood transfusion. *Vox Sang*. 2008; 93:350-351.
  70. Auerbach M, Goodnough LT, Picard D, et al. The vote of intravenous iron in anemia management and transfusion avoidance. *Transfusion*. 2008; 48:988-1000.
  71. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, et al. Ferric Carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436-2448.
  72. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric Carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am S Gastroenterol*. 2007; 103:1182-1192.
  73. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1832-1843.
  74. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123:615-624.
  75. Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, Hipgrave D, Biggs BA. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood*. 2013;121:2607-2617.
  76. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr Rev*. 2013;71:35-51.
  77. Siddappa AM, Rao R, Long JD, Widness JA, Georgieff MK. The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology*. 2007;92:73-82.
  78. Berglund S, Westrup B, Domellof M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. *Pediatrics*. 2010;126:2009-3624.
  79. Hay G, Refsum H, Whitelaw A, Melbye EL, Haug E, Borchlohnsen B. Predictors of serum ferritin and serum soluble transferrin receptor in newborns and their associations with iron status during the first 2y of life. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:64-73.
  80. Ozdemir H, Akman I, Demirel U, Coskun S, Bilgen H, Ozek E. Iron deficiency anemia in late-preterm infants. *Turk J Pediatr*. 2013;55:500-50.
  81. Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron stores of breastfed infants during the first year of life. *Nutrients*. 2014;6:2023-2034.
  82. Lonnerdal B, Kelleher SL. Iron metabolism in infants and children. *Food Nutr Bull*. 2007;28(4 Suppl):S491-499.
  83. Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron supplementation of breastfed infants. *Nutr Rev*. 2011;69(Suppl 1):S71-S77.
  84. Domellof M, Braegger C, Campoy C, et al. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:119-129.
  85. Kazal LA, Jr. Prevention of iron deficiency in infants and toddlers. *Am Fam Physician*. 2002;66:1217-1224.
  86. Berglund S, Domellof M. Meeting iron needs for infants and children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17:267-272.
  87. Baker RD, Greer FR, Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*.



- 2010;126(5):1040-1050.
88. Miller EM. Iron status and reproduction in US women: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *PLoS One*. 2014;9(11):e112216.
  89. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *PublicHealth Nutr*. 2009;12:444-454.
  90. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(Suppl. 1):257S-264S.
  91. Chang S, Zeng L, Brouwer ID, Kok FJ, Yan H. Effect of iron deficiency anemia in pregnancy on child mental development in rural China. *Pediatrics*. 2013;131:2011-3513.
  92. Milman N. Iron in pregnancy: How do we secure an appropriate iron status in the mother and child? *Ann Nutr Metab*. 2011;59:50-54.
  93. Saunders AV, Craig WJ, Baines SK, Posen JS. Iron and vegetarian diets. *Med J Aust*. 2013;199(4 Suppl):S11-16.
  94. Hershko C, Skikne B. Pathogenesis and management of iron deficiency anemia: emerging role of celiac disease, helicobacter pylori, and autoimmune gastritis. *Semin Hematol*. 2009;46(4):339-350.
  95. Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, Graham DY. Iron deficiency and Helicobacter pylori infection in the United States. *Am J Epidemiol*. 2006;163(2):127-134.
  96. Mahadov S, Green PH. Celiac disease: a challenge for all physicians. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7(8):554-556.
  97. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):211-222.
  98. Aron-Wisnewsky J, Verger EO, Bounaix C, et al. Nutritional and Protein Deficiencies in the Short-Term following Both Gastric Bypass and Gastric Bypass. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149588.
  99. Lecube A, Carrera A, Losada E, Hernandez C, Simo R, Mesa J. Iron deficiency in obese postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(10):1724-1730.
  100. Nead KG, Halterman JS, Kaczowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics*. 2004;114(1):104-108.
  101. Αναμία χρονίας νόσου: Παθοφυσιολογία και αντιμετώπιση Κωνσταντίνα Παπαθανασίου, Ελευθερία Χατζημυχαήλ. Μεταβολισμός σιδήρου και σχετιζόμενες παθολογικές καταστάσεις/ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ- Αίμα, Ιούλιος - Σεπτέμβριος 2016. Τόμος 7, Τεύχος 3.
  102. Keller A, Goldman M. Hemoglobin measurement and iron status of blood donors. *Blood Donor Health and Safety* Bethesda, Maryland AABB Press 2009.
  103. Klein H, Anstee D. *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine*. 11th ed: Blackwell Publishing Ltd.; 2005.
  104. Moghadam AM, Natanzi MM, Djalali M, et al. Relationship between blood donors' iron status and their age, body mass index and donation frequency. *Sao Paulo Medical Journal= Revista Paulista de Medicina*. 2013;131:377-383.
  105. Rigas AS, Sorensen CJ, Pedersen OB, et al. Predictors of iron levels in 14,737 Danish blood donors: results from the Danish Blood Donor Study. *Transfusion*. 2014;54(3 Pt 2):789-796
  106. Garza D, Shrier I, Kohl HW, 3rd, Ford P, Brown M, Matheson GO. The clinical value of serum ferritin tests in endurance athletes. *Clinical journal of sport medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*. 1997;7:46-53.
  107. Chatard JC, Mujika I, Guy C, Lacour JR. Anaemia and iron deficiency in athletes. Practical recommendations for treatment. *Sports Medicine (Auckland, NZ)*. 1999;27:229-240.
  108. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet*. 2008; 40:569-571.
  109. Lee GR. Iron deficiency and iron-deficiency anemia. In G.R. Lee, J. Forster, J. Lukens, F. Paraskevas, J.P. Greer, & G.M. Rodgers (Eds.), *Wintrobe's clinical hematology*. 1998; (10th ed., pp. 979-1010). Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins.
  110. Hershko C, Patz J, Ronson A. The anemia of achylia gastrica revisited. *Blood Cells, Molecules & Diseases*. 2007; 39:178-183.
  111. Beutler E. Disorders of iron metabolism. In M.A. Lichtman, T.J. Kipps, K. Kaushansky, E. Beutler, U. Seligsohn, & J. T. Prchal (Eds.), *Williams hematology*. 2006; (7th ed., pp. 511-553). New York: McGraw-Hill.
  112. Dale JC, Burritt MF, Zinsmeister AR. Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels. *American Journal of Clinical Pathology*. 2002; 117:802-808.
  113. Beutler E, Felitti V, Ho NJ, Gelbart T. Relationship of body iron stores to levels of serum ferritin, serum iron, unsaturated iron binding capacity and transferrin saturation in patients with iron storage disease. *Acta Haematologica*. 2002;107: 145-149.
  114. Liua K, Kaffes A. Iron deficiency anaemia: a review of diagnosis, investigation and management. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2012; 24:109-116.
  115. WHO. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Geneva 2011.
  116. North M, Dallalio G, Donath AS, Melink R, Means RT, Jr. Serum transferrin receptor levels in patients undergoing evaluation of iron stores: Correlation with other parameters and observed versus predicted results. *Clinical and Laboratory Haematology*. 1997; 19:93-97.
  117. Pettersson T, Kivivuori SM, Siimes MA. Is serum transferrin receptor useful for detecting iron-deficiency in anaemic patients with chronic inflammatory diseases? *British Journal of Rheumatology*. 1994; 33:740-744.
  118. Beutler E. The red cell indices in the diagnosis of iron deficiency anemia. *Annals of Internal Medicine*. 1959; 50: 313-322.
  119. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology/The Education Program of the American Society of Hematology*. 2006; 507:29-35.
  120. Mast AE, Blinder MA, Lu Q, Flax S, Dietzen DJ. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 2002; 99:1489-1491.
  121. Πάγκαλης Γ. Αιματολογία στην κλινική πράξη. Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα. 2008; 238-252.
  122. Carter D, Maor Y, Bar-Meir S, Avidan B. Prevalence and predictive signs for gastrointestinal lesions in premenopausal women with iron deficiency anemia. *Dig Dis Sci*. 2008; 53:3138-3144.
  123. Park DI, Ryu SH, Oh SJ, et al. Significance of endoscopy in asymptomatic premenopausal women with iron deficiency anemia. *Dig Dis Sci*. 2006; 51:2372-2376
  124. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *British Society of Gastroenterology. Gut*. 2000; 46(Suppl 3-4):IV1-IV5.
  125. Brittenham GM. Chapter 36 – Disorders of iron metabolism: iron deficiency and iron overload. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Silberstein L, McGlave P, editors. *Hematology: Basic principles and practice*. 5th ed. Philadelphia PA: Elsevier; p. 459.
  126. WHO. Guideline: Intermittent Iron and Folic Acid Supplementation in Menstruating Women. World Health Organization: Geneva, Switzerland 2011.

127. Bhutta ZA, Ahmed T, Black RE, et al. What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival. *Lancet*. 2008;371:417-40.
128. Bhutta ZA, Imdad A, Ramakrishnan U, Martorell R. Is it time to replace iron folate supplements in pregnancy with multiple micronutrients? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;1:27-35.
129. Cantor AG, Bougatsos C, Dana T, Blazina I, McDonagh M. Routine iron supplementation and screening for iron deficiency anemia in pregnancy: a systematic review for the u.s. Preventive services task force. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162:566-576.
130. Pavord S, Myers B, Robinson S, Al-lard S, Strong J, Oppenheimer C. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *British Journal of Haematology*. 2012;156:588-600.
131. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. 1998;47:1-29.
132. Pavord S, Myers B, Robinson S, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012;156:588-600.
133. Breyman C, Honegger C, Holzgreve W, et al. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282:577-580.
134. Al RA, Unlubilgin E, Kandemir O, et al. Intravenous Versus Oral Iron for Treatment of Anemia in Pregnancy. A Randomized Trial. *Obstet Gynecol*. 2005;106:1335-1340.
135. Siu AL, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for iron deficiency anemia and iron supplementation in pregnant women to improve maternal health and birth outcomes: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*.
136. Doom JR, Georgieff MK. Striking while the iron is hot: Understanding the biological and neurodevelopmental effects of iron deficiency to optimize intervention in early childhood. *Curr Pediatr Rep*. 2014;2(4):291-298.
137. Jauregui-Lobera I. Iron deficiency and cognitive functions. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2087-2095.
138. Pongcharoen T, DiGirolamo AM, Ramakrishnan U, Winichagoon P, Flores R, Martorell R. Long-term effects of iron and zinc supplementation during infancy on cognitive function at 9 y of age in northeast Thai children: a follow-up study. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(3):636-643.
139. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr*. 2005;8(2):117-132.
140. Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P, Fairweather-Tait S, Dye L, Hooper L. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2010;9:4.
141. Wright RO, Shannon MW, Wright RJ, Hu H. Association between iron deficiency and low-level lead poisoning in an urban primary care clinic. *Am J Public Health*. 1999;89(7):1049-1053.
142. Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, Wright RJ, Hu H. Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. *J Pediatr*. 2003;142(1):9-14.
143. Bradman A, Eskenazi B, Sutton P, Athanasoulis M, Goldman LR. Iron deficiency associated with higher blood lead in children living in contaminated environments. *Environ Health Perspect*. 2001;109(10):1079-1084.
144. Zimmermann MB, Muthayya S, Moretti D, Kurpad A, Hurrell RF. Iron fortification reduces blood lead levels in children in Bangalore, India. *Pediatrics*. 2006;117(6):2014-2021.
145. Wolf AW, Jimenez E, Lozoff B. Effects of iron therapy on infant blood lead levels. *J Pediatr*. 2003;143(6):789-795.
146. Kwong WT, Friello P, Semba RD. Interactions between iron deficiency and lead poisoning: epidemiology and pathogenesis. *Sci Total Environ*. 2004;330(1-3):21-37.
147. Rosado JL, López P, Kordas K, et al. Iron and/or zinc supplementation did not reduce blood lead concentrations in children in a randomized, placebo-controlled trial. *J Nutr*. 2006;136(9):2378-2383.
148. Centers for Disease Control and Prevention. Managing Elevated Blood Lead Levels Among Young Children: Recommendations from the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. Atlanta, Ga.: CDC; March 2002.
149. Trotti LM, Bhadriraju S, Becker LA. Iron for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD007834.
150. Silber MH, Becker PM, Earley C, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Medical Advisory Board of the Willis-Ekbom Disease F. Willis-Ekbom Disease Foundation revised consensus statement on the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(9):977-986.
151. Rowland TW. Iron deficiency in the young athlete. *Pediatric Clinics of North America*. 1990;37:1153-1163.
152. Rodenberg RE, Gustafson S. Iron as an ergogenic aid: ironclad evidence? *Current Sports Medicine Reports*. 2007;6:258-264.
153. Zoller H, Vogel W. Iron supplementation in athletes--first do no harm. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2004;20:615-619.
154. Petroczi A, Naughton DP, Mazanov J, Holloway A, Bingham J. Performance enhancement with supplements: incongruence between rationale and practice. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2007;4:19.
155. Siddappa AM, Rao R, Long JD, et al. The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology* 2007;92:73-82.
156. Domellöf M. Iron requirements in infancy. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(1):59-63.
157. Szajewska H, Rusczyński M, Chmielewska A. Effects of iron supplementation in nonanemic pregnant women, infants, and young children on the mental performance and psychomotor development of children: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1684-90.
158. Baker RD, Greer FR, and the Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children. *Pediatrics* 2010;126:1040-50.
159. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jan;58:119-29.
160. Health Canada; Canadian Paediatric Society; Dietitians of Canada; Breastfeeding Committee for Canada. Nutrition for healthy term infants: recommendations from birth to six months. *Can J Diet Pract Res*. 2012 Winter;73(4):204.
161. Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron supplementation of breastfed infants from an early age. *Am J Clin Nutr* 2009;89:525-32.
162. Andersson O, Domellöf M, Andersson D, Hellström-Westas L. Effect of delayed vs early umbilical cord clamping on iron status and neurodevelopment at age 12 months: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014 Jun;168:547-54.
163. Georgieff MK. Long-term brain and behavioral consequences of early iron deficiency. *Nutr Rev*. 2011 Nov;69 Suppl 1:S43-8.
164. World Health Organization. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993-2005: WHO Global Database on Anaemia external link disclaimer. World Health Organization, 2008.

165. Kuehn D, Roberts SS, Olsen CH, Harvey DN, Charnock KM, Brewer BD, Maliakel PG, Lopreiato J. Reticulocyte hemoglobin content testing for iron deficiency in healthy toddlers. *Mil Med.* 2012 Jan;177(1):91-5.
166. EFSA. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, February 2006.
167. Manoguerra AS, Erdman AR, Booze LL, Christianson G, Wax PM, Scharman EJ, et al. Iron ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43:553-70.
168. Federal Register / Vol. 68, No. 201 / Friday, October 17, 2003 / Rules and Regulations.
169. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, et al. A survey of 2851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med.* 1999;106:619-62.
170. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011;54:328-343.
171. Harris ZL, et al. Aceruloplasminemia: molecular characterization of this disorder of iron metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1995; 92:2539-2543.
172. Miyajima H, et al. Use of desferrioxamine in the treatment of aceruloplasminemia. *Annals of Neurology.* 1997; 41:404-407.
173. Asada-Senju M, et al. Molecular analysis of the transferrin gene in a patient with hereditary hypotransferrinemia. *Journal of Human Genetics.* 2002; 47:355-359.
174. Beaumont-Epinette MP, et al. Hereditary hypotransferrinemia can lead to elevated transferrin saturation and, when associated to HFE or HAMP mutations, to iron overload. *Blood Cells, Molecules & Diseases.* 2015; 54:151-154.
175. Shamsian BS, et al. Severe hypochromic microcytic anemia in a patient with congenital atransferrinemia. *Pediatric Hematology and Oncolog.* 2009; 26:356-362.
176. Porter J. Blood transfusion: quality and safety issues in thalassemia, basic requirements and new trends. *Hemoglobin* 2009;33(Suppl 1):S28-36.
177. Murray MJ, Murray AB, Murray MB, et al. The adverse effect of iron repletion on certain infections. *Br J Med.* 1978;2:1113-1115.
178. Brewster UC, Perazella MA. Intravenous iron and the risk of infection in end-stage renal disease patients. *Semin Dial.* 2004;17:57-60.
179. Greenberg G. Sarcoma after intermuscular iron injection. *Br J Med.* 1976;1:1508-1509.
180. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron. *Lancet.* 2007; 369:1502-1504.
181. Brock C, Curry H, Hanna C, Knipfer M, Taylor L. Adverse effects of iron supplementation: a comparative trial of a wax-matrix iron preparation and conventional ferrous sulfate tablets. *Clin Ther.* 1985;7(5):568-73.
182. Frykman E, Bystrom M, Jansson U, Edberg A, Hansen T. Side effects of iron supplements in blood donors: superior tolerance of heme iron. *J Lab Clin Med.* 1994 Apr;123(4):561-4.
183. Weinberg ED. Iron depletion: a defence against intracellular infection and neoplasia. *Life Sci.* 1992;50:1289-1297.
184. van den Hombergh J, Dalderop E, Smit Y. Does iron therapy benefit children with severe malaria-associated anaemia? A clinical trial with 12 weeks supplementation of oral iron in young children from the Turiani Division, Tanzania. *J Trop Pediatr.* 1996;42(4):220-227.
185. Sazawal S, Black RE, Ramsan M, Chwaya HM, Stoltzfus RJ, Dutta A, et al. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2006;367:133-43.
186. Neuberger A, Okebe J, Yahav D, Paul M. Oral iron supplements for children in malaria-endemic areas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD006589.
187. De-Regil LM, Jefferds ME, Sylvetsky AC, Dowswell T. Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD009085.
188. World Health Organization. *Guideline: Intermittent Iron Supplementation in Preschool and School-age Children.* Geneva; 2011.
189. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res.* 2010;70(6):2406-2414.
190. Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(2):177-184.
191. Fonseca-Nunes A, Jakszyn P, Agudo A. Iron and cancer risk--a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(1):12-31.
192. Qiao L, Feng Y. Intakes of heme iron and zinc and colorectal cancer incidence: a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes Control.* 2013;24(6):1175-1183.
193. Bastide NM, Chenni F, Audebert M, et al. A central role for heme iron in colon carcinogenesis associated with red meat intake. *Cancer Res.* 2015;75(5):870-879.
194. Jakszyn P, Lujan-Barroso L, Agudo A, et al. Meat and heme iron intake and esophageal adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer.* 2013;133(11):2744-2750.
195. de Valk B, Marx JJ. Iron, atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Arch Intern Med.* 1999;159(14):1542-1548.
196. Das De S, Krishna S, Jethwa A. Iron status and its association with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis.* 2015;238(2):296-303.
197. Hunnicutt J, He K, Xun P. Dietary iron intake and body iron stores are associated with risk of coronary heart disease in a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Nutr.* 2014;144(3):359-366.
198. Orban E, Schwab S, Thorand B, Huth C. Association of iron indices and type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(5):372-394.
199. Abril-Ulloa V, Flores-Mateo G, Sola-Alberich R, Manuel-y-Keenoy B, Arijia V. Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: meta-analysis of observational studies. *BMC Public Health.* 2014;14:483.
200. Fernandez-Real JM, Penarroja G, Castro A, Garcia-Bragado F, Hernandez-Aguado I, Ricart W. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes: effects on insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function. *Diabetes.* 2002;51(4):1000-1004.
201. Houshyar KS, Ludtke R, Dobos GJ, et al. Effects of phlebotomy-induced reduction of body iron stores on metabolic syndrome: results from a randomized clinical trial. *BMC Med.* 2012;10:54.
202. Fernandez-Real JM, McClain D, Manco M. Mechanisms linking glucose homeostasis and iron metabolism toward the onset and progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(11):2169-2176.
203. Huang J, Karnchanasorn R, Ou HY, et al. Association of insulin resistance with serum ferritin and aminotransferases-iron hypothesis. *World J Exp Med.* 2015;5(4):232-243.
204. Belaidi AA, Bush AI. Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Par-

- kinson's disease: targets for therapeutics. *J Neurochem*. 2015.
205. Kwan JY, Jeong SY, Van Gelderen P, et al. Iron accumulation in deep cortical layers accounts for MRI signal abnormalities in ALS: correlating 7 tesla MRI and pathology. *PLoS One*. 2012;7(4):e35241.
206. Wong BX, Duce JA. The iron regulatory capability of the major protein participants in prevalent neurodegenerative disorders. *Front Pharmacol*. 2014;5:81.
207. Ayton S, Lei P, Hare DJ, et al. Parkinson's disease iron deposition caused by nitric oxide-induced loss of beta-amyloid precursor protein. *J Neurosci*. 2015;35(8):3591-3597.
208. Lei P, Ayton S, Finkelstein DI, et al. Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export. *Nat Med*. 2012;18(2):291-295.



## 21. Ψευδάργυρος

### Εισαγωγή

Ο ψευδάργυρος αποτελεί μετά τον σίδηρο το δεύτερο συχνότερο ιχνοστοιχείο του ανθρώπινου οργανισμού, καθώς σε έναν ενήλικο άνδρα 70 κιλών, ανευρίσκονται 2-3 gr ψευδαργύρου περίπου. Ανακαλύφθηκε το 1869 όταν ο Γάλλος βιολόγος Jules Raulin, διαπίστωσε ότι απαιτείται για την ανάπτυξη του μύκητα *Aspergillus niger*. Μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του '30 θεωρείτο ως δευτερεύουσα σημασία μέταλλο για τον ανθρώπινο οργανισμό. Ακόμη όμως και μετά την αναγνώριση μέρους των βιολογικών δράσεων του, θεωρήθηκε απίθανο να υπάρχουν καταστάσεις ένδειας λόγω της αφθονίας του στο φλοιό της γης και της μεγάλης περιεκτικότητας φυτικών και ζωικών ιστών σε ψευδάργυρο. Το 1940 δημοσιεύτηκε η πρώτη περίπτωση διατροφικής ανεπάρκειας ψευδαργύρου, ενώ 16 χρόνια αργότερα, περιγράφηκε διαταραχή του μεταβολισμού του ψευδαργύρου σε πάσχοντες από αλκοολική κίρρωση. Τα επόμενα χρόνια αναγνωρίστηκαν ορισμένες εκ των σημαντικότερων βιολογικών δράσεων του ψευδαργύρου, ωστόσο η πλειονότητα αυτών περιγράφηκε στο τέλος του περασμένου αιώνα. Η καθυστερημένη αναγνώριση της σπουδαιότητας του ψευδαργύρου οδήγησε στο να χαρακτηριστεί ως το «ασβέσπο του 21ου αιώνα».

Ο ρόλος του ψευδαργύρου στην ομοιοστασία του οργανισμού είναι εξαιρετικά σημαντικός καθώς ένα μεγάλο μέρος των φυσιολογικών κυτταρικών διεργασιών εξαρτώνται από τον ψευδάργυρο <sup>(1)</sup>. Υπολογίζεται ότι πάνω από 3.000 πρωτεΐνες και ένζυμα έχουν θέσεις δέσμευσης ψευδαργύρου <sup>(2)</sup>. Οι πρωτεΐνες αυτές εμπλέκονται σε πληθώρα φυσιολογικών μεταβολικών και ομοιοστατικών λειτουργιών, όπως η επισκευή του DNA, ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η απόπτωση, η αντιοξειδωτική άμυνα, η ρύθμιση της ανοσιακής και φλεγμονώδους απόκρισης και η σύνθεση και η λειτουργία αυξητικών παραγόντων.

Παρά τον εξαιρετικά σημαντικό ρόλο του η διατροφική ανεπάρκεια ψευδαργύρου αποτελεί μια από τις συχνότερες διατροφικές ανεπάρκειες παγκοσμίως, καθώς εμφανίζεται στο 50% περίπου του παγκόσμιου πληθυσμού. Το μεγαλύτερο ποσοστό ανεπάρκειας ψευδαργύρου αφορά στον αναπτυσσόμενο κόσμο, όπου περίπου 2 δισεκατομμύρια άνθρωποι κυρίως βρέφη και παιδιά εμφανίζουν ανεπάρκεια ψευδαργύρου <sup>(3)</sup>.

### Μεταβολισμός Ψευδαργύρου

#### Απορρόφηση Ψευδαργύρου

Ο ψευδάργυρος ανευρίσκεται σε πληθώρα τροφών.

Καθώς δεν είναι σε ελεύθερη μορφή, αλλά βρίσκεται στενά συνδεδεμένος με πρωτεΐνες με ομάδες θειόλης και αζωτούχες ενώσεις, η απορρόφηση του εξαρτάται από την διαδικασία της πέψης.

Στο όξινο pH του στομάχου αποσπάται από τους συνδέτες του, δημιουργώντας μια «δεξαμενή ελεύθερου ψευδαργύρου». Ο ελεύθερος ψευδάργυρος προωθείται στο δωδεκαδάκτυλο, όπου συνδέεται εκ νέου σε μια πληθώρα οργανικών ενώσεων συμπεριλαμβανομένου του φυτικού οξέος. Οι συνδέτες αυτοί και ιδιαίτερα το φυτικό οξύ διαδραματίζουν τον σημαντικότερο ρόλο στην απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου.

Η απορρόφηση του ψευδαργύρου από τα εντεροκύτταρα γίνεται διακυτταρικά μέσω διαμεμβρανικού υποδοχέα, ο οποίος υπάγεται στην οικογένεια των ZIP μεταφορέων (Zinc / Iron-regulated transporter-like Protein) και εμφανίζει μια τάση κορεσμού σε αυξανόμενες δόσεις. Σε υψηλές δόσεις ο ψευδάργυρος απορροφάται και με παθητική διάχυση, μέσω παρακυτταρικής οδού. Σε ότι αφορά στην ενεργητική απορρόφηση, δεν έχει διεκρινιστεί ούτε υπό ποια μορφή ο ψευδάργυρος εισέρχεται στο εσωτερικό των εντεροκυττάρων (σε μορφή ελεύθερου κατιόντος ή συνδεδεμένος με μικρά πεπτιδία ή νουκλεοτιδία), ούτε ποιες ενδοκυτταρικές διαδικασίες συμβαίνουν μετά την απορρόφηση, έως και την είσοδό του στην συστηματική κυκλοφορία.

Η κύρια περιοχή απορρόφησης του ψευδαργύρου στον πεπτικό σωλήνα είναι το δωδεκαδάκτυλο και δευτερεύουσες η νήστιδα και ο ειλεός. Σε ελάχιστες ποσότητες απορροφάται από τον στόμαχο και το παχύ έντερο.

#### Παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Ψευδαργύρου

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση του ψευδαργύρου της διατροφής είναι:

- **Η συνολική ποσότητα του ψευδαργύρου <sup>(4)</sup>:** Η απορρόφηση του ψευδαργύρου μειώνεται σταδιακά με την αύξηση της προσλαμβανόμενης ποσότητας. Σε κατανάλωση δίαιτας χαμηλής σε ψευδάργυρο (4 mg ημερησίως), απορροφάται ένα ποσοστό 60% περίπου του λαμβανόμενου ψευδαργύρου. Το ποσοστό αυτό μειώνεται σταδιακά με την αύξηση της δόσης. Έτσι σε πρόσληψη πολύ υψηλής ποσότητας, όπως είναι η φαρμακολογική δόση των 100 mg ημερησίως, το ποσοστό απορρόφησης του ψευδαργύρου πέφτει στο 7%. Εντούτοις, επί ανεπάρκειας ψευδαργύρου το ποσοστό που απορροφάται μπορεί να αγγίξει το 100%.
- **Η ποσότητα φυτικού οξέος της δίαιτας <sup>(4)</sup>:** Όπως προαναφέρθηκε, στο δωδεκαδάκτυλο ο ψευδάργυρος βρίσκεται συνδεδεμένος με μια πληθώρα

οργανικών ενώσεων, οι οποίες επηρεάζουν την απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα του. Ο σημαντικότερος από αυτούς τους συνδέτες είναι το φυτικό οξύ, το οποίο σχηματίζει δυσαπορροφήσιμα σύμπλοκα με τον ψευδάργυρο, μειώνοντας την απορρόφηση του.

- **Η ποσότητα ζωικής πρωτεΐνης** <sup>(5)</sup>: Ο ψευδάργυρος που προσλαμβάνεται από τις ζωικές τροφές απορροφάται καλύτερα από αυτόν που βρίσκεται στις φυτικές τροφές. Η αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου από τις ζωικές τροφές πιστεύεται ότι οφείλεται στην αλληλεπίδρασή του με διάφορα αμινοξέα (κυρίως ιστιδίνη, μεθειονίνη και κυστεΐνη <sup>(15)</sup>), με τα οποία δημιουργούνται ενώσεις που απορροφώνται καλύτερα.
- **Συγκεκριμένα μικροθρεπτικά συστατικά τα οποία δρουν ως επιταχυντές ή επιβραδυντές της απορρόφησης**<sup>(6)</sup>: Το κάδμιο και ο χαλκός ανταγωνίζονται με τον ψευδάργυρο για την ίδια πρωτεΐνη-μεταφορέα με αποτέλεσμα τη μειωμένη απορρόφηση του. Η πρόσληψη μη αιμικού σιδήρου σε υψηλές ποσότητες, (όπως αυτές που ανευρίσκονται σε ορισμένα συμπληρώματα), φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την απορρόφηση του. Οι υψηλές προσλήψεις ασβεστίου μειώνουν τόσο την απορρόφηση του ψευδαργύρου, όσο και την ομοιοστασία του στον οργανισμό. Ο μηχανισμός με τον οποίο το ασβέστιο επηρεάζει την απορρόφηση του ψευδαργύρου είναι δοσοεξαρτώμενος. Σε μικρές δόσεις αυξάνει την σύνδεση του ψευδαργύρου με το φυτικό <sup>(7,8)</sup>, ενώ σε μεγαλύτερες φαίνεται ότι ασκεί άμεση ανασταλτική δράση επί της απορρόφησης του <sup>(9)</sup>. Παλαιότερες αναφορές <sup>(10-12)</sup> περιέγραφαν ανασταλτική επίδραση του φυλλικού οξέος επί της απορρόφησης του ψευδαργύρου κάτι που δεν επιβεβαιώθηκε σε νεότερες αναφορές <sup>(13)</sup>.
- **Οι μέθοδοι επεξεργασίας της τροφής** <sup>(5)</sup>: Η θέρμανση της τροφής σε υψηλή θερμοκρασία προκαλεί τη δημιουργία συμπλόκων του ψευδαργύρου τα οποία αντιστέκονται στην υδρόλυση και δυσκολεύουν την απορρόφηση του.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η απορρόφηση του ψευδαργύρου από λήψη συμπληρωμάτων διατροφής είναι υψηλότερη της αντίστοιχης του ψευδαργύρου της διατροφής, ακόμη και εν τη απουσία στην τροφή, συνδετών (όπως το φυτικό οξύ) ή επιβραδυντών της απορρόφησης <sup>(25)</sup>.

Το 2004 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας <sup>(6)</sup> κατηγοριοποίησε τις δίαιτες σε σχέση με την απορρόφηση του ψευδαργύρου, βασιζόμενος στους 2 σημαντικότερους παράγοντες που την καθορίζουν:

1. στην αναλογία φυτικού/ψευδαργύρου και

2. στην ποσότητα και προέλευση της πρωτεΐνης (**Πίνακας 21.1**).

Στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες, οι κύριες πηγές πρωτεϊνικής πρόσληψης της διατροφής των ενηλίκων είναι το κρέας και τα προϊόντα επεξεργασίας του, ακολουθούμενες από τα δημητριακά, τα προϊόντα με βάση τα δημητριακά, το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα και κατά κανόνα η μέση πρόσληψη πρωτεΐνης στους Ευρωπαίους ενήλικες υπερβαίνει τη Μέση Απαίτηση (AR) <sup>(4)</sup>. Ως εκ τούτου, για την πλειονότητα του Ευρωπαϊκού πληθυσμού που καταναλώνει μεικτές δίαιτες, η EFSA <sup>(4)</sup> θεωρεί ότι η περιεκτικότητα της διατροφής σε φυτικό οξύ διαδραματίζει σημαντικότερο ρόλο στη βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου σε σχέση με την περιεκτικότητά της σε πρωτεΐνες και ότι για την επαρκή διατροφική πρόσληψη ψευδαργύρου απαιτείται δίαιτα που έχει κατηγοριοποιηθεί από τον WHO ως «Υψηλή» ή «Μέτρια» σε ότι αφορά την απορρόφηση του ψευδαργύρου.

## Συστηματική κυκλοφορία Ψευδαργύρου

Το 80% του ψευδαργύρου της συστηματικής κυκλοφορίας ανευρίσκεται εντός των κυττάρων του αίματος. Από το υπόλοιπο 20%, η συντριπτική πλειοψηφία ανευρίσκεται στο πλάσμα συνδεδεμένο με πρωτεΐνες, όπως η αλβουμίνη, η τρανσφερρίνη και η  $\alpha_2$  μακροσφαιρίνη, ενώ ένα πολύ μικρό μέρος αυτού είναι σε ελεύθερη μορφή και αποτελεί την ενεργό μορφή (ανταλλάξιμος ψευδάργυρος). Τα επίπεδα του ψευδαργύρου του πλάσματος είναι αντιπροσωπευτικά των επιπέδων ψευδαργύρου του οργανισμού.

## Ιστική κατανομή Ψευδαργύρου

Ο συνολικός ψευδάργυρος του οργανισμού των ενηλίκων είναι 2,5 gr περίπου στους άνδρες και 1,5 gr περίπου στις γυναίκες. Αν και ανευρίσκεται στο σύνολο των ιστών, η πλειοψηφία του ψευδαργύρου του οργανισμού (περίπου το 85%), βρίσκεται στους μύες και στα οστά. Η ικανότητα πρόσληψης του ψευδαργύρου από τον πλακούντα είναι αντιστρόφως ανάλογη με τα επίπεδα ψευδαργύρου του πλάσματος της μητέρας και αυξάνεται σταδιακά με την αύξηση της ηλικίας κύησης. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τον μεταβολισμού του ψευδαργύρου στον πλακούντα και στο έμβρυο σε μοριακό επίπεδο <sup>(4)</sup>.

## Αποθήκευση Ψευδαργύρου

Δεν έχει περιγραφεί μια μείζων αποθήκη ψευδαργύρου στον οργανισμό, η οποία να αποτελεί την πρωτεύουσα πηγή κινητοποίησης του μετάλλου επί ανεπάρκειας. Ως εκ τούτου για τη διατήρηση της ομοιοστασίας απαιτείται η καθημερινή διατροφική πρόσληψη ψευδαργύρου. Το ήπαρ χρησιμοποιείται ως βραχυπρόθεσμη αποθήκη,

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΙΤΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ (WHO / FAO, 2004)	
Απορρόφηση	Χαρακτηριστικά δίαιτας
<b>Υψηλή</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Δίαιτα χαμηλή σε φυτικές ίνες με χαμηλή περιεκτικότητα σε φυτικό οξύ και με γραμμομοριακή αναλογία φυτικού/ψευδαργύρου &lt;5.</li> <li>Επαρκή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες κυρίως από μη φυτικές πηγές, όπως είναι το κρέας και ψάρι.</li> </ul> <p>Για πρόσληψη ψευδαργύρου 10 mg ημερησίως, η γραμμομοριακή αναλογία φυτικού/ψευδαργύρου &lt;5, ισοδυναμεί με πρόσληψη φυτικών &lt;500 mg ημερησίως.</p>
<b>Μέτρια</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μικτές δίαιτες που περιέχουν ζωικές πρωτεΐνες ή πρωτεΐνες από ψάρι</li> <li>Λάκτο-,ωο-χορτοφαγικές ή vegan δίαιτες που δεν βασίζονται σε μη επεξεργασμένους σπόρους δημητριακών ή σε αλεύρι με υψηλό ποσοστό εκκύλισης.</li> <li>Η γραμμομοριακή αναλογία φυτικού/ψευδαργύρου κυμαίνεται μεταξύ 5 - 15 ή δεν υπερβαίνει το 10 εάν περισσότερο από το 50% της ενεργειακής πρόσληψης προέρχεται από μη επεξεργασμένους σπόρους και μη επεξεργασμένο αλεύρι.</li> </ul> <p>Για πρόσληψη ψευδαργύρου 10 mg ημερησίως, η γραμμομοριακή αναλογία φυτικού/ψευδαργύρου 5-15, ισοδυναμεί με πρόσληψη φυτικών 500 - 1.500 mg ημερησίως.</p>
<b>Χαμηλή</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε ακατέργαστους, μη ζυμωμένους και μη αποφλοιωμένους σπόρους δημητριακών ειδικά όταν συνοδεύονται από αμελητέα πρόσληψη ζωικών πρωτεϊνών *.</li> <li>Η γραμμομοριακή αναλογία φυτικού/ψευδαργύρου υπερβαίνει το 15.</li> <li>Δίαιτες στις οποίες το 50% της ενεργειακής πρόσληψης προέρχεται από τις ακόλουθες τροφές που χαρακτηρίζονται από υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικό: σιτάρι υψηλού ποσοστού εκκύλισης (≥90%), ρύζι, αραβόσιτο, πλιγούρι βρώμη, κεχρί-σόργο, αρακάς, μπιζέλια, φασόλια απλά και μαυρομάτικα κτλ.</li> </ul> <p>Για πρόσληψη ψευδαργύρου 10 mg ημερησίως, η γραμμομοριακή αναλογία φυτικού/ψευδαργύρου που υπερβαίνει το 15, ισοδυναμεί με πρόσληψη φυτικών &gt;1.500 mg ημερησίως.</p>

\* Η αποφλοίωση των σπόρων ή η ζύμωση των αλεύρων μειώνουν την περιεκτικότητα σε φυτικό και ως εκ τούτου η χρήση έχει ως αποτέλεσμα στην ταξινόμηση της δίαιτας, ως «μεσαία» με βάση την απορρόφηση ψευδαργύρου

**Πίνακας 21.1: Κατηγοριοποίηση των διαιτών αναλόγως της απορρόφησης του Ψευδαργύρου.**

απελευθερώνοντας ψευδάργυρο αναλόγως των αναγκών του οργανισμού <sup>(16)</sup>. Επίσης το 20% του ψευδαργύρου, που βρίσκεται αποθηκευμένος στα οστά και το οποίο αντιστοιχεί στο 30% του συνολικού ψευδαργύρου του οργανισμού, απελευθερώνεται στην συστηματική κυκλοφορία σε περιόδους εξάντλησης. Ο ψευδάργυρος που βρίσκεται αποθηκευμένος στον μυϊκό ιστό, αν και αποτελεί την συντριπτική πλειοψηφία του συνόλου του ψευδαργύρου του οργανισμού δεν απελευθερώνεται επί έλλειψης. Στο εσωτερικό του συνόλου των κυττάρων επίσης, τα κυτταρικά κυστίδια αποτελούν θέσεις βραχυπρόθεσμης αποθήκευσης ψευδαργύρου.

## Απέκκριση Ψευδαργύρου

Η απέκκριση του ψευδαργύρου από τον οργανισμό γίνεται μέσω των κοπράνων, των νεφρών και του δέρματος με τον ιδρώτα. Η απέκκριση μέσω των κοπράνων αποτελεί την κύρια οδό απέκκρισης και κατά μ.ο. αποβάλλονται 12-15 mg ψευδαργύρου ημερησίως. Ο ψευδάργυρος που αποβάλλεται μέσω των κοπράνων προκύπτει από το άθροισμα του ψευδαργύρου που λαμβάνεται από την διατροφή και από τον ενδογενή ψευδάργυρο που επανεκκρίνεται στον γαστρεντερικό αυλό μέσω των παγκρεατικών και των χολικών εκκρί-



σεων. Ως εκ τούτου αντανακλά και εξαρτάται από την διατροφική πρόσληψη και το status ψευδαργύρου του οργανισμού <sup>(16)</sup>. Η νεφρική απέκκριση του ψευδαργύρου είναι ανάλογη της διατροφικής του πρόσληψης και σε φυσιολογικό status ψευδαργύρου είναι περίπου 0,5 mg και 0,3 mg ημερησίως στους άνδρες και στις γυναίκες αντίστοιχα <sup>(17-21)</sup>. Παρόμοια είναι και η ποσότητα του ψευδαργύρου που αποβάλλεται μέσω του ιδρώτα σε συνθήκες φυσιολογικής εφίδρωσης <sup>(22-24)</sup>. Εν αντιθέσει με την απέκκριση του ψευδαργύρου στα κόπρανα και τα ούρα, η απέκκριση του στον ιδρώτα δεν εξαρτάται από την διατροφική πρόσληψη και το status του ψευδαργύρου του οργανισμού.

Ο μεταβολισμός του ψευδαργύρου απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 21.1**.

## Ομοιοστασία Ψευδαργύρου

Η ρύθμιση της ομοιοστασίας του ψευδαργύρου στον ανθρώπινο οργανισμό, γίνεται σε 2 επίπεδα: ένα συστηματικό και ένα ενδοκυττάριο.

### Συστηματική ρύθμιση της ομοιοστασίας του Ψευδαργύρου

Η ομοιοστασία του ψευδαργύρου στον οργανισμό ρυθμίζεται με:

1. την εντερική απορρόφηση του ψευδαργύρου
2. την κινητοποίηση του από τις θέσεις αποθήκευσης
3. την απέκκριση του μέσω των κοπράνων (πρωτίστως) και των ούρων.

Τα βασικά επίπεδα ρύθμισης της ομοιοστασίας του ψευδαργύρου περιλαμβάνουν την εντερική απορρόφηση και η απέκκριση του μέσω των κοπράνων και των ούρων <sup>(26)</sup>. Σε άτομα που λάμβαναν τροφή ελλιπή σε ψευδάργυρο παρατηρήθηκε αύξηση της εντερικής απορρόφησης του ψευδαργύρου από 26% σε σχεδόν 100%, και μείωση της απέκκρισης του στα ούρα και τα κόπρανα κατά 99% και 91% αντίστοιχα <sup>(27)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι η απέκκριση του ενδογενούς ψευδαργύρου στα κόπρανα είναι σημαντικότερος ρυθμιστικός μηχανισμός για την ομοιοστασία του ψευδαργύρου και προσαρμόζεται ταχύτερα από την εντερική απορρόφηση του μετάλλου <sup>(28)</sup>.

Η κινητοποίηση του ψευδαργύρου από τις θέσεις αποθήκευσης του γίνεται με διαφορετικό ρυθμό ανταπόκρισης στην μεταβολή του status ψευδαργύρου, αναλόγως της θέσης αποθήκευσης. Επί παραδείγματι, η δεξαμενή ψευδαργύρου των σκελετικών μυών αποτελεί δεξαμενή πολύ αργής ανταλλαγής, από όπου ο ψευδάργυρος δεν μετακινείται ούτε σε πολύ σοβαρές συνθήκες έλλειψής

του. Αντιθέτως, το ήπαρ και τα ερυθρά αιμοσφαίρια αποτελούν τις κύριες δεξαμενές κινητοποίησης του ψευδαργύρου, σε συνθήκες έλλειψης <sup>(16,21)</sup>.

Ο ψευδάργυρος του πλάσματος ανταποκρίνεται πρώτος στην έλλειψη και ακολουθεί εκείνος του ήπατος. Είναι ωστόσο χαρακτηριστικό ότι η ολική ποσότητα του ψευδαργύρου του οργανισμού, η οποία εξαρτάται κυρίως από τον ψευδάργυρο των αποθηκών πολύ αργής ανταλλαγής, διατηρείται σταθερή σε ευρείες διακυμάνσεις του προσλαμβανομένου ψευδαργύρου.

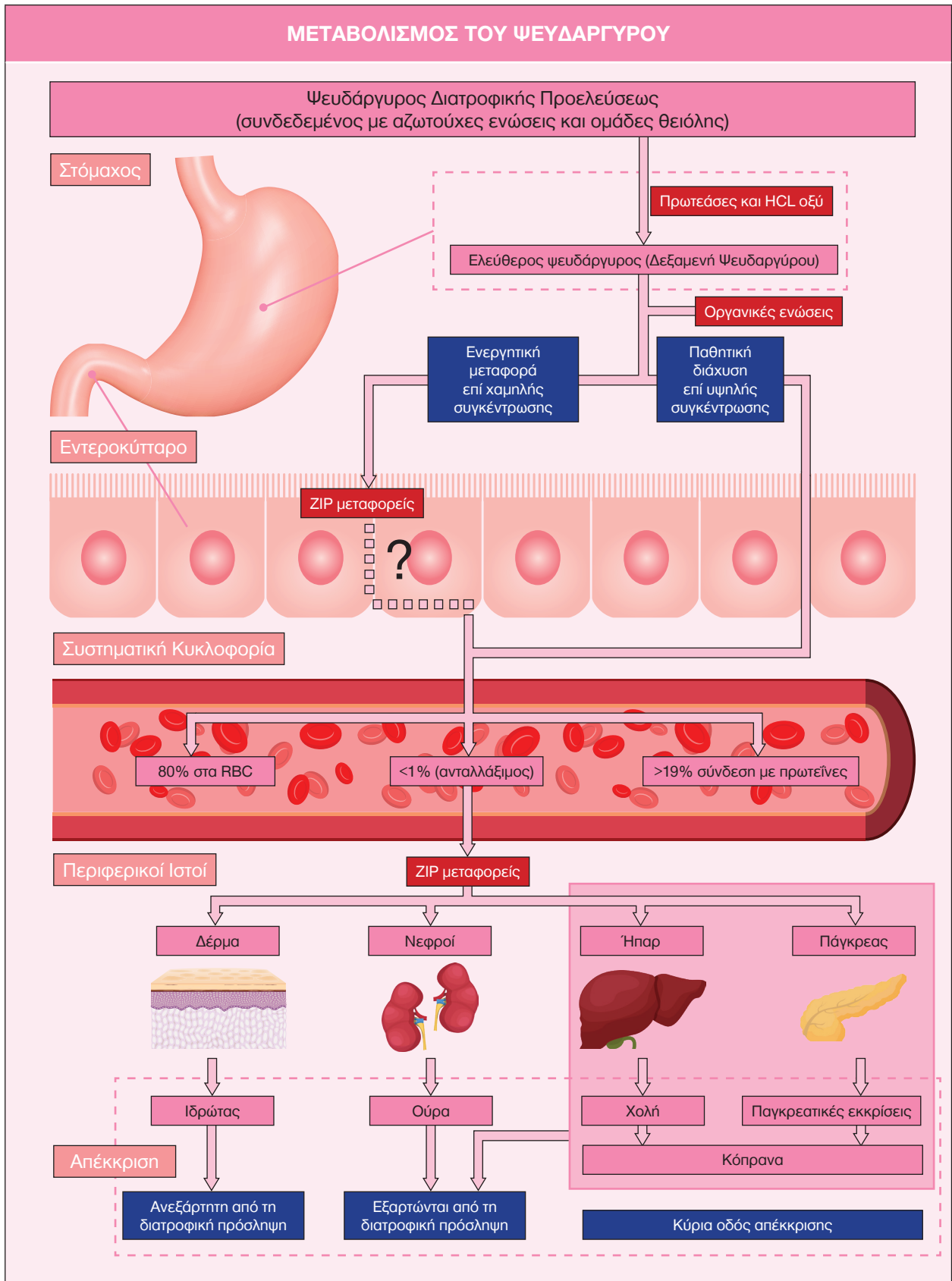
### Ρύθμιση της ενδοκυττάριας ομοιοστασίας του Ψευδαργύρου

Η ενδοκυττάρια ομοιοστασία του ψευδαργύρου εξαρτάται από πρωτεΐνες οι οποίες συμμετέχουν στην είσοδο, στην ενδοκυττάρια διακίνηση και στην ενδοκυττάρια «διαμερισματοποίησή» του. Ο ελεύθερος ψευδάργυρος είναι έντονα φορτισμένος και ως εκ τούτου διαπερνά δύσκολα τις βιολογικές μεμβράνες με παθητική διήθηση. Η ενδοκυττάρια είσοδος του ψευδαργύρου γίνεται μέσω των μεταφορέων ZIP, ενώ η ενδοκυττάρια διακίνηση του γίνεται με την ομάδα των ZnT πρωτεϊνών (Zn - transporters). Ο ψευδάργυρος «διαμερισματοποιείται» και ενδοκυτταρίως ευρισκόμενος σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στη μεμβράνη των μιτοχονδρίων και τα κυτταρικά κυστίδια. Στην ενδοκυττάρια διαμερισματοποίηση του ψευδαργύρου συμβάλλουν μεταλλοπρωτεΐνες όπως οι MT`s (μεταλλοθειονίνες) <sup>(29)</sup>.

Οι MT`s είναι πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους πλούσιες σε κυστεΐνη, οι οποίες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία του ψευδαργύρου και άλλων μετάλλων. Το μόριο των MT`s λαμβάνει την τελική του δομή μόνο μετά από τη δέσμευση κάποιου μετάλλου. Οι δράσεις των MT`s περιλαμβάνουν:

1. τη δέσμευση των ελεύθερων μετάλλων (χημική δράση),
2. τη ρύθμιση των επιπέδων και της ενδοκυττάριας μεταφοράς των μετάλλων,
3. την αποτοξίνωση τοξικών μετάλλων όπως το κάδμιο (Cd), ο χαλκός (Cu) και ο υδράργυρος (Hg) και
4. την προστασία του κυττάρου από το οξειδωτικό stress <sup>(30-32)</sup>.

Η παραγωγή των MT`s ρυθμίζεται από κυτοκίνες όπως οι IL-1 και IL-6, από τα κορτικοειδή και τα ίδια τα τοξικά μέταλλα <sup>(33)</sup>. Η αύξηση των ενδοκυττάριας επιπέδων του ελεύθερου ψευδαργύρου αυξάνει την παραγωγή των MT`s, ενώ επί έλλειψης ψευδαργύρου η παραγωγή των MT`s μειώνεται.



Εικόνα 21.1: Σχηματική απεικόνιση μεταβολισμού Ψευδαργύρου.

Ο ρυθμιστικός ρόλος του ψευδαργύρου επί των επιπέδων των μεταλλοθειονινών, γίνεται μέσω άμεσης μεταγραφικής ρύθμισης του αντίστοιχου γονιδίου. Μόλις το επίπεδο του ελεύθερου ενδοκυττάριου ψευδαργύρου υπερβεί ένα συγκεκριμένο όριο, ενεργοποιείται ο μεταγραφικός παράγοντας MTF-1 (Metal Transcription Factor-1) μέσω άμεσης και αντιστρεπτής σύνδεσης του με ιόντα ψευδαργύρου.

Εν συνεχεία ο MTF-1 μεταφέρεται στον πυρήνα όπου συνδέεται στα στοιχεία αναγνώρισης μετάλλων (Metal Responsive Elements / MRE) των ρυθμιστικών περιοχών, των γονιδίων για τη σύνθεση των MT`s, αλλά και άλλων σημαντικών ενδοκυττάριων πρωτεϊνών για την ομοιοστασία του ψευδαργύρου<sup>(34)</sup>. Η σύνδεση αυτή συνοδεύεται από αύξηση της έκφραση των MT`s, και άλλων ενδοκυττάριων πρωτεϊνών που συνδέονται με τον ελεύθερο ψευδάργυρο.

Το 90% του ενδοκυττάριου ψευδαργύρου είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες (π.χ. MT, μεταγραφικοί παράγοντες). Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του ελεύθερου ψευδαργύρου και του συνδεδεμένου με χαλαρούς δεσμούς ψευδαργύρου (κινητός ψευδάργυρος) βρίσκεται υπό αυστηρό ρυθμιστικό έλεγχο και συμμετέχει σε σημαντικές λειτουργίες όπως στην μετάδοση του κυτταρικού σήματος και στην απόπτωση<sup>(35-37)</sup>. Ο κινητός ψευδάργυρος εξαντλείται ταχέως σε καταστάσεις έλλειψης.

## Βιολογικός ρόλος Ψευδαργύρου

Ο ψευδάργυρος ανευρίσκεται στο σύνολο των κυττάρων του οργανισμού, όντας απαραίτητος σε μια πληθώρα φυσιολογικών βιολογικών λειτουργιών. Το γεγονός αυτό καθιστά δύσκολη την σύνδεση της ανεπάρκειας ψευδαργύρου με συγκεκριμένα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά.

Ο ρόλος του ψευδαργύρου σε κυτταρικό επίπεδο μπορεί να διακριθεί αδρά σε 3 επιμέρους κατηγορίες<sup>(38)</sup>:

1. καταλυτικός ρόλος
2. δομικός ρόλος
3. ρυθμιστικός ρόλος

### Καταλυτικός ρόλος του Ψευδαργύρου

Ο ψευδάργυρος εμπλέκεται είτε άμεσα, είτε έμμεσα (ως δομικό συστατικό ενζύμων) στην κατάλυση και συν-κτάλυση, πολλών βιοχημικών αντιδράσεων, οι οποίες εμπλέκονται σε κυτταρικές διαδικασίες και φυσιολογικές λειτουργίες, όπως η σύνθεση του DNA, η σωματική ανάπτυξη, η ανάπτυξη του εγκεφάλου, η αναπαραγωγή, η ανάπτυξη του εμβρύου, ο σχηματισμός των οστών και η επούλωση του τραύματος<sup>(39-41)</sup>.

### Δομικός ρόλος του Ψευδαργύρου

Ο δομικός ρόλος του ψευδαργύρου συνίσταται στο ότι αποτελεί βασικό δομικό συστατικό ενζύμων και πρωτεϊνών που φέρουν μια δομή γνωστή ως δάκτυλα ψευδαργύρου (zinc fingers). Η παρουσία ψευδαργύρου είναι απαραίτητη για την λειτουργία των δομών αυτών και ως εκ τούτου για την φυσιολογική λειτουργία αυτών των πρωτεϊνών. Το ανθρώπινο μεταγράφημα περιλαμβάνει 2.500 πρωτεΐνες που φέρουν δομή δάκτυλων ψευδαργύρου, κάτι που αντιστοιχεί στο 8% του γονιδιώματος, αποτελώντας μια σημαντική πηγή απαίτησης ψευδαργύρου. Οι πρωτεΐνες που φέρουν δάκτυλα ψευδαργύρου έχουν ευρεία ενδοκυττάρια κατανομή και οι βιολογικοί ρόλοι τους περιλαμβάνουν την ρύθμιση της μεταγραφής και της μετάφρασης και την μεταγωγή της κυτταρικής σηματοδότησης<sup>(38)</sup>. Χαρακτηριστικά παραδείγματα πρωτεϊνών που φέρουν δάκτυλα ψευδαργύρου είναι οι μεταλλοθειονίνες και οι πυρηνικοί υποδοχείς των στεροειδών, των θυρεοειδικών ορμονών και της βιταμίνης D<sup>(42,43)</sup>.

### Ρυθμιστικός ρόλος του Ψευδαργύρου

Ο ρυθμιστικός ρόλος του ψευδαργύρου συνίσταται στην ιδιότητα του να ασκεί ρυθμιστική δράση επί της γονιδιακής έκφρασης. Αναλυτικά, ο ψευδάργυρος:

- αποτελεί απαραίτητο δομικό συστατικό μεταγραφικών παραγόντων που φέρουν δομή δακτύλων ψευδαργύρου<sup>(42)</sup>
- ασκεί άμεση ρυθμιστική δράση επί πρωτεϊνών και ενζύμων που εμπλέκονται σε μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης<sup>(38)</sup>
- συμμετέχει στην απελευθέρωση ενδοκυττάριου ασβεστίου, το οποίο δρα ως δευτεροπαθής μεσολαβητής σε πληθώρα μονοπατιών κυτταρικής σηματοδότησης<sup>(44)</sup>.

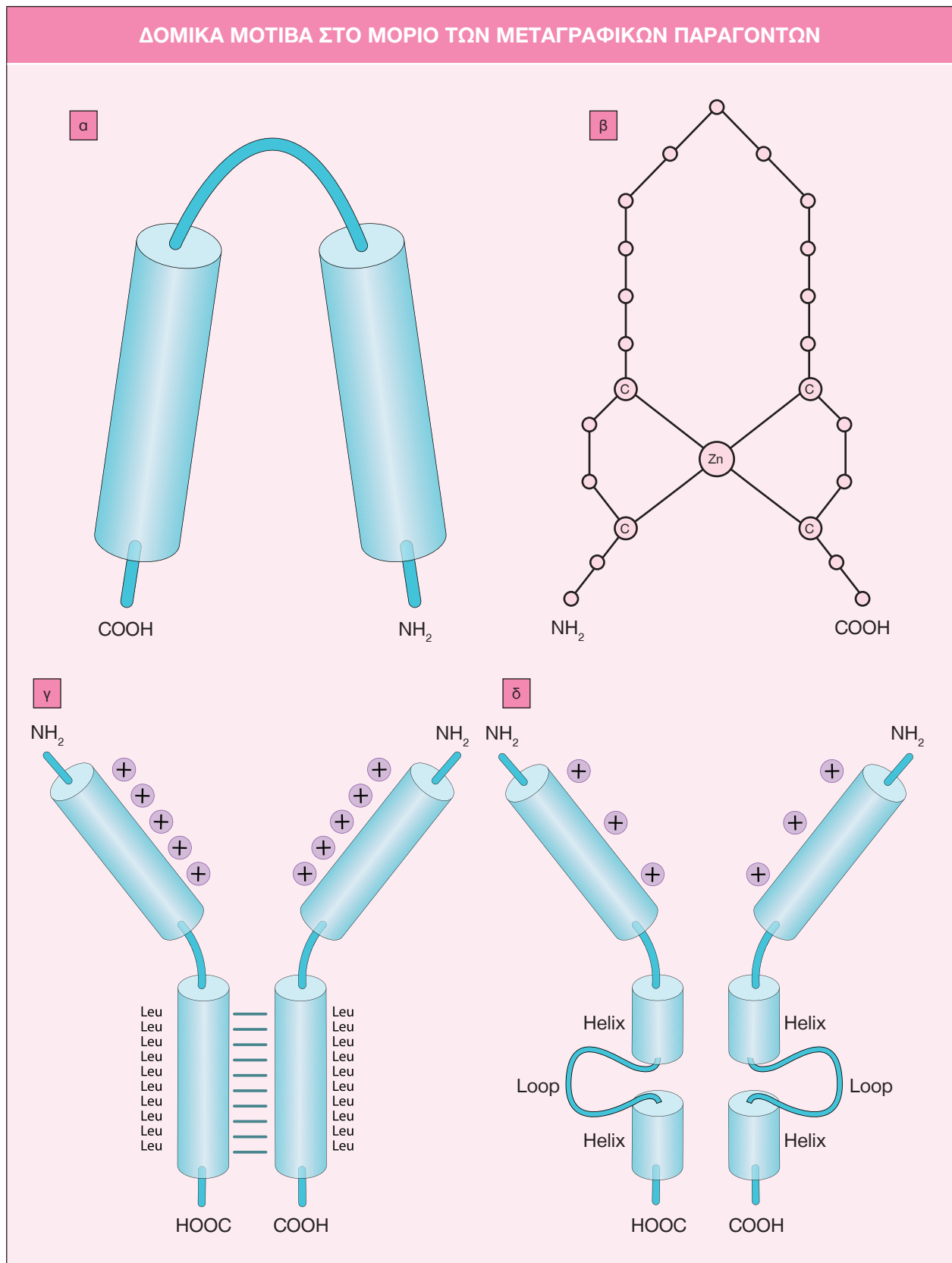
### Δάκτυλα Ψευδαργύρου και μεταγραφικοί παράγοντες

Οι μεταγραφικοί παράγοντες αποτελούν πρωτεΐνες με συγκεκριμένη τρισδιάστατη δομή, οι οποίες μπορούν να αλληλεπιδρούν με το DNA αναγνωρίζοντας ειδικές αλληλουχίες πάνω σε αυτό. Τα κύρια δομικά μοτίβα στο μόριο των μεταγραφικών παραγόντων, μέσω των οποίων αλληλεπιδρούν με το DNA, είναι τέσσερα (**Εικόνα 21.2**):

1. έλικα-στροφή-έλικα (helix-turn-helix),
2. «δάκτυλα» ψευδαργύρου (Zinc fingers),
3. «φερμουάρ» λευκίνης (Leucine zipper) και
4. έλικα-βρόχος-έλικα (helix-loop-helix)

Ένας δάκτυλος ψευδαργύρου αποτελεί μία μικρή ανε-

## ΔΟΜΙΚΑ ΜΟΤΙΒΑ ΣΤΟ ΜΟΡΙΟ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ



Εικόνα 21.2: Δομικά μοτίβα στο μόριο των μεταγραφικών παραγόντων α) έλικα-στροφή-έλικα (helix-turn-helix), β) «δάκτυλα» ψευδαργύρου (Zincfingers), γ) «φερμουάρ» λευκίνης (Leucinezipper), δ) έλικα-βρόχος-έλικα (helix-loop-helix).

ξάρτητη δομική περιοχή στην πρωτεΐνη και περιλαμβάνει συνήθως 28-30 κατάλοιπα αμινοξέων. Τα συγκεκριμένα δομικά μοτίβα περιλαμβάνουν περιοχές πρωτεϊνών οι οποίες αλληλεπιδρούν με DNA (αλλά και με άλλα νουκλεϊκά οξέα) οι οποίες μπορούν και δεσμεύουν ψευδάργυρο με την βοήθεια καταλοίπων κυστεΐνης και ιστονίνης.

Οι πλέον μελετημένοι μεταγραφικοί παράγοντες με δάκτυλα ψευδαργύρου είναι οι C2H2 (Cys2/His2). Σε αυτούς το ιόν του ψευδαργύρου συγκρατείται από δύο αμετάβλητα ζεύγη κυστεΐνης και ιστονίνης σχηματίζοντας μια τετραεδρική διάταξη (Εικόνα 21.3). Η χαρακτηριστική δομή που προκύπτει, προσομοιάζει με υψωμένο αντίχειρα και συνέβαλε στην ονοματοδοσία ολόκληρης της υποκατηγορίας των μεταγραφικών παραγόντων, ως δάκτυλα ψευδαργύρου.

Οι πρωτεΐνες της οικογένειας των μεταγραφικών παραγόντων με δάκτυλα ψευδαργύρου C2H2 μπορεί να περιέχουν από ένα έως και 30 δάκτυλα ψευδαργύρου. Η παρουσία του ψευδαργύρου είναι απαραίτητη για την φυσιολογική λειτουργία των μεταγραφικών παραγόντων και ως εκ τούτου για την φυσιολογική μεταγραφική διαδικασία.

Αξίζει να επισημανθεί ότι οι πρωτεΐνες με πολλαπλά δάκτυλα ψευδαργύρου φαίνεται να διαθέτουν επιπρόσθετες βιολογικές λειτουργίες, πέραν της ρύθμισης της μεταγραφής. Μάλιστα η εξέλιξη της μοριακής βιολογίας δείχνει ότι μερικά από τα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες με πολλαπλά δάκτυλα ψευδαργύρου έχουν διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του γενεαλογικού δένδρου που οδηγεί στον άνθρωπο.

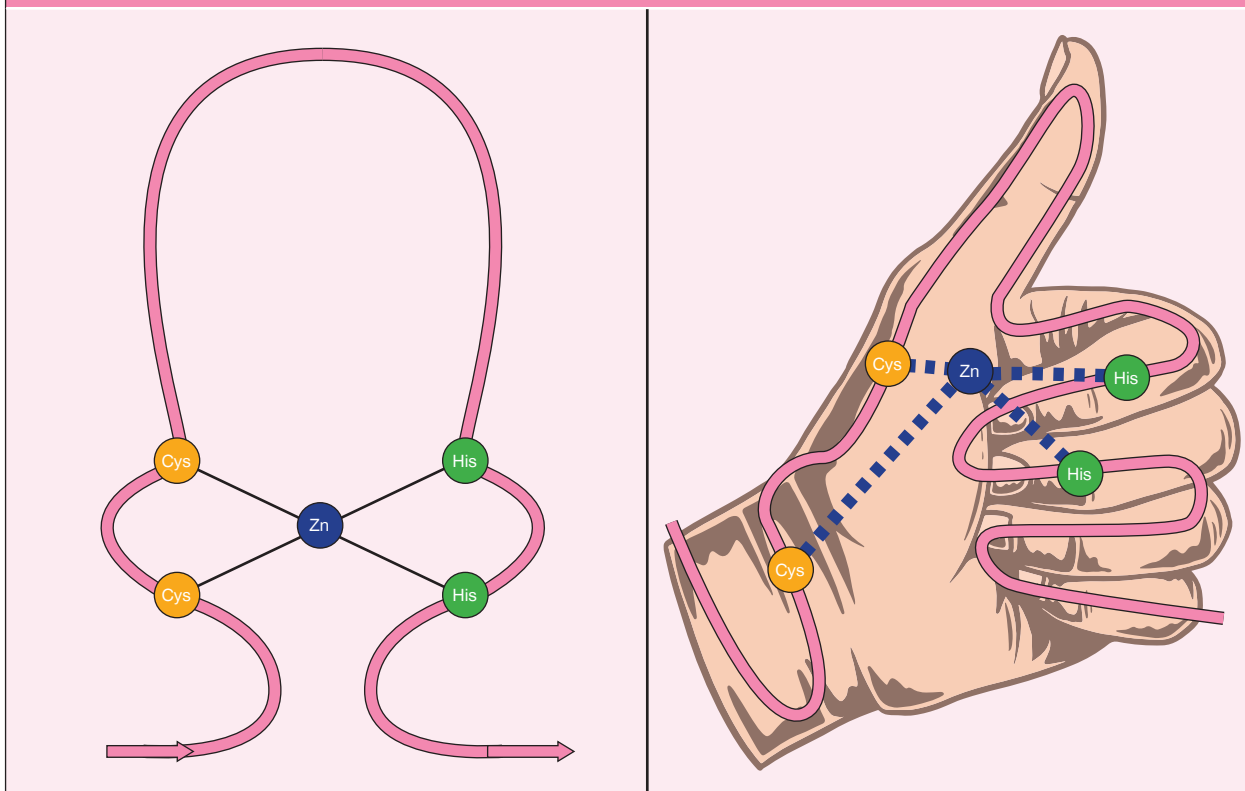
## Ψευδάργυρος και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Ψευδαργύρου

Η συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) του ψευδαργύρου στις Η.Π.Α και τον Καναδά όπως αυτή έχει καθοριστεί από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) <sup>(46)</sup> αναγράφεται στον **πίνακα 21.2**. Ο καθορισμός των συστάσεων στους ενήλικες, βασίστηκε σε μια παραγοντική προσέγγιση που περιελάμβανε <sup>(46)</sup>:

1. Τον υπολογισμό των απωλειών ψευδαργύρου μέσω μη εντερικής οδού.
2. Την συσχέτιση της ποσότητας του ψευδαργύρου

### ΔΟΜΗ ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΜΕ ΔΑΧΤΥΛΑ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ ΤΥΠΟΥ C2H2



Εικόνα 21.3: Δομή μεταγραφικού παράγοντα με δάκτυλα ψευδαργύρου τύπου C2H2.

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ										
Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	19-30 έτη	31-50 έτη	51-70 έτη	>70 έτη
Άνδρες	2 mg*	3 mg	3 mg	5 mg	8 mg	11 mg	11 mg	11 mg	11 mg	11 mg
Γυναίκες	2 mg*	3 mg	3 mg	5 mg	8 mg	9 mg	8 mg	8 mg	8 mg	8 mg
Κύηση						12 mg	11 mg	11 mg		
Γαλουχία						13 mg	12 mg	12 mg		

\* Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη)  
 Οι αντίστοιχες τιμές της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης σιδήρου για τους χορτοφάγους είναι υψηλότερες κατά 1,8 φορές  
 Πηγή: Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc: a Report of the Panel on Micronutrients external link disclaimer. Washington, DC: National Academy Press; 2001.

Πίνακας 21.2: Συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη Ψευδαργύρου σύμφωνα με το FNB.

που αποβάλλεται μέσω του εντέρου και της ποσότητας ψευδαργύρου που απορροφάται.

Τον καθορισμό της ελάχιστης ποσότητας ψευδαργύρου που απορροφάται για την αναπλήρωση της συνολικής ενδογενούς απέκκρισης ψευδαργύρου.

Τον καθορισμό της μέσης πρόσληψης ψευδαργύρου που απαιτείται για την επίτευξη απορρόφησης εκείνης της ποσότητας ψευδαργύρου που αναπληρώνει τις συνολικές ενδογενείς απώλειες.

Στην Ευρωπαϊκή ένωση η EFSA έχει καθορίσει πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς (τιμή αναφοράς πληθυσμιακής πρόσληψης/ Population Reference Intake/ P.R. I.) για τον ψευδάργυρο <sup>(4)</sup> (Πίνακας 21.3). Ο υπολογισμός των διατροφικών συστάσεων για τους ενήλικες έγινε βασιζόμενος σε μια προσέγγιση που περιελάμβανε 2 στάδια:

1. Το πρώτο στάδιο αφορούσε στην εκτίμηση των φυσιολογικών απαιτήσεων σε ψευδάργυρο, όπως αυτές προκύπτουν από την ελάχιστη ποσότητα ψευδαργύρου που απαιτείται για να αναπληρώσει τις καθημερινές απώλειες και την αναγωγή των απαιτήσεων αυτών επί του σωματικού βάρους των ενηλίκων.
2. Το δεύτερο στάδιο περιελάμβανε την αναγωγή των ανωτέρω καθοριζόμενων απαιτήσεων βάσει της ανασταλτικής επίδρασης του φυτικού επί της απορρόφησης τους.

## Διατροφικές πηγές Ψευδαργύρου

Τα μύδια παρέχουν την υψηλότερη πηγή ψευδαργύρου ανά μερίδα, με πολύ μεγάλη διαφορά εν συγκρίσει με την 2η πλουσιότερη πηγή ψευδαργύρου που είναι το βόειο κρέας (74 mg ανά μερίδα, έναντι 7 mg αντίστοιχα). Λοιπές πλούσιες πηγές ψευδαργύρου αποτελούν το χοι-

ρινό κρέας, τα οστρακοειδή, το σπύρι ολικής αλέσεως, οι σταφίδες, τα ανεπεξέργαστα και τα εμπλουτισμένα δημητριακά, ο μαϊντανός και οι ξηροί καρποί. Το γάλα, τα φρούτα και τα λαχανικά έχουν χαμηλή περιεκτικότητα σε ψευδάργυρο <sup>(46,47)</sup>. Η βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου είναι σχετικά υψηλή στο κρέας, τα αυγά και τα θαλασσινά λόγω της σχετικής απουσίας ενώσεων που αναστέλλουν την απορρόφηση του και της παρουσίας θειούχων αμινοξέων (κυστεΐνη και μεθειονίνη) τα οποία βελτιώνουν την απορρόφηση του. Αντιθέτως ο ψευδάργυρος σε προϊόντα ολικής αλέσεως και πρωτεϊνούχες τροφές φυτικής προελεύσεως είναι λιγότερο βιοδιαθέσιμος λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς των τροφών αυτών σε φυτικά <sup>(45)</sup>. Η ενζυμική δράση της μαγιάς μειώνει το επίπεδο φυτικών στα τρόφιμα. Ως εκ τούτου, ο ψευδάργυρος σε ψωμί ολικής αλέσεως που έχει υποστεί ζύμωση είναι περισσότερο βιοδιαθέσιμος, έναντι του ψευδαργύρου σε άζυμο ψωμί ολικής αλέσεως.

## Ψευδάργυρος στα συμπληρώματα διατροφής

Ο ψευδάργυρος στα συμπληρώματα διατροφής ανευρίσκεται σε πολλές επιμέρους χημικές μορφές: L-ασκορβικός, L-ασπαρτικός, διςγλυκινικός, χλωριούχος, κιτρικός, γλυκονικός, γαλακτικός, L-λυσινικός, μπλικός, L-πιδολικός, πικολινικός, θειικός και ανθρακικός ψευδάργυρος, ως μεικτό άλας θειικού ψευδαργύρου μονο-L-μεθειονίνης και ως οξειδίο του ψευδαργύρου. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες μορφές είναι ο γλυκονικός ψευδάργυρος, ο κιτρικός ψευδάργυρος και το οξειδίο του ψευδαργύρου. Η πιο βιοδιαθέσιμη μορφή από αυτές είναι του κιτρικού ψευδαργύρου, ακολουθούμενη από τον γλυκονικό ψευδάργυρο <sup>(48)</sup>. Το ποσοστό στοιχειακού ψευδαργύρου ανά άλας, ποικίλει (Πίνακας 21.4).

Όπως προαναφέρθηκε η απορρόφηση του ψευδαργύρου των συμπληρωμάτων διατροφής είναι υψηλότερη της αντίστοιχης του ψευδαργύρου της διατροφής, ακό-

## ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ

Ηλικία	Πρόσληψη φυτικών	Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς Ψευδαργύρου (Population Reference Intake/ P.R.I.)*	
7-11 μήνες		2,9 mg	
1-3 έτη		4,3 mg	
4-6 έτη		5,5 mg	
7-10 έτη		7,4 mg	
11-14 έτη		10,7 mg	
15-17 έτη	Άνδρες	14,2 mg	
	Γυναίκες	11,9 mg	
>18 έτη	Άνδρες	300 mg	9,4 mg
		600 mg	11,7 mg
		900 mg	14 mg
		1.200 mg	16,3 mg
	Γυναίκες	300 mg	7,5 mg
		600 mg	9,3 mg
		900 mg	11 mg
		1.200 mg	12,7 mg
Κύηση		+1,6 mg**	
Γαλουχία		+2,9 mg**	

\*Ως Πληθυσμιακή Πρόσληψη Αναφοράς ορίζεται το επίπεδο πρόσληψης ενός θρεπτικού συστατικού, το οποίο είναι επαρκές για το σύνολο σχεδόν (97,5%) του υγιούς πληθυσμού.

\*\*της αντίστοιχης Πληθυσμιακής Πρόσληψης Αναφοράς, αναλόγως των επιπέδων πρόσληψης φυτικών. Οι πρόσθετες απαιτήσεις ψευδαργύρου στην κύηση και την γαλουχία προκύπτουν από τον υπολογισμό του ψευδαργύρου που απαιτείται για την σύνθεση του νέου ιστού του κυήματος και για την αναπλήρωση του ψευδαργύρου που εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Πηγή: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for zinc. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), First published: 10 October 2014.

Πίνακας 21.3: Πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς Ψευδαργύρου σύμφωνα με την EFSA.

μη και όταν η σύγκριση αφορά τροφές που δεν περιέχουν συνδέτες (όπως το φυτικό οξύ) ή επιβραδυντές της απορρόφησης του <sup>(25)</sup>.

## Ανεπάρκεια Ψευδαργύρου

### Αξιολόγηση status Ψευδαργύρου του οργανισμού

Όπως προκύπτει από την ανασκόπηση των Lowe et al. (2009) <sup>(74)</sup> για την αξιολόγηση του status του ψευδαργύρου του οργανισμού έχουν χρησιμοποιηθεί πάνω από 32 εργαστηριακοί βιοδείκτες <sup>(74)</sup>. Εν τούτοις επί του παρόντος, κανένας από τους χρησιμοποιούμενους δείκτες δεν θεωρείται αρκετά αξιόπιστος για την αξιολόγηση του status του ψευδαργύρου του οργανισμού. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι βιοδείκτες περιγράφονται στη συνέχεια.

### Επίπεδα Ψευδαργύρου πλάσματος

Η μέτρηση των επιπέδων του ψευδαργύρου του πλάσματος αποτελεί τον πλέον χρησιμοποιούμενο δείκτη για την αξιολόγηση του status του ψευδαργύρου του οργανισμού, καθώς σε υγιή άτομα τα επίπεδα ψευδαργύρου του πλάσματος επηρεάζονται από την υψηλή ή χαμηλή πρόσληψη ψευδαργύρου <sup>(74)</sup>. Τα επίπεδα ψευδαργύρου του πλάσματος μειώνονται σε περιπτώσεις σοβαρής συγγενούς ή επίκτητης ανεπάρκειας ψευδαργύρου <sup>(75)</sup>. Παρόλα αυτά η ευαισθησία του συγκεκριμένου δείκτη είναι χαμηλή και σε καταστάσεις οριακής ανεπάρκειας ψευδαργύρου στερείται ειδικότητας <sup>(40)</sup>. Επιπροσθέτως επί παρατεταμένης πρόσληψης αυξημένων ποσοτήτων ψευδαργύρου, οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί του οργανισμού επαναφέρουν τα επίπεδα ψευδαργύρου του πλάσματος εντός φυσιολογικών ορίων, καθιστώντας την μέτρηση τους μη αντιπροσωπευτική της πρόσληψης. Παρά ταύτα η μέτρηση των επιπέδων του ψευδαργύρου του πλάσματος συστήνεται ως δεί-

ΠΟΣΟΣΤΟ ΣΤΟΙΧΕΙΑΚΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ ΑΝΑ ΑΛΑΣ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ	
Άλας Ψευδαργύρου	Ποσοστό στοιχειακού Ψευδαργύρου
Κιτρικός Ψευδάργυρος	34%
Θειικός Ψευδάργυρος	22%
Γλυκονικός Ψευδάργυρος	13%
Μεικτό άλας θειικού ψευδαργύρου μόνο-L-μεθειονίνης	21%

Πίνακας 21.4: Ποσοστό στοιχειακού Ψευδαργύρου ανά άλας Ψευδαργύρου.

κτης αξιολόγησης του status του ψευδαργύρου του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένων πληθυσμών με αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας ψευδαργύρου, από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, την UNICEF, τη Διεθνή Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας (IAEA) και τη Διεθνή Συμβουλευτική Ομάδα για τον Ψευδάργυρο (International Zinc Nutrition Consultative Group /IZiNCG)<sup>(80)</sup>.

#### Μέτρηση επιπέδων Ψευδαργύρου τριχών του τριχωτού της κεφαλής

Η συγκέντρωση ψευδαργύρου στις τρίχες του τριχωτού αυξάνεται σε αύξηση της πρόσληψης ψευδαργύρου, αλλά δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη σε έλλειψη ψευδαργύρου<sup>(74)</sup>, παρά το γεγονός ότι χαμηλές συγκεντρώσεις έχουν συσχετιστεί με διαταραχές της ανάπτυξης<sup>(76,77)</sup>.

#### Μέτρηση επιπέδων Ψευδαργύρου ούρων

Η συγκέντρωση ψευδαργύρου των ούρων αυξάνεται σε αύξηση της πρόσληψης ψευδαργύρου, αλλά δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη σε έλλειψη ψευδαργύρου<sup>(74)</sup>.

Άλλοι δείκτες που έχουν χρησιμοποιηθεί στα πλαίσια αξιολόγησης του status ψευδαργύρου του οργανισμού είναι η συγκέντρωση του ψευδαργύρου στα ερυθρά αιμοσφαίρια, η δραστηριότητα ενζύμων που εξαρτώνται από τον ψευδάργυρο (όπως η αλκαλική φωσφατάση, η υπεροξειδική δισμουτάση και η 5 - νουκλεοτιδάση) και η συγκέντρωση της μεταλλοθειονίνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Την τελευταία δεκαετία ερευνάται η αξιοπιστία δεικτών που προκύπτουν από πρωτεομικές (proteomics)<sup>(78)</sup> και μεταβολομικές (metabolomics)<sup>(79)</sup> αναλύσεις, αν και η χρήση τους στην καθημερινή κλινική πράξη δεν έχει παγιωθεί.

## Αιτιοπαθογένεια

### Συγγενής ανεπάρκεια Ψευδαργύρου (Εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα)

Ένα σημαντικό μέρος της γνώσης σχετικά με τον ρόλο του ψευδαργύρου στον οργανισμό, προέρχεται από την παθοφυσιολογία της εντεροπαθητικής ακροδερμα-

τίτιδας. Η εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα αποτελεί μια σπάνια αυτοσωματική υπολειπόμενη μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από συγγενή αδυναμία απορρόφησης του ψευδαργύρου της διατροφής. Πιο συγκεκριμένα οφείλεται στην μετάλλαξη του γονιδίου SLC39A4 στο χρωμόσωμα 8q24.3, το οποίο κωδικοποιεί την διαμεμβρανική πρωτεΐνη πρόσληψης ψευδαργύρου των εντεροκυττάρων (ZIP), με αποτέλεσμα αδυναμία της απορρόφησης του ψευδαργύρου από τον εντερικό αυλό<sup>(49,50)</sup>.

Κλινικά εκδηλώνεται με την κλασσική τριάδα συμπτωμάτων:

- Περιτομιακή δερματίτιδα (περιτομιακό και περιπρωκτικό εκζεματοειδές ερυθρηματώδες εξάνθημα).
- Διάρροια.
- Αλωπεκία.

Η έναρξη της συμπτωματολογίας συμβαίνει στην βρεφική ηλικία, μετά τον απογαλακτισμό, κάτι που οδήγησε στην διατύπωση της θεωρίας περί ύπαρξης ενός άγνωστου μορίου στο μητρικό γάλα, το οποίο βοηθάει στην παράκαμψη της αδυναμίας απορρόφησης του ψευδαργύρου. Η διάγνωση αρχικά διαλάθει της προσοχής, καθώς η αρχική εκδήλωση της νόσου ως περιτομιακή δερματίτιδα, μπορεί να ληφθεί ως δερματίτιδα εκ σπαργάνων. Χωρίς θεραπεία, η νόσος είναι θανατηφόρα και τα προσβεβλημένα άτομα καταλήγουν σε λίγα χρόνια από την διάγνωση. Η θεραπεία περιλαμβάνει την διαβίου καθημερινή χορήγηση γλυκονικού ή θειικού ψευδαργύρου σε δόση 1-2 mg/kg σωματικού βάρους<sup>(51,52)</sup>. Κατά την εγκυμοσύνη ή σε περιόδους στρες πιθανόν να απαιτηθεί αύξηση της χορηγούμενης δόσης<sup>(53,54)</sup>. Η παρακολούθηση περιλαμβάνει μέτρηση των επιπέδων ψευδαργύρου και αλκαλικής φωσφατάσης κάθε 3-6 μήνες<sup>(51)</sup>.

### Επίκτητος ανεπάρκεια Ψευδαργύρου

Η επίκτητος ανεπάρκεια ψευδαργύρου προκύπτει ως αποτέλεσμα μειωμένης διατροφικής πρόσληψης, μειωμένης εντερικής απορρόφησης, ως αποτέλεσμα αυξημένων αναγκών, και ως αποτέλεσμα αυξημένων απω-



λειών ψευδαργύρου. Σε αρκετές περιπτώσεις, μπορεί να συνεισφέρουν στην ανεπάρκεια, περισσότεροι του ενός παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί. Οι πληθυσμιακές ομάδες που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας ψευδαργύρου είναι:

- 1. Διαβιούντες σε χώρες αναπτυσσόμενου κόσμου:** Η μειωμένη διατροφική πρόσληψη ψευδαργύρου αποτελεί το πρώτο αίτιο ανεπάρκειας ψευδαργύρου, καθώς υπολογίζεται ότι αφορά πάνω από 2 δις ανθρώπους παγκοσμίως <sup>(55)</sup>. Το συντριπτικό ποσοστό των ανθρώπων με ανεπάρκεια ψευδαργύρου, διαβιούν σε χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου, στις οποίες το σχεδόν αποκλειστικό αίτιο της ανεπάρκειας είναι η πτωχή διατροφική πρόσληψη (διατροφική ανεπάρκεια). Αξίζει να σημειωθεί ότι η ανεπάρκεια ψευδαργύρου σε χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου υπολογίζεται ότι προκαλεί πάνω από 450.000 θανάτους σε παιδιά κάτω των 5 ετών, αποτελώντας το 5,5% των ετήσιων θανάτων σε παγκόσμιο επίπεδο για αυτή την ηλικιακή ομάδα <sup>(70)</sup>. Η διατροφική ανεπάρκεια ψευδαργύρου σε χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου αφορά σε βρέφη ηλικίας άνω των 6 μηνών που σιτίζονται με αποκλειστικό θηλασμό, αλκοολικούς και σε ασθενείς που σιτίζονται παρεντερικά με διάλυμα παρεντερικής σίτισης που δεν περιέχει ψευδάργυρο <sup>(4)</sup>.
- 2. Βρέφη ηλικίας άνω των 6 μηνών που σιτίζονται με αποκλειστικό θηλασμό:** Το μητρικό γάλα παρέχει 2 mg ημερησίως ψευδάργυρο, μια ποσότητα που επαρκεί για την κάλυψη των ημερήσιων αναγκών του βρέφους σε ψευδάργυρο έως την ηλικία των 6 μηνών <sup>(46,56)</sup>. Σε βρέφη ηλικίας 7-12 μηνών οι ημερήσιες ανάγκες σε ψευδάργυρο είναι υψηλότερες αυτών που καλύπτει το μητρικό γάλα (3 mg ημερησίως) και για τον λόγο αυτό συνιστάται η κατανάλωση τροφών, που παρέχουν ψευδάργυρο, ή η συμπληρωματική κατανάλωση φόρμουλας γάλακτος με ψευδάργυρο <sup>(46)</sup>.
- 3. Πάσχοντες από νοσήματα στα οποία διαταράσσεται η φυσιολογική ικανότητα του εντέρου στην απορρόφηση του ψευδαργύρου:** Η διαταραχή της απορρόφησης του ψευδαργύρου μπορεί να είναι αποτέλεσμα, είτε φλεγμονής του εντερικού επιθηλίου (π.χ. σε νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα), είτε σε μείωση της συνολικής απορροφητικής επιφάνειας του εντέρου (σύνδρομο βραχέος εντέρου, σύνδρομο τυφλής έλικας) <sup>(46,57-59)</sup>.
- 4. Χορτοφάγοι:** Οι χορτοφάγοι αποτελούν πληθυσμιακή ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ανεπάρκειας ψευδαργύρου καθώς αφενός δεν καταναλώνουν κόκκινο κρέας, που αποτελεί μια από τις πλουσιότερες διατροφικές πηγές, αφετέρου καταναλώνουν τροφές με υψηλή περιεκτι-

κόπτητα σε φυτικό οξύ, το οποίο αποτελώντας έναν από τους ισχυρότερους συνδέτες του ψευδαργύρου, μειώνει την απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα του <sup>(60,61)</sup>. Σε αρκετές περιπτώσεις η διατροφική πρόσληψη ψευδαργύρου σε χορτοφάγους πρέπει να είναι έως και κατά 50% υψηλότερη της Συνιστώμενης Ημερήσιας, ώστε να παρακαμφθεί η μείωση της απορρόφησης και να καλυφθούν οι ανάγκες του οργανισμού <sup>(46)</sup>. Τεχνικές για την αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του ψευδαργύρου περιλαμβάνουν το μούλιασμα των οσπρίων, των κόκκων και των σπόρων στο νερό για αρκετές ώρες πριν το μαγείρεμα, στα πλαίσια μείωσης της περιεκτικότητας τους σε φυτικό <sup>(61)</sup>. Επιπροσθέτως συνιστάται η κατανάλωση τροφίμων που έχουν υποστεί ζύμωση καθώς η ζύμωση διαλύει εν μέρει το φυτικό.

- 5. Έγκυες και θηλάζουσες:** Οι έγκυες γυναίκες, ιδίως αυτές που ξεκινούν την κύηση με οριακό status ψευδαργύρου, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ανεπάρκεια, λόγω των υψηλών απαιτήσεων του εμβρύου σε ψευδάργυρο <sup>(62)</sup>. Η γαλουχία μπορεί επίσης να εξαντλήσει τα αποθέματα ψευδαργύρου της μητέρας <sup>(63)</sup>. Οι αυξημένες απαιτήσεις σε ψευδάργυρο στην κύηση και στην γαλουχία, αντικατοπτρίζονται στις αυξημένες ημερήσιες ποσότητες ψευδαργύρου των διατροφικών συστάσεων (**Πίνακες 21.2 και 21.3**).
- 6. Αλκοολικοί:** Περίπου το 30-50% των αλκοολικών εμφανίζουν οριακό status ψευδαργύρου, καθώς η αιθυλική αλκοόλη μειώνει την εντερική απορρόφηση και αυξάνει την νεφρική απέκκριση του ψευδαργύρου. Επιπροσθέτως ένα μεγάλο μέρος των αλκοολικών υπόκειται σε σημαντικούς διατροφικούς περιορισμούς κάτι που συνεπάγεται και μειωμένη διατροφική πρόσληψη ψευδαργύρου <sup>(46,64-66)</sup>.
- 7. Πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική αναιμία:** Οι πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική αναιμία εμφανίζουν πολύ συχνά ανεπάρκεια ψευδαργύρου (44% στα παιδιά, 60-70% στους ενήλικες) <sup>(67,69)</sup>, λόγω μειωμένης διατροφικής πρόσληψης και αυξημένων απαιτήσεων <sup>(68)</sup>. Η συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία φαίνεται ότι βελτιώνει την ανάπτυξη τους <sup>(68)</sup> και σε ενήλικες μειώνει το οξειδωτικό στρες, την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, την συχνότητα των λοιμώξεων, την εισαγωγή στο Νοσοκομείο και βελτιώνει τους δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας <sup>(197)</sup>.
- 8. Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με χηλικούς παράγοντες (Πενικιλλαμίνη και Διφεριπρόνη):** Η χρήση χηλικών παραγόντων, όπως της πενικιλλαμίνης, που συνιστάται για την απομάκρυνση της περίσσειας του χαλκού σε ασθενείς με νόσο του

Wilson και της διφεριπρόνης, που χρησιμοποιείται στην αποσιδήρωση, προκαλούν δέσμευση του ψευδαργύρου και αναστολή της απορρόφησης του.

- 9. Ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρονίως θειαζιδικά διουρητικά:** Τα θειαζιδικά διουρητικά προκαλούν αύξηση της νεφρικής απέκκρισης ψευδαργύρου κατά 60%. Ασθενείς που κάνουν παρατεταμένη χρήση θειαζιδικών διουρητικών συνιστάται να ελέγχουν τα επίπεδα ψευδαργύρου πλάσματος <sup>(202)</sup>.

### Κλινική εικόνα

Αν εξαιρέσει κανείς την εντεροπαθητική δερματίτιδα που χαρακτηρίζεται από κλασική κλινική συμπτωματολογία, η ανεπάρκεια ψευδαργύρου σχετίζεται με μια πληθώρα μη ειδικών συμπτωμάτων. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι ο ψευδάργυρος ανευρίσκεται στο σύνολο των κυττάρων του οργανισμού, όντας απαραίτητος σε μια πληθώρα φυσιολογικών βιολογικών λειτουργιών, κάτι που καθιστά δύσκολη την σύνδεση της ανεπάρκειας ψευδαργύρου με συγκεκριμένα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά <sup>(4)</sup>.

Επιπροσθέτως η έλλειψη ειδικού και ευαίσθητου εργαστηριακού δείκτη για τον καθορισμό του status του ψευδαργύρου, οδηγεί συχνά στην υποδιάγνωση της οριακής ανεπάρκειας ψευδαργύρου <sup>(40)</sup>.

Στον **πίνακα 21.5** παρουσιάζονται οι παθολογικές καταστάσεις που έχουν συσχετισθεί με ήπια/μέτρια και σοβαρή ανεπάρκεια ψευδαργύρου.

## Ψευδάργυρος στην κλινική πράξη

### A) Ψευδάργυρος και πρόληψη νοσημάτων

Στην ενότητα αυτή περιγράφονται νοσήματα και παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με ανεπάρκεια ψευδαργύρου.

#### Επιπλοκές κύησης

Ο ψευδάργυρος αποτελεί εξαιρετικά σημαντικό μικροθρεπτικό συστατικό κατά την διάρκεια της κύησης, καθώς συμβάλλει στην ανάπτυξη του κυήματος. Τα πρόωρα νεογνά μπτέρων με ανεπάρκεια ψευδαργύρου πάσχουν από καθυστέρηση της ανάπτυξης και περιτομιακή δερματίτιδα και παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, χρόνιας πνευμονοπάθειας, αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας και συγγενών δυσπλασιών <sup>(81)</sup>. Μια ανασκόπηση του 2016 σε 64 μελέτες παρατήρησης διαπίστωσε αντίστροφη συσχέτιση του status του ψευδαργύρου της μητέρας και της βαρύτητας της προεκλαμψίας, καθώς και μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης ψευδαργύρου από την μητέρα και του κινδύνου γέννησης νεογνών χαμηλού βάρους <sup>(82)</sup>.

Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 21 τυχαίοποιημένων μελετών στις οποίες συμμετείχαν πάνω από 17.000 γυναίκες, έδειξε ότι η συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου κατά την διάρκεια της κύησης συνοδεύτηκε από μείωση κατά 14% των πρόωρων

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΘΕΙ ΜΕ ΗΠΙΑ/ΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ	
Ήπια / Μέτρια ανεπάρκεια	Σοβαρή ανεπάρκεια
Ανοσοκαταστολή Διαταραχή της γεύσης Καθυστερημένη επούλωση τραύματος Νυκταλωπία Μείωση ποσότητας σπέρματος-υπογονιμότητα Διαταραχές μνήμης	Ανοσοανεπάρκεια Επανελημμένες Λοιμώξεις Διάρροια Περιτομιακή Δερματίτιδα Αλωπεκία Πνευματική καθυστέρηση Μειωμένη σκελετική ανάπτυξη Υπογοναδισμός Ηπατοσπληνομεγαλία Διαταραχές συμπεριφοράς

Πίνακας 21.5: Παθολογικές καταστάσεις που έχουν συσχετισθεί με ανεπάρκεια Ψευδαργύρου <sup>(71-73)</sup>.

τοκετών σε γυναίκες χαμηλού εισοδήματος <sup>(83)</sup>, χωρίς όμως να βελτιώνει λοιπούς δείκτες που αφορούν στην υγεία της μητέρας ή του νεογνού, όπως το ποσοστό των επιτυχών γεννήσεων, το ποσοστό λιποβαρών εμβρύων ως προς ηλικία κύησης, το χαμηλό βάρος γέννησης και το ποσοστό της υπέρτασης της κύησης. Επιπροσθέτως δεν ανεδείχθη όφελος από την συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου στο ποσοστό εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών στο νεογνό, λοιμώξεων της μητέρας, αιμορραγίας μετά τον τοκετό και στην φυσιολογική ανάπτυξη του παιδιού <sup>(83)</sup>. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, η χορήγηση πολλαπλών μικροθρεπτικών συστατικών (συμπεριλαμβανομένων μεταξύ άλλων σιδήρου, φολικού και ψευδαργύρου) μείωσε τον κίνδυνο χαμηλού βάρους γέννησης και λιποβαρών εμβρύων ως προς ηλικία κύησης (SGA) εν συγκρίσει με γυναίκες που λάμβαναν μόνο σίδηρο και φολικό οξύ <sup>(84)</sup>. Με βάσει τα ανωτέρω, αν και η χορήγηση πολλαπλών μικροθρεπτικών συστατικών (συμπεριλαμβανομένου του ψευδαργύρου) κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης πιθανόν ωφελεί γυναίκες με προϋπάρχουσες ανεπάρκειες, δεν δικαιολογείται η ξεχωριστή, συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου στα πλαίσια ρουτίνας <sup>(83,85)</sup>.

### Διαταραχή φυσιολογικής σωματικής ανάπτυξης

Ο ψευδάργυρος επηρεάζει την φυσιολογική σωματική ανάπτυξη του οργανισμού με δύο τρόπους:

- άμεσα, ως δομικό συστατικό των πρωτεϊνών και των ενζύμων που συμμετέχουν στην σύνθεση και αντιγραφή του DNA, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων <sup>(86)</sup>,
- και έμμεσα, επηρεάζοντας τη δράση της αυξητικής ορμόνης (GH) και των αυξητικών παραγόντων όπως ο IGF <sup>(87)</sup>. Πιο συγκριμένα επί ανεπάρκειας ψευδαργύρου μειώνεται η έκφραση του ηπατικού IGF και του υποδοχέα της GH <sup>(87,88)</sup>, λόγω διαταραχών στην φυσιολογική κυτταρική σηματοδότηση.

Αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει την ανεπάρκεια ψευδαργύρου με την διαταραχή της φυσιολογικής σωματικής ανάπτυξης <sup>(89-96)</sup>, με τις περισσότερες εξ αυτών να αφορούν σε παιδιά χωρών του αναπτυσσόμενου κόσμου, στις οποίες ο επιπολασμός της διατροφικής ανεπάρκειας ψευδαργύρου είναι πολύ υψηλός. Επιπροσθέτως η συμπληρωματική χορήγηση μικρών δόσεων ψευδαργύρου σε παιδιά < 5 ετών (7,6 mg ψευδαργύρου ημερησίως κατά μ.ο. κατά την διάρκεια της βρεφικής ηλικίας και 8,5 mg ψευδαργύρου ημερησίως κατά μ.ο. εν συνεχεία) εμφάνισε θετική επίδραση στο ύψος, στο βάρος και στο Z-score του μέσου βάρους αναλόγως ηλικίας <sup>(98)</sup>.

### Διαταραχή πνευματικής και ψυχοκινητικής ανάπτυξης των παιδιών

Η επαρκής πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών είναι πρωταρχικής σημασίας για την ανάπτυξη του εγκεφάλου κατά τις πρώτες 1000 μέρες της ζωής (από την σύλληψη έως την ηλικία των 2 ετών) <sup>(99)</sup>. Δεδομένα από μελέτες σε ζώα, δείχνουν ότι η ανεπάρκεια ψευδαργύρου κατά την διάρκεια αυτής της περιόδου επηρεάζει την φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου και των γνωστικών λειτουργιών <sup>(100)</sup>.

Τα δεδομένα από μελέτες σε ανθρώπους σχετικά με την επίδραση της χορήγησης ψευδαργύρου κατά την διάρκεια της κύησης στην πνευματική και ψυχοκινητική ανάπτυξη των παιδιών είναι περιορισμένα και δεν στοιχειοθετούν όφελος <sup>(101)</sup>, ενώ τα αντίστοιχα δεδομένα που αφορούν στην επίδραση της χορήγησης ψευδαργύρου κατά την βρεφική περίοδο είναι αντικρουόμενα <sup>(102-107)</sup>, με τις νεότερες πάντως και καλύτερα σχεδιασμένες εξ αυτών <sup>(104-107)</sup> να μην αναδεικνύουν κάποιο όφελος όσον αφορά στην πνευματική και ψυχοκινητική ανάπτυξη των παιδιών.

### Διαταραχή ανοσιακής απόκρισης

Ο ψευδάργυρος επηρεάζει τόσο την φυσική (innate) όσο και την επίκτητη (adaptive) ανοσία <sup>(108,109)</sup>. Πιο συγκεκριμένα επί ανεπάρκειας ψευδαργύρου παρατηρείται:

1. μειωμένη φαγοκυτταρική δράση των μακροφάγων,
2. μειωμένη χημειοταξία και λειτουργικότητα των πολυμορφοπύρηνων,
3. μειωμένος αριθμός και μειωμένη λυτική δράση των NK-κυττάρων,
4. μείωση του αριθμού των πρόδρομων Β κυττάρων,
5. διαταραχή στην παραγωγή αντισωμάτων,
6. μειωμένη ανοσολογική μνήμη στα Β-κύτταρα,
7. μείωση του αριθμού των προδρόμων Τ-κυττάρων,
8. και μείωση του αριθμού και της δραστηριότητας των CD8+ Τ-κυττάρων.

Σε ασθενείς με ανεπάρκεια ψευδαργύρου υπερισχύει επίσης η φαινοτυπική έκφραση των Th2 βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων έναντι των Th1 <sup>(110)</sup>. Ως εκ τούτου μειώνεται η παραγωγή IFN-γ, TNF-α και IL-2 <sup>(111)</sup>.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η ανεπάρκεια ψευδαργύρου επηρεάζει την ανοσιακή απόκριση περιλαμβάνουν <sup>(112)</sup>:

1. Την άμεση βλαπτική επίδραση της έλλειψης ψευδαργύρου στη δομή (πρωτεΐνες, ένζυμα, DNA) και τη λειτουργία (οξειδωτικό stress, μεταγωγή κυτταρικού σήματος, ρυθμιστική δράση επί της γονιδιακής έκφρασης και της παραγωγής των κυτταροκινών) των ανοσοκυττάρων.
2. Την επίδραση στο ορμονικό περιβάλλον (αύξηση της κορτιζόλης).
3. Την έμμεση τροποποίηση της παραγωγής κυτταροκινών από τα ανοσοκύτταρα (μέσω επίδρασης της έλλειψης του ψευδαργύρου επί του NFκB σηματοδοτικού μονοπατιού).

Εκτός του σημαντικού ρόλου που ασκεί επί της ανοσιακής απόκρισης, ο ψευδάργυρος συμβάλλει στην ακεραιότητα του δέρματος και των βλεννογόνων μέσω ρυθμιστικής δράσης επί της κερατινοποίησης και ασκεί επίσης άμεση αντιμικροβιακή δράση στο εσωτερικό των μακροφάγων, έναντι παθογόνων που φαγοκυτταρώνονται <sup>(113)</sup>.

Ως εκ τούτου η εξασθένιση της φυσικής (innate) όσο και της επίκτητης (adaptive) ανοσίας που προκαλείται επί ανεπάρκειας ψευδαργύρου, μειώνουν την ικανότητα του οργανισμού στην καταπολέμηση των παθογόνων <sup>(114,115)</sup> και αυξάνουν την ευαισθησία σε συγκεκριμένες λοιμώξεις <sup>(116)</sup>.

### Διαρροϊκά σύνδρομα σε παιδιά

Υπολογίζεται ότι τα διαρροϊκά σύνδρομα ευθύνονται για περίπου 500.000 ετήσιους θανάτους παιδιών κάτω των πέντε ετών σε χώρες μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος <sup>(117)</sup>. Ο ψευδάργυρος ενισχύει τόσο την ακεραιότητα των βλεννογόνων, όσο και την ανοσιακή απόκριση έναντι των παθογόνων που προκαλούν διάρροια <sup>(114,115,118)</sup>, ενώ επί ανεπάρκειας ψευδαργύρου αυξάνεται η ευαισθησία έναντι των παθογόνων <sup>(116)</sup> και πολλαπλασιάζονται οι επιδράσεις των τοξινών που παράγονται από τα παθογόνα που προκαλούν διαρροϊκά σύνδρομα σε παιδιά <sup>(119)</sup>. Επιπροσθέτως η διάρροια συμβάλλει στην επίταση της ανεπάρκειας του ψευδαργύρου πυροδοτώντας ένα φαύλο κύκλο <sup>(116)</sup>.

Σε ένα μεγάλο αριθμό τυχαίοποιημένων μελετών η από του στόματος χορήγηση ψευδαργύρου σε συνδυασμό με από του στόματος χορήγηση διαλύματος ενυδάτωσης (Oral Rehydration Solution - ORS) μείωσε σημαντικά την βαρύτητα και την διάρκεια της διάρροιας <sup>(120)</sup>, ενώ η συνέχιση χορήγησης του ψευδαργύρου μετά το πέρας του διαρροϊκού συνδρόμου είχε προληπτική δράση μειώνοντας την συχνότητα μελλοντικών επεισοδίων. Ως εκ τούτου, τόσο ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, όσο και η UNICEF συστήνουν την ημερήσια χορήγηση 20 mg στοιχειακού ψευδαργύρου για 10-14 μέρες σε παιδιά με οξύ διαρροϊκό σύνδρομο που διαβιούν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Η αντίστοιχη

συνιστώμενη δόση ψευδαργύρου σε νεογνά και βρέφη είναι 10 mg <sup>(121)</sup>.

### Παιδική πνευμονία

Η πνευμονία - που προκαλείται από ιογενείς ή μικροβιακές λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (Lower Respiratory Tract Infections -LRTI's) - ευθύνεται για περίπου 1 εκατομμύριο ετήσιους παιδικούς θανάτους, κυρίως σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος <sup>(117)</sup>.

Σύμφωνα με μια έκθεση του 2009 του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου, η ανεπάρκεια ψευδαργύρου μπορεί να ενέχεται για το 13% του συνόλου των ιογενών ή μικροβιακών λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών <sup>(122)</sup>. Επιπροσθέτως η συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου σε παιδιά ηλικίας < των 5 ετών, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο πνευμονίας κατά 13% <sup>(123)</sup>. Η θεραπευτική χορήγηση ψευδαργύρου σε παιδιά πάσχοντα από πνευμονία δεν φαίνεται ότι έχει κάποιο επιπλέον όφελος, όσον αφορά στην διάρκεια της νόσου, φαίνεται όμως ότι μειώνει την θνησιμότητα που εξαρτάται από την νόσο <sup>(124)</sup>.

### Διαταραχή ανοσιακής απόκρισης σχετιζόμενη με την ηλικία

Η ανεπάρκεια ψευδαργύρου είναι συχνή στους ηλικιωμένους, θεωρείται ότι επιδεινώνει την ηλικιακή εξασθένηση της ανοσιακής απόκρισης <sup>(125)</sup> και έχει συσχετισθεί με αύξηση του κινδύνου και της θνησιμότητας που σχετίζεται με πνευμονία <sup>(126)</sup>. Οι μελέτες που αφορούν στην συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου στους ηλικιωμένους πάντως, έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα <sup>(127)</sup>. Ορισμένες εξ αυτών <sup>(128-130)</sup> έδειξαν μικρό ή καθόλου όφελος από την συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου, στις παραμέτρους της ανοσολογικής λειτουργίας. Άλλες ωστόσο έδειξαν όφελος ως προς τις παραμέτρους που επηρεάζονται επί ανεπάρκειας ψευδαργύρου, όπως η διαταραχή της λειτουργίας των T- λεμφοκυττάρων <sup>(131)</sup>. Πιο συγκεκριμένα η χορήγηση 15 <sup>(132)</sup> - 25 <sup>(133)</sup> mg ψευδαργύρου ημερησίως για 3-6 μήνες σε ηλικιωμένους άνω των 50 ετών αύξησε την συγκέντρωση των βοηθητικών και των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων <sup>(132)</sup> και την αναλογία T-λεμφοκυττάρων/ κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων <sup>(133)</sup>. Ειδικά η αναλογία T-λεμφοκυττάρων/ κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων αποτελεί παράμετρο η οποία διαταράσσεται με την αύξηση της ηλικίας και προγνωστικό δείκτη επιβίωσης. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη <sup>(134)</sup> εξετάσθηκε το όφελος της καθημερινής χορήγησης 5 ή 30 mg ψευδαργύρου στο status ψευδαργύρου και σε δείκτες της ανοσολογικής λειτουργίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς άνω των 80 ετών με ανεπάρκεια ψευδαργύρου.

Στην μελέτη αυτή η χορήγηση 30 mg ψευδαργύρου συνοδεύτηκε από βελτίωση του status ψευδαργύρου και σημαντική αύξηση του αριθμού του συνολικού αριθμού των T λεμφοκυττάρων.

Απαιτούνται πάντως περισσότερα δεδομένα για τον καθορισμό της συμπληρωματικής χορήγησης ψευδαργύρου στους ηλικιωμένους ως σύσταση ρουτίνας, ειδικά σε όσους δεν εμφανίζουν συμπτωματολογία διαταραχής της ανοσιακής απόκρισης. Ωστόσο, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο υψηλός επιπολασμός της ανεπάρκειας ψευδαργύρου σε νοσηλευόμενους ηλικιωμένους και να διορθώνεται, στα πλαίσια βελτίωσης της λειτουργίας του ανοσοποιητικού τους συστήματος <sup>(127)</sup>.

## B) Ψευδάργυρος και θεραπεία νοσημάτων

Στην ενότητα αυτή περιγράφονται νοσήματα στα οποία η χορήγηση ψευδαργύρου γίνεται στα πλαίσια θεραπείας ή βελτίωσης της πρόγνωσης τους.

### Νόσος Wilson

Η νόσος Wilson ή ηπατοφακοειδής εκφύλιση αποτελεί σπάνια κληρονομική νόσο, με αυτοσωματικό υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομικότητας και παγκόσμιο επιπολασμό 3 ασθενείς/100.000 πληθυσμού. Οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου ATP7B, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη ATP7B-ATPase. Η μετάλλαξη του γονιδίου οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή της κωδικοποιημένης δι-αμμεμβρανικής πρωτεΐνης μεταφοράς χαλκού στα ηπατοκύτταρα, με αποτέλεσμα την μείωση της απέκκρισης του χαλκού στην χολή, την αύξηση της συγκέντρωσης του ελευθέρου (μη συνδεδεμένου με την σερουλοπλασμίνη) χαλκού στο πλάσμα και την αύξηση του χαλκού των ούρων. Εκδηλώνεται κλινικά με ηπατικές, νευρολογικές και ψυχιατρικές εκδηλώσεις, που προκύπτουν ως αποτέλεσμα της συσσώρευσης του χαλκού στο ήπαρ, στα βασικά γάγγλια, στους νεφρούς και τον κερατοειδή χιτώνα <sup>(149-151)</sup>.

Η θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει την από του στόματος χορήγηση των χηλικών δεσμευτικών παραγόντων του χαλκού: D-πενικιλλαμίνη ή τριεντίνη. Στην θεραπευτική της νόσου σημαντική θέση κατέχει ο ψευδάργυρος, ο οποίος αναστέλλει την εντερική απορρόφηση του χαλκού. Χρησιμοποιείται ως θεραπεία συντήρησης ή ως πρώτη θεραπεία σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg ημερησίως για ενήλικες, χορηγούμενη σε 2 δόσεις και 75 mg για παιδιά σωματικού βάρους < 50 kg. Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης ψευδαργύρου ελέγχεται με την μέτρηση της απέκκρισης χαλκού στα ούρα, που πρέπει να είναι <75μg/24h <sup>(152-157)</sup>.

## Σακχαρώδης διαβήτης

### Ρόλος ψευδαργύρου στον μεταβολισμό της γλυκόζης

Η σχέση μεταξύ του ψευδαργύρου και του μεταβολισμού της γλυκόζης είναι πολυεπίπεδη. Πιο συγκεκριμένα ο ψευδάργυρος εμπλέκεται στην σύνθεση της ινσουλίνης και στην αποθήκευση της στα εκκριτικά σωμάτια των β-κυττάρων του παγκρέατος. Η έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, απόρροια της υπεργλυκαιμίας, συνοδεύεται και από απελευθέρωση ψευδαργύρου <sup>(135)</sup>. Επιπροσθέτως ο ψευδάργυρος εμπλέκεται στην είσοδο της γλυκόζης στους ινσουλινοεξαρτώμενους περιφερικούς ιστούς, καθώς επηρεάζει τα ενδοκυττάρια μονοπάτια μεταγωγής του σήματος της ινσουλίνης <sup>(136)</sup>.

### Συσχέτιση διατροφικής πρόσληψης ψευδαργύρου και κίνδυνος σακχαρώδους διαβήτη II

Τα ευρήματα από προοπτικές μελέτες κοόρτης σχετικά με την συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης ψευδαργύρου και του κινδύνου ΣΔ II είναι αντικρουόμενα. Στις μελέτες NHS (Nurses' Health Study: 82.297 συμμετάσχουσες γυναίκες - παρακολούθηση για 24 χρόνια) <sup>(141)</sup> και ALSWH (Australian Longitudinal Study: 8.921 συμμετάσχουσες γυναίκες - παρακολούθηση για 24 χρόνια) <sup>(142)</sup>, ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ II στις γυναίκες με υψηλή διατροφική πρόσληψη ψευδαργύρου ήταν μειωμένος κατά 8% και 50% αντίστοιχα. Αντιθέτως στις μελέτες MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: 4.982 συμμετάσχοντες) <sup>(143)</sup> και NIH-AARP <sup>(144)</sup> (National Institutes of Health-American Association of Retired Person: 232.007 συμμετάσχοντες) δεν απεδείχθη συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης ψευδαργύρου και του κινδύνου ΣΔ II.

### Φυσιολογία ψευδαργύρου σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη II

Σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II έχουν περιγραφεί μειωμένες συγκεντρώσεις ψευδαργύρου πλάσματος και ερυθρών αιμοσφαιρίων <sup>(137-139)</sup>. Η μείωση των επιπέδων ψευδαργύρου οφείλεται σε αύξηση της νεφρικής απώλειας ψευδαργύρου καθώς η υπεργλυκαιμία παρεμβαίνει στην ενεργό μεταφορά του ψευδαργύρου στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, ενισχύοντας την υπέρ - ψευδαργυρουρία <sup>(140)</sup>. Η απώλεια αυτή, επηρεάζεται από τον γλυκαιμικό έλεγχο και δεν αντισταθμίζεται ούτε από την αύξηση της απορρόφησης του ψευδαργύρου από το έντερο, ούτε και από την ταυτόχρονη μείωση της εντερικής απέκκρισης.

### Χορήγηση Ψευδαργύρου σε πάσχοντες από μεταβολικό σύνδρομο

Σε 2 πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες η συμπλη-

ρωματική χορήγηση 20<sup>(145)</sup> και 30<sup>(146)</sup> mg στοιχειακού ψευδαργύρου για 12 και 6 μήνες αντίστοιχα σε πάσχοντες από μεταβολικό σύνδρομο βελτίωσε σημαντικά την γλυκόζη νηστείας και όλες τις παραμέτρους του δείκτη HOMA (όπως η λειτουργία των β-κυττάρων, η ευαισθησία και η αντίσταση στην ινσουλίνη).

### Χορήγηση Ψευδαργύρου σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη II

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας η συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου βελτίωσε την γλυκόζη νηστείας και την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη σε πάσχοντες από ΣΔ II, οι οποίοι είχαν ανεπάρκεια ψευδαργύρου<sup>(135)</sup>. Ως εκ τούτου θεωρείται φρόνιμο να διασφαλίζεται σε ασθενείς με ΣΔII η επάρκεια της διατροφικής πρόσληψης ψευδαργύρου.

### Χορήγηση Ψευδαργύρου σε πάσχουσες από διαβήτη κύησης

Σε 2 μικρές τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, η χορήγηση 30 mg στοιχειακού ψευδαργύρου για 6 εβδομάδες σε πάσχουσες από Διαβήτη κύησης βελτίωσε την γλυκόζη νηστείας και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, χωρίς όμως να έχει καμία επίπτωση στην έκβαση της κύησης, συμπεριλαμβανομένων της ανάγκης καισαρικής τομής, της ανάγκης ινσουλινοθεραπείας, της επίπτωσης της υπερχολερυθριναιμίας, το βάρος και το Argpar score του νεογνού<sup>(147,148)</sup>.

## Κοινό κρυολόγημα

Το κοινό κρυολόγημα αποτελεί την συχνότερη ιογενή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού. Περισσότεροι από 20 ιοί μπορούν να προκαλέσουν το κοινό κρυολόγημα όπως είναι οι ρινοϊοί, οι κορωναιϊοί, οι αδενοϊοί, ο ιός του αναπνευστικού συγκυτίου, και ο ιός της παραινφλουένζας. Ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες αναπτύσσονται κοινό κρυολόγημα 2-4 φορές οι ενήλικες, και 6-8 φορές τα παιδιά. Ως εκ τούτου η νοσηρότητα και η επακόλουθη οικονομική ζημία που προκύπτει από την απουσία από την εργασία, είναι σημαντική. Επιπροσθέτως το 60% των ασθενών με κοινό κρυολόγημα λαμβάνουν άσκοπα αντιβιοτική αγωγή, κάτι που οδηγεί σε αύξηση του κόστους των υπηρεσιών υγείας, σε ανάπτυξη αντοχής και σε ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>(159)</sup>.

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης ψευδαργύρου σε μορφή παστίλιων ή σιροπιού επί του κοινού κρυολογήματος αποτέλεσε αντικείμενο πολλών κλινικών μελετών με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σήμερα θεωρείται ως μια από τις καλύτερα κλινικά επιβεβαιωμένες δράσεις του ψευδαργύρου. Πιο συγκεκριμένα η λήψη παστίλιων ψευδαργύρου εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, με συχνότητα μια παστίλια ανά 2-3 ώρες κατά την διάρκεια της ημέρας και συνολι-

κή ημερήσια δόση στοιχειακού ψευδαργύρου >75 mg, μειώνει σημαντικά την βαρύτητα και την διάρκεια του κοινού κρυολογήματος<sup>(158)</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές στις οποίες η αποτελεσματικότητα του ψευδαργύρου στο κοινό κρυολόγημα δεν αποδίδεται στην συνολική ποσότητα στοιχειακού ψευδαργύρου που λαμβάνεται, αλλά στην ποσότητα ιόντων ψευδαργύρου (iZn) που αποδίδουν οι παστίλιες επί της στοματικής κοιλότητας<sup>(159)</sup>. Τα ιόντα ψευδαργύρου ασκούν αντιική δράση (μέσω αύξησης της IFN-γ και μέσω αναστολής του ενδοκυττάρου πολλαπλασιασμού του ιού), και αντιφλεγμονώδη δράση (αναστολή της απελευθέρωσης της ισταμίνης και των λευκοτριενών από τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα, αναστολή της έκφρασης του ICAM-1). Ως εκ τούτου τα αντικρουόμενα αποτελέσματα που προκύπτουν από την βιβλιογραφία, πιθανόν να αποδίδονται στην διαφορετική ποσότητα ιόντων ψευδαργύρου που αποδίδουν τα σκευάσματα ψευδαργύρου που χρησιμοποιήθηκαν.

*Σημαντική σημείωση: αν και υπάρχουν ορισμένες αναφορές ότι η χρήση ρινικού εκνεφώματος ή άμεσης εφαρμογής γέλης ψευδαργύρου επί της ρινικής κοιλότητας, μειώνει την διάρκεια του κοινού κρυολογήματος<sup>(160,161)</sup>, συνιστάται να αποφεύγεται, καθώς έχουν περιγραφεί περιπτώσεις μη αναστρέψιμης zinc related -ανοσμίας<sup>(162)</sup>.*

## Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (Age-related macular degeneration -AMD)

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς αποτελεί την κύρια αιτία απώλειας όρασης στον ανεπτυγμένο κόσμο. Η παθοφυσιολογία της νόσου ενέχει το οξειδωτικό στρες και ως εκ τούτου τα αντιοξειδωτικά (συμπεριλαμβανομένου του ψευδαργύρου), αποτέλεσαν αντικείμενο μελέτης τόσο στην πρόληψη, όσο και στην θεραπεία της. Η μελέτη Age-Related Eye Disease Study (AREDS), μια μεγάλη, διπλή τυφλή τυχαίοποιημένη, placebo controlled κλινική μελέτη, αξιολόγησε την επίδραση των υψηλών δόσεων συγκεκριμένων αντιοξειδωτικών (500 mg βιταμίνης C, 400 IU βιταμίνης E, 15 mg βήτα-καροτίνης, 80 mg ψευδαργύρου και 2 mg χαλκού) στην εξέλιξη της AMD σε 3.597 πάσχοντες με AMD ποικίλης βαρύτητας<sup>(163)</sup>. Μετά από μια μέση περίοδο παρακολούθησης 6,3 ετών, πάσχοντες με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης προχωρημένης AMD που έλαβαν τα αντιοξειδωτικά συμπληρώματα, εμφάνισαν μείωση του κινδύνου κατά 28%, εν συγκρίσει με τους συμμετέχοντες που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από την follow up μελέτη AREDS 2 στην οποία αφαιρέθηκε το β-καροτένιο και μειώθηκε η δόση του ψευδαργύρου στα 25 mg<sup>(164)</sup>.

## Νόσος Alzheimer

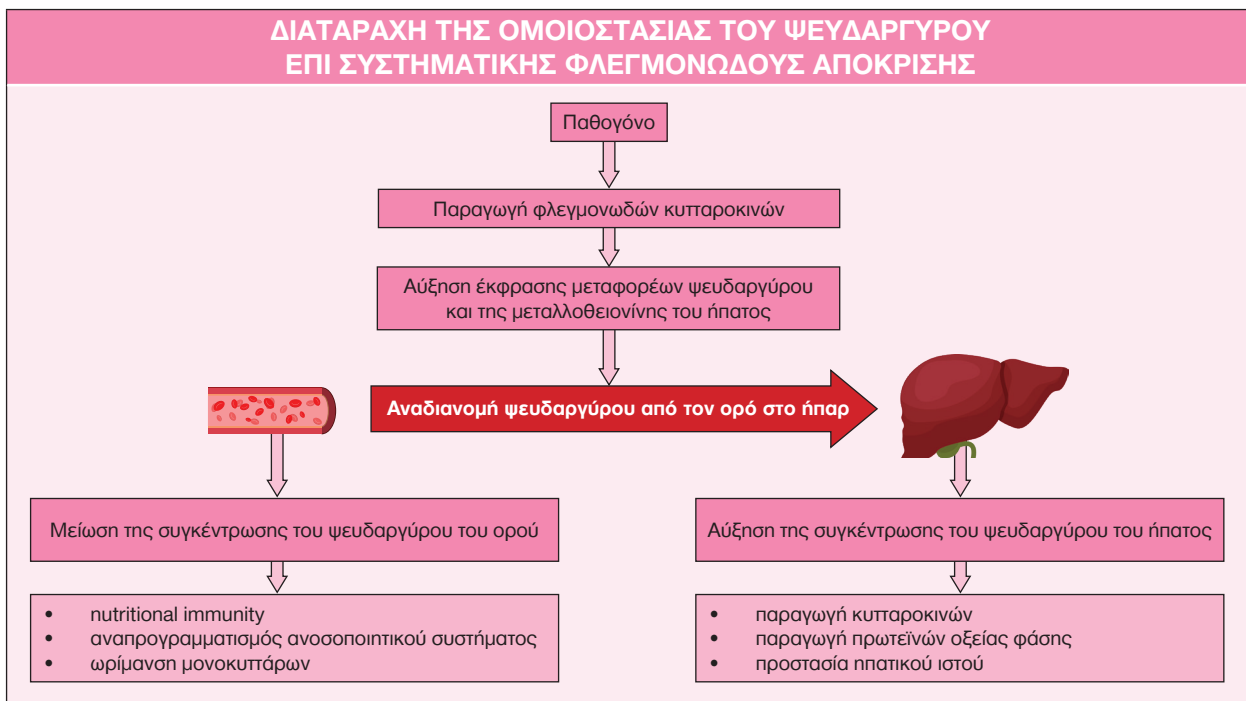
Η διαταραχή της ομοιοστασίας του ψευδαργύρου και του χαλκού έχει περιγραφεί σε αρκετές περιπτώσεις ασθενών με νόσο Alzheimer. Πιο συγκεκριμένα σε αυτούς τους ασθενείς έχουν ανευρεθεί αυξημένα επίπεδα χαλκού και μειωμένα ψευδαργύρου <sup>(165-167)</sup>, πιθανολογώντας μια αιτιώδη σχέση με την νόσο μέσω οξειδωτικού στρες. Βασίζόμενοι στον ρόλο που διαδραματίζει ο ψευδάργυρος ως από του στόματος κηλικός παράγοντας του χαλκού στην νόσο του Wilson, προτάθηκε ότι η συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου μπορεί να βελτιώσει την ομοιοστασία των μετάλλων αυτών και να συμβάλει στην μείωση της εξέλιξης της νόσου. Σε μια μικρή τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε 60 ασθενείς με ήπια έως μέτρια νόσο του Alzheimer, η ημερήσια χορήγηση 150 mg βραδείας αποδέσμευσης οξικού ψευδαργύρου, διόρθωσε την ανεπάρκεια ψευδαργύρου, μείωσε τον ελεύθερο χαλκό του ορού και βελτίωσε τα scores στις κλίμακες εκτίμησης της νοητικής κατάστασης ADAS-Cog και MMSE <sup>(168)</sup>. Οι πιθανολογούμενοι μηχανισμοί με τους οποίους η βελτίωση της ομοιοστασίας του χαλκού και του ψευδαργύρου βελτιώνουν την παθοφυσιολογία της νόσου περιλαμβάνουν την άμεση προστατευτική επίδραση του ψευδαργύρου επί των νευρώνων, την μείωση της τοξικής επίδρασης του χαλκού ή συνδυασμό των 2 μηχανισμών <sup>(168)</sup>. Σε κάθε περίπτωση απαιτείται η διενέργεια περισσότερων μελετών για τον

καθορισμό του ρόλου του ψευδαργύρου στην σταθεροποίηση των γνωστικών ελλειμμάτων σε ηλικιωμένους ασθενείς με νόσο του Alzheimer.

## Σήψη/νεογνική σήψη

Η σήψη συνοδεύεται από διαταραχές της ομοιοστασίας του ψευδαργύρου, οι οποίες περιλαμβάνουν τη μείωση της συγκέντρωσης ψευδαργύρου στον ορό και την αύξηση της συγκέντρωσης ψευδαργύρου στο ήπαρ <sup>(169)</sup>. Η αλλαγή στην κατανομή του ψευδαργύρου προκαλείται λόγω αύξησης της έκφρασης των μεταφορέων ψευδαργύρου (κυρίως του ZIP14) και της μεταλλοθειονίνης του ήπατος και αποτελεί μέρος του αμυντικού μηχανισμού του οργανισμού, καθώς αφενός μεν περιορίζεται η διαθεσιμότητα του ψευδαργύρου στα παθογόνα (nutritional immunity), αφετέρου ο ψευδάργυρος που αθροίζεται στο ήπαρ χρησιμοποιείται για την παραγωγή κυτταροκινών και πρωτεϊνών οξείας φάσης (**Εικόνα 21.4**).

Ο ίδιος μηχανισμός έχει περιγραφεί και για άλλα μέταλλα, όπως ο σίδηρος και το μαγγάνιο <sup>(170)</sup>. Ωστόσο, η χαμηλή συγκέντρωση ψευδαργύρου του ορού σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με υψηλό κίνδυνο πολυοργανικής ανεπάρκειας έχει συσχετιστεί με υποτροπιάζοντα επεισόδια σήψης και πτωχότερη πρόγνωση <sup>(171,172)</sup> κάτι που εγείρει αμφιβολίες σχετικά με την πιθανή προστατευ-



**Εικόνα 21.4:** Διαταραχή της ομοιοστασίας του Ψευδαργύρου επί συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης. Η συστηματική φλεγμονή προκαλεί τη μείωση της συγκέντρωσης ψευδαργύρου στον ορό και την αύξηση της συγκέντρωσης ψευδαργύρου στο ήπαρ. Η αλλαγή στην κατανομή του ψευδαργύρου προκαλείται λόγω αύξησης της έκφρασης των μεταφορέων ψευδαργύρου (κυρίως του ZIP14) και της μεταλλοθειονίνης του ήπατος. Στόχος της αλλαγής αυτής είναι ο περιορισμός της διαθεσιμότητας του ψευδαργύρου για τα παθογόνα (nutritional immunity) και η χρήση του ψευδαργύρου που αθροίζεται στο ήπαρ για την παραγωγή κυτταροκινών και πρωτεϊνών οξείας φάσης.

τική δράση της προφυλακτικής χορήγησης ψευδαργύρου σε πάσχοντες από σήψη.

Σε μελέτες σε ζώα η χορήγηση ψευδαργύρου σε σήψη είχε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η προφυλακτική χορήγηση ψευδαργύρου, προ της έναρξης της σήψης συνοδεύτηκε από βελτίωση της επιβίωσης, μείωση των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας<sup>(176-179)</sup>, ενώ αντιθέτως η χορήγηση του στην οξεία φάση συνοδεύτηκε από χειρότερη πρόγνωση<sup>(180)</sup>, κάτι που πιθανόν οφείλεται στον προστατευτικό ρόλο που διαδραματίζει η μείωση των επιπέδων ψευδαργύρου του ορού σε πάσχοντες από σήψη.

Ο ρόλος της συμπληρωματικής χορήγησης ψευδαργύρου στη σήψη στον άνθρωπο, έχει μελετηθεί αποκλειστικά σε νεογνά. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση του 2018, τεσσάρων κλινικών μελετών, που αφορούσαν στην επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης ψευδαργύρου σε νεογέννητα με σήψη<sup>(169)</sup>, η χορήγηση ψευδαργύρου μετά την έναρξη της σήψης είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της βαρύτητας της φλεγμονώδους απόκρισης<sup>(173)</sup> και την καλύτερη νευρολογική ανάπτυξη των νεογνών<sup>(174, 175)</sup>. Το δοσολογικό σχήμα χορήγησης ήταν 3 mg θειικού ψευδαργύρου ανά kg ΣΒ, 2 φορές ημερησίως για 10 μέρες στις τρεις μελέτες και 1 mg θειικού ψευδαργύρου ανά kg ΣΒ, 1 φορά ημερησίως έως το πέρας της νοσηλείας στην τέταρτη μελέτη.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι η διόρθωση της ανεπάρκειας ψευδαργύρου προ της σήψης είναι ευεργετική, αλλά δύσκολο να γίνει, καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις η σήψη δεν μπορεί να προβλεφθεί<sup>(169)</sup>. Η συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου κατά τη σήψη μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να αποδειχθεί ωφέλιμη. Αυτή αφορά προϋπάρχουσα ανεπάρκεια ψευδαργύρου, η οποία προκαλεί αδυναμία του οργανισμού να συσσωρεύσει επαρκείς ποσότητες στο ήπαρ, ώστε να ασκήσει τις προαναφερθείσες προστατευτικές επιδράσεις του ψευδαργύρου. Πρέπει ωστόσο να λαμβάνεται υπόψη ότι επί σήψης μειώνεται η αλβουμίνη του ορού κάτι που συνεπάγεται μείωση της ικανότητας δέσμευσης του ψευδαργύρου του ορού, και αύξησης του ποσοστού του ελεύθερου ψευδαργύρου. Ως εκ τούτου η χορήγηση του ψευδαργύρου πρέπει να γίνεται με εξαιρετική προσοχή ώστε να αποφεύγονται αρνητικές επιπτώσεις, όπως η εξουδετέρωση της nutritional immunity ή η επιδείνωση της φλεγμονώδους απόκρισης που μπορεί να προκληθούν, απόρροια της μείωσης της ικανότητα δέσμευσης του ψευδαργύρου του ορού<sup>(169)</sup>.

## Δερματικές παθήσεις

Η χρήση του ψευδαργύρου στην θεραπευτική των δερματικών παθήσεων έχει μεγάλη ιστορία καθώς χρονο-

λογείται από τα μέσα της δεκαετίας του 60 και αφορά τόσο σε συστηματική από του στόματος χορήγηση, όσο και ως τοπική θεραπεία.

Ο ψευδάργυρος συμμετέχει στην ρύθμιση της λειτουργίας πολλών φυσιολογικών μηχανισμών που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία των δερματοπαθειών. Πιο συγκεκριμένα:

1. Συμμετέχει στην ρύθμιση της κερατινοποίησης, συμβάλλοντας στην ακεραιότητα του δέρματος και των βλεννογόνων και στην επούλωση.
2. Διαθέτει ισχυρή ανοσοτροποποιητική δράση, τόσο σε συστηματικό επίπεδο, όσο και σε επίπεδο κερατινοκυττάρων (αναστολή παραγωγής ιντεγκρινών και φλεγμονωδών μεσολαβητών από τα κερατινοκύτταρα).
3. Διαθέτει σημαντική σημηματορρυθμιστική δράση.
4. Διαθέτει άμεση και έμμεση αντιμικροβιακή δράση.
5. Διαθέτει ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες.

Στον **πίνακα 21.6** αναγράφεται η θέση του ψευδαργύρου στην θεραπευτική των δερματικών παθήσεων (ονομασία πάθησης, χρησιμοποιηθέν άλας, δοσολογικό σχήμα και κλινική αποτελεσματικότητα).

## Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Οι πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική αναιμία εμφανίζουν πολύ συχνά ανεπάρκεια ψευδαργύρου (44% στα παιδιά, 60-70% στους ενήλικες)<sup>(67,69)</sup>, λόγω τόσο της μειωμένης διατροφικής πρόσληψης, όσο και αυξημένων απαιτήσεων<sup>(68)</sup>. Η συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου σε πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική αναιμία έχει συσχετιστεί<sup>(68,197)</sup>:

- Στα παιδιά με βελτίωση της ανάπτυξης.
- Στους ενήλικες με:
  1. μείωση του οξειδωτικού στρες,
  2. μείωση της παραγωγής προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α και IL-1),
  3. βελτίωση δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας (μείωση VCAM-1),
  4. μείωση της συχνότητας λοιμώξεων,
  5. και μείωση των εισαγωγών σε νοσοκομείο.

## Ενίσχυση ανδρικής γονιμότητας

Ο ψευδάργυρος διαδραματίζει ένα πολυεπίπεδο ρόλο στην ανάπτυξη και φυσιολογική λειτουργία του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος και για τον λόγο αυτό



**ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ  
ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ**

Νόσος	Άλας Ψευδαργύρου	Δοσολογικό σχήμα*	Κλινικό όφελος
Μυρμηγκιές	Θειικός ψευδάργυρος	10 mg/kg ΣΒ για 2 μήνες	Αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία των υποτροπιαζόντων μυρμηγκιών <sup>(181)</sup> - Πλήρης υποστροφή των βλαβών στο 81% των ασθενών μετά από 2 μήνες θεραπείας.
		10 mg/kg ΣΒ για 2 μήνες	Αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία των κοινών μυρμηγκιών <sup>(182)</sup> - Πλήρης υποστροφή των βλαβών στο 50% των ασθενών μετά από 2 μήνες θεραπείας.
		10 mg/kg ΣΒ για 3 μήνες	Μία αναφορά πλήρους υποστροφής των υποτροπιαζόντων μυρμηγκιών σε πάσχοντα από μυρμηγκιώδη επιδερμοδυσπλασία (Epidermodysplasia verruciformis) <sup>(183)</sup> .
Δερματική Λείσμανίαση	Θειικός ψευδάργυρος	2.5/5/10 mg/kg ΣΒ για 45 μέρες	Αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία της δερματικής λείσμανίας <sup>(184)</sup> . Αναλόγως με την χρησιμοποιούμενη δόση των 2,5, 5 και 10 mg ψευδαργύρου/kg ΣΒ, το ποσοστό της επιτυχούς θεραπείας ανήλθε σε 83,9%, 93,1%, και 96,9% αντίστοιχα.
Λέπρα	Θειικός ψευδάργυρος	220 mg καθημερινά για 1,5 έτος	<p><b>Λεπρωματώδης Λέπρα</b></p> <p>Η συγχορήγηση με δαψόνη σε ασθενείς με λεπρωματώδη λέπρα οδήγησε σε ταχύτερη κλινική ανταπόκριση, ταχύτερη επανέκφυση φρυδιών, ταχύτερη μείωση του βακτηριακού δείκτη (bacterial index BI) του ασθενούς και του κοκκιώματος, αυξημένη παρουσία λεμφοκυττάρων και αύξηση της νεοαγγείωσης στο κοκκίωμα <sup>(185)</sup>.</p> <p><b>Οζώδες ερύθημα λέπρας</b></p> <p>Μείωση διάρκειας και βαρύτητας οζώδους ερυθήματος της λέπρας και μείωση της απαιτούμενης ποσότητας των κορτικοειδών <sup>(186)</sup>.</p>
Κοινή Ακμή	Θειικός ψευδάργυρος Γλυκονικός ψευδάργυρος	Έχουν χρησιμοποιηθεί ποικίλα δοσολογικά σχήματα.  Η συνηθέστερη δόση ήταν 30-50mg στοιχειακού ψευδαργύρου, 1-3 φορές ημερησίως.	<p>Τόσο ο θειικός ψευδάργυρος όσο και ο γλυκονικός ψευδάργυρος αποτελούν χρήσιμες συμπληρωματικές θεραπευτικές επιλογές στην ακμή <sup>(187-190)</sup> όντας το ίδιο ή σχεδόν το ίδιο αποτελεσματικές με την από του στόματος χορήγηση τετρακυκλινών.</p> <p>Ο θειικός ψευδάργυρος φαίνεται ότι είναι πιο αποτελεσματικός στην σοβαρή ακμή.</p>
Ροδόχρους Ακμή	Θειικός ψευδάργυρος	100 mg, 3 φορές ημερησίως για 3 μήνες	Στατιστικά σημαντική μείωση της βαρύτητας της νόσου μετά από 3 μήνες <sup>(191)</sup> .
Διαπυπτική Ιδρωταδενίτιδα	Γλυκονικός ψευδάργυρος	90 mg στοιχειακού ψευδαργύρου ημερησίως	Στατιστικά σημαντική μείωση της βαρύτητας της νόσου <sup>(192)</sup> .

<b>Νόσος Behcet</b>	<b>Θειικός ψευδάργυρος</b>	100 mg, 3 φορές ημερησίως για 3 μήνες	Χρήσιμη θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση της νόσου <sup>(193)</sup> και στην μείωση της βαρύτητας και των υποτροπών της αφθώδους στοματίτιδας <sup>(194)</sup> .
<b>Γυρεοειδής αλωπεκία</b>	<b>Θειικός ψευδάργυρος</b>	5 mg/kg ΣΒ, διαιρεμένη σε 3 ημερήσιες δόσεις, για 6 μήνες	Ορατό κλινικό αποτέλεσμα στο 65% των ασθενών <sup>(195)</sup> .
<b>Λεύκη</b>	<b>Θειικός ψευδάργυρος</b>	220 mg, 2 φορές ημερησίως για 4 μήνες (δοσολογικό σχήμα εφήβων και ενηλίκων)  10 mg/kg (δοσολογικό σχήμα παιδιών)	Μέτρια κλινική αποτελεσματικότητα ως συνοδός θεραπεία της τοπικής εφαρμογής κορτικοστεροειδών <sup>(196)</sup> .

\*Στην βιβλιογραφία επικρατεί σύγχυση με τις χρησιμοποιούμενες δόσεις ψευδαργύρου καθώς σε άλλες μελέτες αναγράφεται η συνολική ποσότητα του άλατος ψευδαργύρου και σε άλλες η ποσότητα του στοιχειακού ψευδαργύρου που χρησιμοποιήθηκε. Η αναγραφή των χρησιμοποιούμενων δόσεων στον συγκεκριμένο πίνακα μεταφέρθηκε αυτούσια από τις βιβλιογραφικές αναφορές. Όπου περιγράφονται δόσεις στοιχειακού ψευδαργύρου αυτό αναγράφεται ευκρινώς.

Για την μετατροπή της δόσης των αλάτων θειικού ψευδαργύρου σε στοιχειακό ψευδάργυρο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο τύπος:

**Στοιχειακός ψευδάργυρος = 0,22 x συνολική ποσότητα αλάτων θειικού ψευδαργύρου.**

**Πίνακας 21.6: Ψευδάργυρος στη θεραπευτική των δερματικών παθήσεων.**

συχνά συστήνεται σε υπογόνιμους άνδρες. Μεταξύ άλλων συμμετέχει στα αρχικά στάδια της ανάπτυξης των γεννητικών κυττάρων και της σπερματογένεσης, στην ανάπτυξη και ωρίμανση των σπερματοζωαρίων, στην εκσπερμάτιση, την υγροποίηση, την έκκριση των προσασωμάτων, την ενεργοποίηση των σπερματοζωαρίων και την γονιμοποίηση του ωαρίου.

### Ψευδάργυρος και όρχεις

Ο ψευδάργυρος ανευρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στους όρχεις. Μάλιστα, η συγκέντρωση του ψευδαργύρου ανά γραμμάριο ξηρού βάρους στους όρχεις, είναι παρόμοια αυτής στο ήπαρ και στους νεφρούς. Η πλειονότητα του ψευδαργύρου στους όρχεις, εντοπίζεται στα γεννητικά κύτταρα και η συγκέντρωση του αυξάνεται περαιτέρω κατά τη διάρκεια της σπερματογένεσης <sup>(198)</sup>. Για τον λόγο αυτό η ανεπάρκεια ψευδαργύρου συνοδεύεται από διαταραχή στη σπερματογένεση και υπογονιμότητα <sup>(199)</sup>. Εκτός της συμμετοχής του στη φυσιολογική σπερματογένεση, ο ψευδάργυρος ασκεί και άμεση προστατευτική δράση στους όρχεις έναντι βλαπτικών παραγόντων όπως τα βαρέα μέταλλα, το φθόριο και η θερμότητα <sup>(200)</sup>.

### Ψευδάργυρος και τεστοστερόνη

Ο ψευδάργυρος παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση και έκκριση της τεστοστερόνης από τα κύτταρα Leydig <sup>(201)</sup> και στη μετατροπή της τεστοστερόνης στη βιολογικά ενεργό μορφή της, την 5α-διυδροτεστοστερόνη <sup>(201)</sup>. Η συμμετοχή του ψευδαργύρου στη μετατροπή της τεστο-

στερόνης σε 5α-διυδροτεστοστερόνη, γίνεται μέσω του ρόλου που διαδραματίζει στην φυσιολογική λειτουργία της 5α-αναγωγάσης <sup>(201)</sup>. Άνδρες που εμφανίζουν ανεπάρκεια ψευδαργύρου παρουσιάζουν διαταραχές στη φυσιολογική σύνθεση και λειτουργία της τεστοστερόνης <sup>(203)</sup>.

Εκτός της άμεσης συμμετοχής στη σύνθεση και ενεργοποίηση της τεστοστερόνης, ο ψευδάργυρος συμμετέχει και έμμεσα, μέσω της επίδρασης του στη φυσιολογική λειτουργία του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-γονάδων <sup>(204)</sup>. Η συμμετοχή του ψευδαργύρου στην φυσιολογική λειτουργία του άξονα επηρεάζει και την σύνθεση και άλλων ορμονών που εμπλέκονται στη φυσιολογική αναπαραγωγική λειτουργία, όπως είναι οι θυρεοειδικές ορμόνες.

### Ψευδάργυρος και προστατικός αδένας

Ο προστάτης περιέχει πολύ υψηλή ποσότητα ψευδαργύρου, μέρος της οποίας εκκρίνεται στο προστατικό υγρό. Η ποσότητα ψευδαργύρου που εκκρίνεται στο προστατικό υγρό αυξάνεται κατά την εκσπερμάτιση, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και την υγροποίηση του σπέρματος <sup>(205)</sup>.

Ο ψευδάργυρος στον προστάτη συμμετέχει καθοριστικά στη σύνθεση και απελευθέρωση των προστασωμάτων <sup>(206)</sup>. Τα προστασώματα αποτελούν μεμβρανοσυνδεδεμένα εκκριτικά κοκκία, τα οποία εκκρίνονται από

το επιθήλιο του σπερματικού πόρου εντός του σπερματικού αυλού, κατά την εκσπερμάτιση. Εμπλέκονται στην προστασία των σπερματοζωαρίων εναντίον της ανοσολογικής απόκρισης, που λαμβάνει χώρα κατά την είσοδο των σπερματοζωαρίων στο γυναικείο γεννητικό σύστημα. Η προστατευτική δράση τους συνιστάται στην παρεμπόδιση της φαγοκυττάρωσης των σπερματοζωαρίων από τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα.

Τέλος ο προστατικός ψευδάργυρος μέσω των βακτηριοστατικών του ιδιοτήτων ασκεί προστατευτική δράση έναντι παθογόνων που εμπλέκονται στην πρόκληση χρόνιας προστατίτιδας (*Trichomonas vaginalis*) <sup>(203)</sup>.

### Ρόλος του Ψευδαργύρου στα ποιοτικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά του σπέρματος

Ο ψευδάργυρος αποτελεί ίσως το σημαντικότερο μικροθρεπτικό συστατικό για την διασφάλιση των ποιοτικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών του σπέρματος. Εμπλέκεται σε πολλαπλούς μηχανισμούς που μετέχουν στη φυσιολογική σπερματογένεση και στην διατήρηση των φυσιολογικών ποιοτικών και λειτουργικών παραμέτρων των σπερματοζωαρίων και του σπερματικού πλάσματος.

**Ψευδάργυρος και σπερματογένεση:** Πέραν του ρόλου του στη φυσιολογική οργανογένεση των όρχεων, ο ψευδάργυρος συμμετέχει καθοριστικά σε όλα τα στάδια της σπερματογένεσης **(Εικόνα 21.5):**

- Στην έναρξη της σπερματογένεσης, ο ψευδάργυρος απαιτείται για τη φυσιολογική λειτουργία της ριβονουκλεάσης. Η ριβονουκλεάση είναι απαραίτητη για την αρχική μετατροπή των σπερματογόνιων σε σπερματοκύτταρα και την εν συνεχεία μειωτική διαίρεση των σπερματοκυττάρων σε σπερματίδες <sup>(204)</sup>.
- Κατά τη διάρκεια της σπερματογένεσης, οι σπερματίδες σταδιακά χάνουν το κυτταρόπλασμά τους και μετατρέπονται σε ώριμα σπερματοζωάρια, με μια εκτεταμένη διεργασία διαφοροποίησης, γνωστή ως σπερμιόγνεση. Αυτή η φυσική διαδικασία ωρίμανσης συμβαίνει σε σπερματοφόρο σωληνάριο. Ο ψευδάργυρος απαιτείται για την φυσιολογική εξέλιξη της σπερμιόγνεσης, διασφαλίζοντας την επιθηλιακή ακεραιότητα του σπερματοφόρου σωληναρίου <sup>(204)</sup>.
- Στο τέλος της σπερματογένεσης, τα οριστικά διαφοροποιημένα σπερματοζωάρια απελευθερώνονται στον αυλό των σπερματικών σωληναρίων, υπό την επίδραση της τεστοστερόνης, για να καταλήξουν, στις επιδιδυμίδες. Σε αυτό το στάδιο ο ψευδάργυρος συμμετέχει τόσο στην απελευθέρωση των σπερματοζωαρίων (μέσω της συμβολής του

στην φυσιολογική σύνθεση και ενεργοποίηση της τεστοστερόνης) <sup>(204)</sup>, όσο και στην μετακίνηση τους στην επιδιδυμίδα (μέσω του ρόλου που διαδραματίζει στη φυσιολογική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων) <sup>(207)</sup>.

**Ψευδάργυρος και ώριμα σπερματοζωάρια:** Τα ώριμα σπερματοζωάρια παρουσιάζουν πολύ υψηλή συγκέντρωση ψευδαργύρου στην ουρά τους, η οποία διασφαλίζει την φυσιολογική κινητικότητά τους <sup>(207)</sup>.

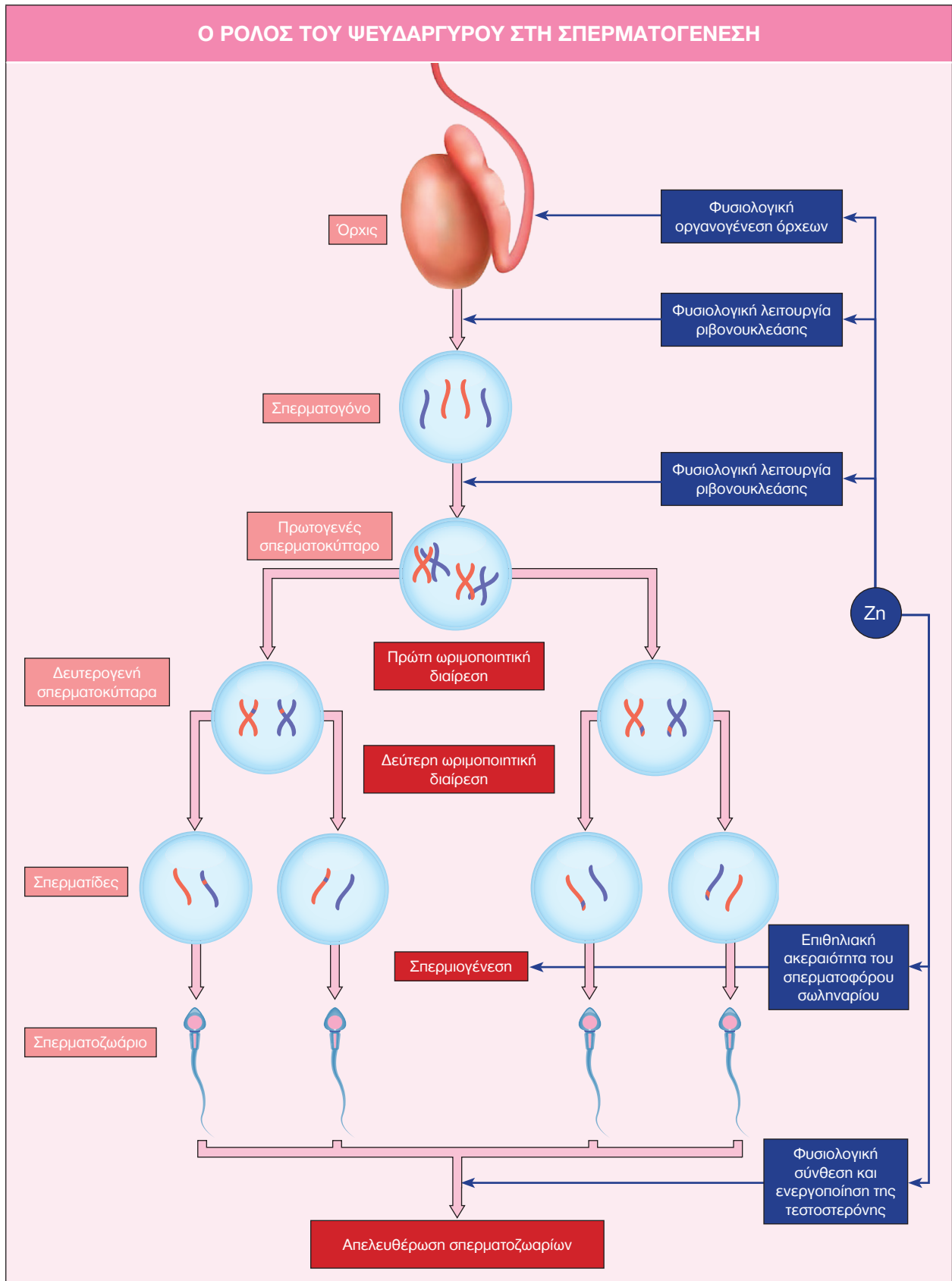
**Ψευδάργυρος και σπερματικό πλάσμα:** Οι βέλτιστες συγκεντρώσεις ψευδαργύρου στο σπερματικό πλάσμα συνοδεύονται με αύξηση της όγκου του σπέρματος κατά την εκσπερμάτιση <sup>(208)</sup>, αυξημένη κινητικότητα και βιωσιμότητα των σπερματοζωαρίων <sup>(209)</sup> και αυξημένες αντιοξειδωτικές παραμέτρους <sup>(210)</sup>.

Η βελτίωση των χαρακτηριστικών του σπερματικού πλάσματος είναι πρωτίστης σημασίας για τη φυσιολογική γονιμότητα και προκύπτει σαν απόρροια πολλαπλών μηχανισμών:

- Ο ψευδάργυρος συμμετέχει στον φυσιολογικό μεταβολισμό των λιπιδίων στο μεσαίο τμήμα του σπερματοζωαρίου, παρέχοντας την απαραίτητη ενέργεια που εξασφαλίζει τη φυσιολογική κινητικότητα <sup>(204)</sup>.
- Ο ψευδάργυρος επηρεάζει την κατανάλωση οξυγόνου από τα σπερματοζωάρια στο σπερματικό πλάσμα και την προσκόλληση ή την αποκόλληση της ουράς με την κεφαλή του σπερματοζωαρίου και τη συμπίκνωση/αποσυμπίκνωση της πυρηνικής χρωματίνης <sup>(204)</sup>.
- Ο ψευδάργυρος αποτελεί ισχυρό αντιοξειδωτικό, εξουδετερώνοντας τις ρίζες υπεροξειδίου που παράγονται από μη φυσιολογικά σπερματοζωάρια και/ή λευκοκύτταρα που ανευρίσκονται στο σπερματικό πλάσμα <sup>(204)</sup>.

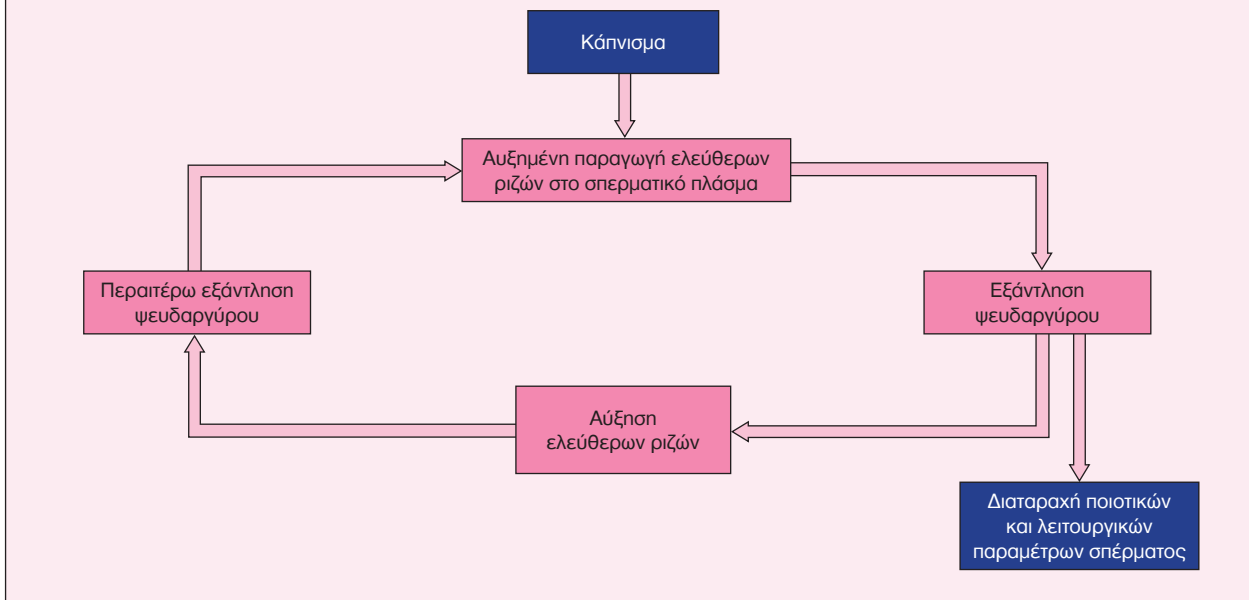
### Ψευδάργυρος και ανδρική γονιμότητα

Ο ρόλος του ψευδαργύρου στην ανάπτυξη και φυσιολογική λειτουργία του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος, οδήγησε στο να συσπίνεται συχνά και σχεδόν καθολικά η λήψη ψευδαργύρου από υπογόνιμους άνδρες. Ωστόσο αυτοί που φαίνεται να ωφελούνται περισσότερο από αυτή την πρακτική είναι οι καπνιστές και οι υπογόνιμοι άνδρες με αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες <sup>(204)</sup>. Αυτό συμβαίνει γιατί αυτές οι 2 κατηγορίες ανδρών συχνά εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου στο σπερματικό πλάσμα και η χαμηλή συγκέντρωση σχετίζεται με παθολογικές, ποιοτικές και λειτουργικές παραμέτρους του σπέρματος <sup>(204)</sup>. Ο μηχανισμός με τον οποίο το κάπνισμα μειώνει τα επίπεδα ψευδαργύρου



Εικόνα 21.5: Ο ρόλος του Ψευδαργύρου στην σπερματογένεση.

### ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ ΤΟΥ ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ



Εικόνα 21.6: Παθοφυσιολογική συσχέτιση καπνίσματος και μείωση του Ψευδαργύρου του σπερματικού πλάσματος.

στο σπερματικό πλάσμα, περιλαμβάνει την αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών, η οποία με την σειρά της οδηγεί σε εξάντληση του ψευδαργύρου. Η εξάντληση του ψευδαργύρου προκαλεί διαταραχή των ποιοτικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών του σπέρματος με ταυτόχρονη αύξηση του οξειδωτικού δυναμικού στο σπερματικό πλάσμα. Η αύξηση του οξειδωτικού δυναμικού προκαλεί περαιτέρω μείωση του ψευδαργύρου, δημιουργώντας ένα φαύλο παθοφυσιολογικό κύκλο (Εικόνα 21.6).

## Ασφάλεια λήψης Ψευδαργύρου

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της από του στόματος χορήγησης ψευδαργύρου αφορούν σχεδόν αποκλειστικά το γαστρεντερικό και περιλαμβάνουν κυρίως ναυτία και έμετο. Η εμφάνιση των γαστρεντερικών διαταραχών εξαρτάται από την χορηγούμενη δόση και από το είδος του χορηγούμενου άλατος ψευδαργύρου. Εφάπαξ δόσεις από 225 έως 450 mg στοιχειακού ψευδαργύρου προκαλούν συνήθως έμετο. Ηπιότερη γαστρεντερική συμπτωματολογία έχει αναφερθεί σε δόσεις από 50 έως 150 mg στοιχειακού ψευδαργύρου. Ο οξικός και ο κιτρικός ψευδάργυρος προκαλούν σε μικρότερη συχνότητα γαστρεντερικές διαταραχές εν συγκρίσει με τον θειικό ψευδάργυρο.

Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις μη αναστρέψιμης zinc related-ανοσομίας μετά από χρήση ρινικού εκνεφώματος

και μετά από εφαρμογή γέλης ψευδαργύρου επί της ρινικής κοιλότητας<sup>(162)</sup>.

### Τοξικότητα

#### Οξεία τοξικότητα

Η οξεία τοξικότητα από λήψη ψευδαργύρου είναι ασυνήθης στους ανθρώπους. Οι Brown et al<sup>(211)</sup> περιέγραψαν το 1964 αρκετές περιπτώσεις οξείας τοξικότητας από ψευδάργυρο που προκλήθηκαν από την κατανάλωση τροφίμων και ποτών που ήταν αποθηκευμένα σε γαλβανισμένα δοχεία. Η συμπτωματολογία της οξείας τοξικότητας από ψευδάργυρο περιλαμβάνει ναυτία, έμετο, επιγαστραλγία, κοιλιακές κράμπες και διάρροια. Σε μια μελέτη περιγράφηκαν συμπτώματα και από το ΚΝΣ (ζάλη και λήθαργος)<sup>(212)</sup>.

Οξεία τοξικότητα μπορεί να προκληθεί και ως αποτέλεσμα εισπνοής οξειδίου ψευδαργύρου κατά τη συγκόλληση επιψευδαργυρωμένου χάλυβα. Η τοξικότητα από την εισπνοή οξειδίου ψευδαργύρου, ονομάζεται πυρετός από μεταλλοχυσία (metall fume fever) και εκδηλώνεται με συμπτωματολογία γριππώδους συνδρομής (πυρετός, φρίκια, ρίγος, ναυτία, κεφαλαλγία, μυαλγίες, αρθραλγίες, ανορεξία, δύσπνοια, βήχας και θωρακικό άλγος)<sup>(213)</sup>.

#### Υποξεία και χρόνια τοξικότητα

Η υποξεία και η χρόνια τοξικότητα από λήψη ψευδαργύρου είναι καλά τεκμηριωμένη από πληθώρα μελετών. Εμφανίζεται σε παρατεταμένη καθημερινή λήψη στοι-

χειακού ψευδαργύρου σε δόσεις που κυμαίνονται από 50 mg έως 300 mg και οφείλεται σε διαταραχές που προκύπτουν στον μεταβολισμό του χαλκού, απόρροια της μειωμένης απορρόφησης του λόγω ανταγωνισμού από τον ψευδάργυρο. Πιο συγκεκριμένα η συμπτωματολογία και τα εργαστηριακά ευρήματα της υποξείας/χρόνιας δηλητηρίασης από ψευδάργυρο προσομοιάζουν της ανεπάρκειας του χαλκού. Κλινικά εκδηλώνεται με αναιμία (σιδηροβλαστική), αποχρωματισμό δέρματος και μαλλιών, καθώς και επανειλημμένες λοιμώξεις που προκύπτουν σαν απόρροια της δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού. Εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν, αναιμία, λευκοπενία με ουδετεροπενία, μείωση της συγκέντρωσης του χαλκού του πλάσματος και μειωμένη δραστηριότητα των ενζύμων που περιέχουν χαλκό (σερουλοπλασμίνη και δισμουτάση υπεροξειδίου) <sup>(214)</sup>.

**\*\*\*Χρόνια τοξικότητα ψευδαργύρου από την χρήση στερεωτικών κρεμών οδοντοστοιχίας:** Ο ψευδάργυρος ανευρίσκεται σε ορισμένες στερεωτικές κρέμες οδοντοστοιχίας σε επίπεδα που κυμαίνονται από 17–34 mg / gr <sup>(223)</sup>. Ενώ η χρήση αυτών των προϊόντων σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης (0,5–1,5 gr ημερησίως) δεν προκαλεί ανησυχία, η χρόνια, υπερβολική χρήση μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια τοξικότητα από ψευδάργυρο και ανεπάρκεια χαλκού. Περιπτώσεις χρόνιας τοξικότητας από ψευδάργυρο έχουν περιγραφεί σε άτομα που χρησιμοποίησαν 2 ή περισσότερους τυποποιημένους σωλήνες οδοντοστοιχίας 68 γραμμαρίων την εβδομάδα <sup>(223,224)</sup>. Πολλές εταιρείες παραγωγής στερεωτικών κρεμών οδοντοστοιχίας έχουν προβεί πλέον σε αφαίρεση του ψευδαργύρου, στα πλαίσια αποφυγής του κινδύνου χρόνιας τοξικότητας.

## Αντενδείξεις

Η χορήγηση ψευδαργύρου αντενδείκνυται σε ανεπάρκεια χαλκού.

## Προφυλάξεις

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες προφυλάξεις που να αφορούν στην χορήγηση ψευδαργύρου. Σε άτομα με ιστορικό γαστρεντερικών διαταραχών ο ψευδάργυρος συνιστάται να λαμβάνεται με τροφή για την μείωση της πιθανότητας εμφάνισής τους.

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Ο ψευδάργυρος χορηγείται άφοβα κατά την διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης ψευδαργύρου στην κύηση και στην γαλουχία έχει καθοριστεί στην Ευρώπη (EFSA) στα 25 mg ημερησίως, ενώ το αντίστοιχο στις ΗΠΑ (FNB) στα 40 mg ημερησίως.

## Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

Τόσο στην Ευρώπη (EFSA), όσο και στις ΗΠΑ (FNB), ο καθορισμός του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης, έγινε λαμβάνοντας υπόψη τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλεί η παρατεταμένη λήψη υψηλών ποσοτήτων ψευδαργύρου στον μεταβολισμό του χαλκού.

Η EFSA <sup>(5)</sup> έλαβε ως NOAEL για τους ενήλικους το επίπεδο των 50 mg στοιχειακού και διαιρώντας το με το 2

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ		
Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως
EFSA (European Food Safety Authority)	1-3 έτη	7
	4-6 έτη	10
	7-10 έτη	13
	11-14 έτη	18
	15-17 έτη	22
	>18 ετών	25
	Κύηση	25
	Γαλουχία	25

Πίνακας 21.7: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Ψευδαργύρου σύμφωνα με την EFSA.

## ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ

Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως
FNB (Food and Nutrition Board)	0-6 μηνών	4
	7-12 μηνών	5
	1-3 ετών	7
	4-8 ετών	12
	9-13 ετών	23
	14-18 ετών	34
	>19 ετών	40
	Κύηση	40
	Γαλουχία	40

Πίνακας 21.8: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Ψευδαργύρου σύμφωνα με το FNB.

(παράγοντας αβεβαιότητας) προέκυψε ως UL το επίπεδο των 25 mg στοιχειακού ψευδαργύρου ημερησίως. Εν συνεχεία με τροποποίηση του επιπέδου αυτού βάσει του σωματικού βάρους, προκύπτουν οι αντίστοιχες τιμές στις λοιπές ηλικιακές ομάδες (Πίνακας 21.7).

Τα ημερήσια επίπεδα Ανώτατου Επιπέδου Ανεκτής Πρόσληψης ψευδαργύρου στις ΗΠΑ, όπως έχουν καθοριστεί από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB), είναι υψηλότερα των αντίστοιχων της EFSA. Επιπροσθέτως έχουν καθοριστεί και για ηλικίες 0-1 έτους <sup>(46)</sup> (Πίνακας 21.8).

## Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις του ψευδαργύρου με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον **πίνακα 21.9**.

### Ψευδάργυρος και Βιταμίνη Α

Ο ψευδάργυρος και η βιταμίνη Α, αλληλεπιδρούν σε πολλά επίπεδα, καθώς <sup>(219,220)</sup>:

- Ο ψευδάργυρος απαιτείται για την απελευθέρωση της ρετινόλης από τις αποθήκες του ήπατος.
- Η βιταμίνη Α κυκλοφορεί στο πλάσμα δεσμευμένη με μια πρωτεΐνη, που ονομάζεται RBP (retinol binding protein-ρετινοδεσμευτική πρωτεΐνη) και η οποία περιέχει ψευδάργυρο.
- Σε κυτταρικό επίπεδο ο ψευδάργυρος απαιτείται για την ενδοκυττάρια μετατροπή της ρετινόλης σε ρετινάλη.

Ως εκ τούτου επί ανεπάρκειας ψευδαργύρου διαταράσσεται

συνολικά ο μεταβολισμός της ρετινόλης καθώς <sup>(61)</sup>:

1. μειώνεται η σύνθεση της ρετινοδεσμευτικής πρωτεΐνης,
2. μειώνεται η απελευθέρωση της ρετινόλης από τις αποθήκες του ήπατος,
3. και μειώνεται η ενδοκυττάρια μετατροπή της ρετινόλης σε ρετινάλη.

Κλινικά αυτή η αλληλεπίδραση μεταξύ ψευδαργύρου και βιταμίνης Α, μεταφράζεται ως νυκταλωπία που εμφανίζεται σε ανεπάρκεια ψευδαργύρου.

### Ψευδάργυρος, Φολικό και Φυλλικό οξύ

Τα φολικά που ανευρίσκονται στην διατροφή είναι ανηγμένες πολυγλουταμινικές μορφές φολικών (παράγωγα του τετραϋδροφολικού (THF), όπως το 5-μεθυλο-THF (5-MTHF), 5-φορμυλο-THF και 5,10-μέθυλο-THF <sup>(221)</sup>. Όταν λαμβάνονται μέσω της διατροφής, τα φολικά υδρολύονται στη μονογλουταμινική μορφή στην ψηκτροειδή παρυφή των εντεροκυττάρων, με την δράση ενός ενζύμου αποσύζευξης και εν συνεχεία απορροφώνται με ενεργή μεταφορά, ενώ μεγαλύτερες ποσότητες απορροφώνται με παθητική διάχυση <sup>(222)</sup>. Το ένζυμο που μετατρέπει τις πολυγλουταμινικές μορφές φολικών σε μονογλουταμινικές μορφές ονομάζεται γ-γλουτάμυλο υδρολάση και είναι εξαρτώμενο από τον Ψευδάργυρο. Ως εκ τούτου η ανεπάρκεια ψευδαργύρου, μπορεί να επηρεάσει την δράση του με αποτέλεσμα την μείωση της απορρόφησης των φολικών.

Έχει προταθεί επίσης ότι η λήψη συμπληρώματος φυλλικού οξέος μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό του

ψευδαργύρου, ιδιαίτερος σε άτομα με οριακό status<sup>(46,225)</sup>. Ωστόσο η θεωρία αυτή, δεν επιβεβαιώθηκε πειραματικά. Πιο συγκεκριμένα η συμπληρωματική χορήγηση σχετικά υψηλών δόσεων φυλλικού (800 µg ημερη-

σίως) για 25 ημέρες σε μια ομάδα φοιτητών με οριακή διατροφική πρόσληψη ψευδαργύρου (3,5 mg ημερησίως) δεν προκάλεσε διαταραχές στην απορρόφηση και το status του ψευδαργύρου<sup>(226)</sup>.

<b>ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ</b>	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
<b>Διφωσφονικά</b>	Πιθανή μείωση της απορρόφησης των φαρμάκων και του ψευδαργύρου.
<b>Κινιλόνες</b>	
<b>Τετρακυκλίνες</b>	
<b>Πενικιλλαμίνη</b>	
<b>Διφεριπρόνη</b>	Δέσμευση ψευδαργύρου και αναστολή της απορρόφησης του.
<b>Θειαζιδικά διουρητικά</b>	Αύξηση της νεφρικής απέκκρισης ψευδαργύρου κατά 60%. Ασθενείς που κάνουν παρατεταμένη χρήση θειαζιδικών διουρητικών συνιστάται να ελέγχουν τα επίπεδα ψευδαργύρου <sup>(215)</sup> .
<b>Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα</b>	
<b>L-κυστεΐνη</b>	Αύξηση της απορρόφησης του ψευδαργύρου.
<b>L-μεθειονίνη</b>	
<b>L-ιστιδίνη</b>	
<b>N-ακετυλοκυστεΐνη</b>	
<b>Οξαλικό οξύ</b>	Μείωση της απορρόφησης του ψευδαργύρου.
<b>Τανίνες</b>	
<b>Φυτικό οξύ</b>	
<b>Εξαφωσφορική ινοσιτόλη</b>	
<b>Καφεΐνη</b>	Αναστολή της απορρόφησης του χαλκού σε παρατεταμένη πρόσληψη υψηλών ημερήσιων ποσοτήτων ψευδαργύρου (>50mg στοιχειακού ψευδαργύρου ημερησίως).
<b>Χαλκός</b>	
<b>Ασβέστιο</b>	Σε μια μελέτη περιγράφηκε αναστολή της απορρόφησης του ψευδαργύρου σε μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες που αύξησαν την συνολική ημερήσια πρόσληψη του ασβεστίου στα 1.360 mg <sup>(216)</sup> .
<b>Σίδηρος (ως συμπλήρωμα διατροφής ή ως συστατικό εμπλουτισμένων τροφίμων)</b>	Ημερήσια δόση 38-65 mg στοιχειακού σιδήρου ως συμπλήρωμα διατροφής ή ως συστατικό εμπλουτισμένων τροφίμων μπορεί να επηρεάσει ανασταλτικά την εντερική απορρόφηση του ψευδαργύρου <sup>(217, 218)</sup> .

Πίνακας 21.9: Αλληλεπιδράσεις Ψευδαργύρου.



## Βιβλιογραφία

1. Terrin G, BerniCanani R, Di Chiara M, et al. Zinc in early life: a key element in the fetus and preterm neonate. *Nutrients*. 2015;7(12):10427-10446.
2. Andreini C, Banci L, Bertini I, Rosato A. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *J ProteomeRes*. 2006;5(1):196-201.
3. Prasad, A.S., Recognition of zinc-deficiency syndrome. *Nutrition*, 2001. 17(1): p. 67- 9.
4. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for zinc. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), First published: 10 October 2014.
5. EFSA. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, February 2006.
6. WHO/FAO (World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations), 2004. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Report of a joint FAO/WHO expert consultation, Bangkok, Thailand, 21-30 September 1998. 341 pp.
7. Oberleas D, Muhrer ME, O'Dell BL (1966). Dietary metal complexing agents and zinc bioavailability in the rat. *J Nutr* 90: 56-62.
8. Spencer H, Kramer L, Norris C, Osis D (1984). Effect of calcium and phosphorus on zinc metabolism in man. *Am J Clin Nutr* 40: 1213-1218.
9. Wood R and Zheng J (1995). Calcium supplementation reduces intestinal zinc absorption and balance in humans. *FASEB J* 9: A1640.
10. Milne DB (1989). Effects of folic acid supplements on zinc-65 absorption and retention. *J Trace Elem Exp Med* 2: 297-304.
11. Milne DB, Lukaski HC, Johnson PE (1990). Oral folic acid supplements on zinc balance and metabolism in men fed diets adequate in zinc. *J Trace Elem Exp Med* 3: 319-326.
12. Milne DB, Davis CD, Nielsen FH (2001). Low dietary zinc alters indices of copper function and status in post-menopausal women. *Nutrition* 17: 701-708.
13. Kauwell GP, Bailey LB, Gregory JF, Bowling DW, Cousins RJ (1995). Zinc status is not adversely affected by folic acid supplementation and zinc intake does not impair folate utilization in human subjects. *J Nutr* 125: 66-72.
14. Mills C (1985). Dietary interactions involving trace elements. In: *Annual Review of Nutrition* (Olson R, Beutler E and Broquist H, Eds.), Annual Reviews Inc., Palo Alto, CA, vol 5, pp 173-193.
15. Hotz, C., et al., Assessment of the trace element status of individuals and populations: the example of zinc and copper. *J Nutr*, 2003. 133(5 Suppl 1): p. 1563S8S.
16. Krebs, N.E. and K.M. Hambidge, Zinc metabolism and homeostasis: the application of tracer techniques to human zinc physiology. *Biometals*, 2001. 14(3-4): p. 397-412.
17. Jackson MJ, Jones DA, Edwards RH, Swainbank IG and Coleman ML, 1984. Zinc homeostasis in man: studies using a new stable isotope-dilution technique. *British Journal of Nutrition*, 51, 199- 208.
18. Turnlund JR, King JC, Keyes WR, Gong B and Michel MC, 1984. A stable isotope study of zinc absorption in young men: effects of phytate and alpha-cellulose. *American Journal of Clinical Nutrition*, 40, 1071-1077.
19. Lowe NM, Shames DM, Woodhouse LR, Matel JS, Roehl R, Saccomani MP, Toffolo G, Cobelli C and King JC, 1997. A compartmental model of zinc metabolism in healthy women using oral and intravenous stable isotope tracers. *American Journal of Clinical Nutrition*, 65, 1810-1819.
20. Miller LV, Krebs NF and Hambidge KM, 2000. Development of a compartmental model of human zinc metabolism: identifiability and multiple studies analyses. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 279, R1671-1684.
21. King JC, Shames DM, Lowe NM, Woodhouse LR, Sutherland B, Abrams SA, Turnlund JR and Jackson MJ, 2001. Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma zinc kinetics in men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 74, 116-124.
22. Jacob RA, Sandstead HH, Munoz JM, Klevay LM and Milne DB, 1981. Whole body surface loss of trace metals in normal males. *American Journal of Clinical Nutrition*, 34, 1379-1383.
23. Johnson PE, Hunt CD, Milne DB and Mullen LK, 1993. Homeostatic control of zinc metabolism in men: zinc excretion and balance in men fed diets low in zinc. *American Journal of Clinical Nutrition*, 57, 557-565.
24. Milne DB, Canfield WK, Mahalko JR and Sandstead HH, 1983. Effect of dietary zinc on whole body surface loss of zinc: impact on estimation of zinc retention by balance method. *American Journal of Clinical Nutrition*, 38, 181-186.
25. Tran CD, Miller LV, Krebs NF, Lei S, Hambidge KM. Zinc absorption as a function of the dose of zinc sulfate in aqueous solution. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec; 80(6):1570-3.
26. Hambidge, M. and N.F. Krebs, Interrelationships of key variables of human zinc homeostasis: relevance to dietary zinc requirements. *AnnuRevNutr*, 2001. 21: p. 429-52.
27. King, J.C., et al., Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma zinc kinetics in men. *Am J ClinNutr*, 2001. 74(1): p. 116-24.
28. Lee, D.Y., et al., Homeostasis of zinc in marginal human zinc deficiency: role of absorption and endogenous excretion of zinc. *J LabClinMed*, 1993. 122(5): p. 549- 56.
29. Maret, W., Cellular zinc and redox states converge in the metallothionein/thionein pair. *J Nutr*, 2003. 133(5 Suppl 1): p. 1460S-2S.
30. Theocharis, S.E., A.P. Margeli, and A. Koutselinis, Metallothionein: a multifunctional protein from toxicity to cancer. *Int J Biol Markers*, 2003. 18(3): p. 162-9. 272.
31. Henkel, G. and B. Krebs, Metallothioneins: zinc, cadmium, mercury, and copper thiolates and selenolates mimicking protein active site features--structural aspects and biological implications. *Chem Rev*, 2004. 104(2): p. 801-24. 273.
32. Theocharis, S.E., et al., Metallothionein expression in human neoplasia. *Histopathology*, 2004. 45(2): p. 103-18.
33. Schroeder, J.J. and R.J. Cousins, Interleukin 6 regulates metallothionein gene expression and zinc metabolism in hepatocyte monolayer cultures. *ProcNatAcadSci U S A*, 1990. 87(8): p. 3137-41.
34. Andrews, G.K., Cellular zinc sensors: MTF-1 regulation of gene expression. *Biometals*, 2001. 14(3-4): p. 223-37.
35. Truong-Tran, A.Q., et al., The role of zinc in caspase activation and apoptotic cell death. *Biometals*, 2001. 14(3-4): p. 315-30.
36. Truong-Tran, A.Q., et al., Apoptosis in the normal and inflamed airway epithelium: 187 role of zinc in epithelial protection and procaspase-3 regulation. *BiochemPharmacol*, 2003. 66(8): p. 1459-68.
37. Eide, D.J., Multiple regulatory mechanisms maintain zinc homeostasis in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Nutr*, 2003. 133(5 Suppl 1): p. 1532S-5S.
38. King JC, Cousins RJ. Zinc. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:189-205.
39. Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev*. 1993;73(1):79-118.

40. King JC. Zinc: an essential but elusive nutrient. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(2):679S-684S.
41. Cornish-Bowden A. Current IUBMB recommendations on enzyme nomenclature and kinetics. *Perspectives in Science*. 2014;1(1-6):74-87.
42. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell*. 1995;83(6):835-839.
43. Atrian-Blasco E, Santoro A, Pountney DL, Meloni G, Hureau C, Faller P. Chemistry of mammalian metallothioneins and their interaction with amyloidogenic peptides and proteins. *Chem Soc Rev*. 2017;46(24):7683-7693.
44. Hershinkel M, Moran A, Grossman N, Sekler I. A zinc-sensing receptor triggers the release of intracellular Ca<sup>2+</sup> and regulates ion transport. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(20):11749-11754.
45. Gupta RK, Gangoliya SS, Singh NK. Reduction of phytic acid and enhancement of bioavailable micronutrients in food grains. *J Food Sci Technol*. 2015;52(2):676-684.
46. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc external link disclaimer. Washington, DC: National Academy Press, 2001.
47. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. FoodData Central external link disclaimer, 2019.
48. Rita Wegmüller et al. Zinc Absorption by Young Adults from Supplemental Zinc Citrate Is Comparable with That from Zinc Gluconate and Higher than from Zinc Oxide. *J Nutr*. 2014 Feb; 144(2): 132-136.
49. Schmitt S, Kury S, Giraud M, Dreno B, Kharrfi M, Bezieau S. An update on mutations of the SLC39A4 gene in acrodermatitis enteropathica. *Hum Mutat*. 2009 Jun. 30(6):926-33.
50. Kilic M, Taskesen M, Coskun T, Gürakan F, Tokatli A, Sivri HS, et al. A Zinc Sulphate-Resistant Acrodermatitis Enteropathica Patient with a Novel Mutation in SLC39A4 Gene. *JIMD Rep*. 2012. 2:25-8.
51. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan. 56(1):116-24.
52. Kiechl-Kohlendorfer U, Fink FM, Steichen-Gersdorf E. Transient symptomatic zinc deficiency in a breast-fed preterm infant. *Pediatr Dermatol*. 2007 Sep-Oct. 24(5):536-40.
53. Perez-Maldonado A, Kurban AK. Metabolic Diseases and Pregnancy. *Clinics in Dermatology*. Elsevier; 2006. 24: 88-90.
54. Perafan-Riveros C, Franca LF, Alves AC, Sanches JA Jr. Acrodermatitis enteropathica: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2002 Sep-Oct. 19(5):426-31.
55. Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Trace Elem Med Biol*. 2014;28(4):357-363.
56. Hambidge KM, Krebs NF. Zinc deficiency: a special challenge. *J Nutr* 2007;137:1101-5.
57. Hambidge KM, Mild zinc deficiency in human subjects. In: Mills CF, ed. *Zinc in Human Biology*. New York, NY: Springer-Verlag, 1989:281-96.
58. Naber TH, van den Hamer CJ, Baad-enhuysen H, Jansen JB. The value of methods to determine zinc deficiency in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:514-23.
59. Valberg LS, Flanagan PR, Kertesz A, Bondy DC. Zinc absorption in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1986 Jul;31(7):724-31.
60. Hunt JR. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *Am J Clin Nutr* 2003;78 (3 Suppl):633S-9S.
61. American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc* 2003;103:748-65.
62. Caulfield LE, Zavaleta N, Shankar AH, Meriardi M. Potential contribution of maternal zinc supplementation during pregnancy to maternal and child survival. *Am J Clin Nutr* 1998;68 (2 Suppl):499S-508S.
63. Krebs NF. Zinc supplementation during lactation. *Am J Clin Nutr* 1998;68 (2 Suppl):509S-12S
64. Kang YJ, Zhou Z. Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med* 2005;26:391-404.
65. Menzano E, Carlen PL. Zinc deficiency and corticosteroids in the pathogenesis of alcoholic brain dysfunction—a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:895-901.
66. Navarro S, Valderrama R, To-Figueras J, Gimenez A, Lopez JM, Campo E, et al. Role of zinc in the process of pancreatic fibrosis in chronic alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1994;9:270-4.
67. Leonard MB, Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Plasma zinc status, growth, and maturation in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 1998;132:467-71.
68. Zemel BS, Kawchak DA, Fung EB, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:300-7.
69. Prasad AS. Zinc deficiency in patients with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:181-2.
70. Fischer Walker CL, Ezzati M, Black RE. Global and regional child mortality and burden of disease attributable to zinc deficiency. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(5):591-597.
71. Prasad, A.S., Zinc deficiency. *BMJ*, 2003. 326(7386): p. 409-10.
72. Black, M.M., The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor functioning. *J Nutr*, 2003. 133(5 Suppl 1): p. 1473S-6S.
73. Black, R.E., Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world. *J Nutr*, 2003. 133(5 Suppl 1): p. 1485S-9S.
74. Lowe NM, Fekete K and Decsi T, 2009. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89, 2040S-2051S.
75. Wessells KR, King JC and Brown KH, 2014. Development of a plasma zinc concentration cutoff to identify individuals with severe zinc deficiency based on results from adults undergoing experimental severe dietary zinc restriction and individuals with acrodermatitis enteropathica. *Journal of Nutrition*, 144, 1204-1210.
76. Gibson RS, Vanderkooy PD, MacDonald AC, Goldman A, Ryan BA and Berry M, 1989. A growthlimiting, mild zinc-deficiency syndrome in some southern Ontario boys with low height percentiles. *American Journal of Clinical Nutrition*, 49, 1266-1273.
77. Gibson RS, Heywood A, Yaman C, Sohlstrom A, Thompson LU and Heywood P, 1991. Growth in children from the Wosera subdistrict, Papua New Guinea, in relation to energy and protein intakes and zinc status. *American Journal of Clinical Nutrition*, 53, 782-789.
78. Kettunen J, et al. 2012. Genome-wide association study identifies multiple loci influencing human serum metabolite levels. *Nature Genetics*, 44, 269-276
79. Ryu MS, Guthrie GJ, Maki AB, Aydemir TB and Cousins RJ, 2012. Proteomic analysis shows the up-regulation of erythrocyte dematin in zinc-restricted human subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 95, 1096-1102.
80. de Benoist B, Darnton-Hill I, Davidsson L, Fontaine O and Hotz C, 2007. Conclusions of the Joint WHO/ UNICEF/IAEA/IZiNCG Interagency Meeting on Zinc Status Indicators. *Food and Nutrition Bulletin*, 28, S480-484.
81. Moghimi M, Ashrafzadeh S, Rassi S, Naseh A. Maternal zinc deficiency and congenital anomalies in newborns. *Pediatr Int*. 2017;59(4):443-446. (PubMed)

82. Wilson RL, Grieger JA, Bianco-Miotto T, Roberts CT. Association between maternal zinc status, dietary zinc intake and pregnancy complications: a systematic review. *Nutrients*. 2016;8(10).
83. Ota E, Mori R, Middleton P, et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(2):Cd000230.
84. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:Cd004905.
85. Petry N, Olofin I, Boy E, Donahue Angel M, Rohner F. The effect of low dose iron and zinc intake on child micronutrient status and development during the first 1000 days of life: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2016;8(12).
86. Prasad, A.S., Zinc deficiency in women, infants and children. *J Am Coll Nutr*, 1996. 15(2): p. 113-20.
87. Ninh, N.X., et al., Reduced liver insulin-like growth factor-I gene expression in young zinc-deprived rats is associated with a decrease in liver growth hormone (GH) receptors and serum GH-binding protein. *J Endocrinol*, 1995. 144(3): p. 449-56. 297.
88. Ninh, N.X., et al., Continuous administration of growth hormone does not prevent the decrease of IGF-I gene expression in zinc-deprived rats despite normalization of liver GH binding. *Growth Horm IGF Res*, 1998. 8(6): p. 465-72.
89. MacDonald, R.S., The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr*, 2000. 130(5S Suppl): p. 1500S-8S.
90. Nishi, Y., Zinc and growth. *J Am Coll Nutr*, 1996. 15(4): p. 340-4. 281.
91. Salgueiro, M.J., et al., Zinc deficiency and growth: current concepts in relationship to two important points: intellectual and sexual development. *Biol Trace Elem Res*, 2004. 99(1-3): p. 49-69. 282.
92. Castillo-Duran, C. and G. Weisstaub, Zinc supplementation and growth of the fetus and low birth weight infant. *J Nutr*, 2003. 133(5 Suppl 1): p. 1494S-7S. 283.
93. Salgueiro, M.J., et al., The role of zinc in the growth and development of children. *Nutrition*, 2002. 18(6): p. 510-9. 284.
94. Hambidge M, Krebs N. Zinc and growth. In: Roussell AM, ed. *Trace elements in man and animals 10: Proceedings of the tenth international symposium on trace elements in man and animals*. New York: Plenum Press; 2000:977-980.
95. Brown KH, Peerson JM, Baker SK, Hess SY. Preventive zinc supplementation among infants, preschoolers, and older prepubertal children. *Food Nutr Bull*. 2009;30(1 Suppl):S12-40.
96. Imdad A, Bhutta ZA. Effect of preventive zinc supplementation on linear growth in children under 5 years of age in developing countries: a meta-analysis of studies for input to the lives saved tool. *BMC Public Health*. 2011;11 Suppl 3:S22.
97. Walravens PA, Hambidge KM, Koepfer DM. Zinc supplementation in infants with a nutritional pattern of failure to thrive: a double-blind, controlled study. *Pediatrics*. 1989;83(4):532-538
98. Liu E, Pimpin L, Shulkin M, et al. Effect of zinc supplementation on growth outcomes in children under 5 years of age. *Nutrients*. 2018;10(3).
99. Thousand day global initiative. Available at: <https://thousanddays.org/>. Accessed 2/14/19.
100. Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. *Br J Nutr*. 2001;85 Suppl 2:S139-145.
101. Tamura T, Goldenberg RL, Ramey SL, Nelson KG, Chapman VR. Effect of zinc supplementation of pregnant women on the mental and psychomotor development of their children at 5 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(6):1512-1516.
102. Sazawal S, Bentley M, Black RE, Dhillon P, George S, Bhan MK. Effect of zinc supplementation on observed activity in low socioeconomic Indian preschool children. *Pediatrics*. 1996;98(6 Pt 1):1132-1137.
103. Bentley ME, Caulfield LE, Ram M, et al. Zinc supplementation affects the activity patterns of rural Guatemalan infants. *J Nutr*. 1997;127(7):1333-1338.
104. Ashworth A, Morris SS, Lira PI, Grantham-McGregor SM. Zinc supplementation, mental development and behaviour in low birth weight term infants in northeast Brazil. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52(3):223-227. (PubMed)
105. Castillo-Duran C, Perales CG, Hertrampf ED, Marin VB, Rivera FA, Icaza G. Effect of zinc supplementation on development and growth of Chilean infants. *J Pediatr*. 2001;138(2):229-235.
106. Lind T, Lonnerdal B, Stenlund H, et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: effects on growth and development. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(3):729-736.
107. Taneja S, Bhandari N, Bahl R, Bhan MK. Impact of zinc supplementation on mental and psychomotor scores of children aged 12 to 18 months: a randomized, double-blind trial. *J Pediatr*. 2005;146(4):506-511
108. Rink, L. and P. Gabriel, Extracellular and immunological actions of zinc. *Biometals*, 2001. 14(3-4): p. 367-83. 332.
109. Ibs, K.H. and L. Rink, Zinc-altered immune function. *J Nutr*, 2003. 133(5 Suppl 1): p. 1452S-6S.
110. Prasad, A.S., et al., Zinc activates NF-kappa B in HUT-78 cells. *J Lab Clin Med*, 2001. 138(4): p. 250-6.
111. Prasad, A.S., et al., Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radic Biol Med*, 2004. 37(8): p. 1182-90.
112. Failla, M.L., Trace elements and host defense: recent advances and continuing challenges. *J Nutr*, 2003. 133(5 Suppl 1): p. 1443S-7S.
113. Subramanian Vignesh K, Landero Figueroa JA, Porollo A, Caruso JA, Deepe GS, Jr. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor induced Zn sequestration enhances macrophage superoxide and limits intracellular pathogen survival. *Immunity*. 2013;39(4):697-710.
114. Maares M, Haase H. Zinc and immunity: An essential interrelation. *Arch Biochem Biophys*. 2016;611:58-65.
115. Subramanian Vignesh K, Deepe GS, Jr. Immunological orchestration of zinc homeostasis: The battle between host mechanisms and pathogen defenses. *Arch Biochem Biophys*. 2016;611:66-78.
116. Fischer Walker C, Black RE. Zinc and the risk for infectious disease. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:255-275.
117. Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015;385(9966):430-440.
118. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(2 Suppl):447S-463S.
119. Wapnir RA. Zinc deficiency, malnutrition and the gastrointestinal tract. *J Nutr*. 2000;130(5S Suppl):1388S-1392S.
120. Black RE. Progress in the use of ORS and zinc for the treatment of childhood diarrhea. *J Glob Health*. 2019;9(1):010101.
121. World Health Organization. Clinical Management of acute diarrhea: WHO/UNICEF joint statement. 2004. Available: <http://www.who.int/iris/handle/10665/68627>.
122. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2009. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44203>.
123. Lassi ZS, Moin A, Bhutta ZA. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:Cd005978.
124. Wang L, Song Y. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: A meta-analysis of randomized, double-blind and pla-

- cebo-controlled trials. *Clin Respir J*. 2018;12(3):857-864.
125. Mocchegiani E, Romeo J, Malavolta M, et al. Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. *Age (Dordr)*. 2013;35(3):839-860.
  126. Meydani SN, Barnett JB, Dallal GE, et al. Serum zinc and pneumonia in nursing home elderly. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(4):1167-1173.
  127. Haase H, Rink L. The immune system and the impact of zinc during aging. *Immun Ageing*. 2009;6:9.
  128. Bogden JD, Oleske JM, Lavenhar MA, et al. Effects of one year of supplementation with zinc and other micronutrients on cellular immunity in the elderly. *J Am Coll Nutr*. 1990;9(3):214-225.
  129. Bogden JD, Oleske JM, Lavenhar MA, et al. Zinc and immunocompetence in elderly people: effects of zinc supplementation for 3 months. *Am J Clin Nutr*. 1988;48(3):655-663.
  130. Provinciali M, Montenegro A, Di Stefano G, et al. Effect of zinc or zinc plus arginine supplementation on antibody titre and lymphocyte subsets after influenza vaccination in elderly subjects: a randomized controlled trial. *Age Ageing*. 1998;27(6):715-722.
  131. Prasad AS. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Exp Gerontol*. 2008;43(5):370-377.
  132. Hodkinson CF, Kelly M, Alexander HD, et al. Effect of zinc supplementation on the immune status of healthy older individuals aged 55-70 years: the ZENITH Study. *J GerontolA Biol Sci Med Sci*. 2007;62(6):598-608.
  133. Fortes C, Forastiere F, Agabiti N, et al. The effect of zinc and vitamin A supplementation on immune response in an older population. *J Am Geriatr Soc*. 1998;46(1):19-26.
  134. Barnett JB, Dao MC, Hamer DH, et al. Effect of zinc supplementation on serum zinc concentration and T cell proliferation in nursing home elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(3):942-951.
  135. Ruz M, Carrasco F, Rojas P, Basfi-Fer K, Hernandez MC, Perez A. Nutritional effects of zinc on metabolic syndrome and type 2 diabetes: mechanisms and main findings in human studies. *Biol Trace Elem Res*. 2019;188(1):177-188
  136. Norouzi S, Adulcikas J, Sohal SS, Myers S. Zinc stimulates glucose oxidation and glycemic control by modulating the insulin signaling pathway in human and mouse skeletal muscle cell lines. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191727.
  137. Saharia et al. Evaluation of Serum Zinc Status and Glycated Hemoglobin of Type 2 Diabetes Mellitus Patients in a Tertiary Care Hospital of Assam. *J Lab Physicians*. 2013 Jan-Jun; 5(1): 30-33.
  138. Basaki M, Saeb M, Nazifi S, Shamsaei HA. Zinc, copper, iron, and chromium concentrations in young patients with type 2 diabetes mellitus. *BiolTraceElemRes*. 2012;148:161-164.
  139. Jansen J, Rosenkranz E, Overbeck S, Warmuth S, Mocchegiani E, Giacconi R, Weiskirchen R, Karges W, Rink L. Disturbed zinc homeostasis in diabetic patients by in vitro and in vivo analysis of insulinomimetic activity of zinc. *J NutrBiochem*. 2012;23:1458-1466.
  140. Jayawardena et al. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *DiabetolMetabSyndr*. 2012 Apr 19;4(1):13.
  141. Sun Q, van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Prospective study of zinc intake and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2009;32(4):629-634.
  142. Vashum KP, McEvoy M, Shi Z, et al. Is dietary zinc protective for type 2 diabetes? Results from the Australian longitudinal study on women's health. *BMC EndocrDisord*. 2013;13:40.
  143. de Oliveira Otto MC, Alonso A, Lee DH, et al. Dietary intakes of zinc and heme iron from red meat, but not from other sources, are associated with greater risk of metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Nutr*. 2012;142(3):526-533.
  144. Song Y, Xu Q, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Chen H. Multivitamins, individual vitamin and mineral supplements, and risk of diabetes among older U.S. adults. *Diabetes Care*. 2011;34(1):108-114.
  145. Ranasinghe P, Wathurapatha WS, Galappathy P, Katulanda P, Jayawardena R, Constantine GR. Zinc supplementation in prediabetes: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Diabetes*. 2018;10(5):386-397.
  146. Islam MR, Attia J, Ali L, et al. Zinc supplementation for improving glucose handling in pre-diabetes: A double blind randomized placebo-controlled pilot study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;115:39-46.
  147. Karamali M, Heidarzadeh Z, Seifati SM, et al. Zinc supplementation and the effects on metabolic status in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1314-1319.
  148. Karamali M, Heidarzadeh Z, Seifati SM, et al. Zinc supplementation and the effects on pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(1):28-33.
  149. Mak CM, Lam CW. Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2008;45(3):263-290.
  150. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(6):512-520.
  151. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008;47(6):2089-2111.
  152. Avan A, de Bie RMA, Hoogenraad TU. Wilson's disease should be treated with zinc rather than trientine or penicillamine. *Neuropediatrics*. 2017;48(5):394-395.
  153. Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Fink JK, Kluin KJ, Daniels S. Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: treatment during the pediatric years. *J Lab Clin Med*. 2001;137(3):191-198.
  154. Eda K, Mizuochi T, Iwama I, et al. Zinc monotherapy for young children with presymptomatic Wilson disease: A multicenter study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(1):264-269.
  155. Gupta P, Choksi M, Goel A, et al. Maintenance zinc therapy after initial penicillamine chelation to treat symptomatic hepatic Wilson's disease in resource constrained setting. *Indian J Gastroenterol*. 2018;37(1):31-38.
  156. Shimizu N, Fujiwara J, Ohnishi S, et al. Effects of long-term zinc treatment in Japanese patients with Wilson disease: efficacy, stability, and copper metabolism. *Transl Res*. 2010;156(6):350-357.
  157. Sinha S, Taly AB. Withdrawal of penicillamine from zinc sulphate-penicillamine maintenance therapy in Wilson's disease: promising, safe and cheap. *J Neurol Sci*. 2008;264(1-2):129-132.
  158. Hemila H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. *JRSM Open*. 2017;8(5):2054270417694291.
  159. Eby GA, 3rd. Zinc lozenges as cure for the common cold--a review and hypothesis. *Med Hypotheses*. 2010;74(3):482-492.
  160. Mossad SB. Effect of zincumgluconicum nasal gel on the duration and symptom severity of the common cold in otherwise healthy adults. *QJM*. 2003;96(1):35-43.
  161. Hirt M, Nobel S, Barron E. Zinc nasal gel for the treatment of common cold symptoms: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ear Nose Throat J*. 2000;79(10):778-780, 782.
  162. DeCook CA, Hirsch AR. Anosmia due to inhalational zinc: a case report. *Chem Senses*. 2000;25(5):659.
  163. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-

- dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
164. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Lutein/zeaxanthin for the treatment of age-related cataract: AREDS2 randomized trial report no. 4. *JAMA Ophthalmol* 2013. Online May 5.
  165. Li DD, Zhang W, Wang ZY, Zhao P. Serum copper, zinc, and iron levels in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of case-control studies. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:300.
  166. Ventriglia M, Brewer GJ, Simonelli I, et al. Zinc in Alzheimer's disease: a meta-analysis of serum, plasma, and cerebrospinal fluid studies. *J Alzheimers Dis*. 2015;46(1):75-87.
  167. Ventriglia M, Bucossi S, Panetta V, Squitti R. Copper in Alzheimer's disease: a meta-analysis of serum, plasma, and cerebrospinal fluid studies. *J Alzheimers Dis*. 2012;30(4):981-984.
  168. Brewer GJ. Copper excess, zinc deficiency, and cognition loss in Alzheimer's disease. *Biofactors*. 2012;38(2):107-113.
  169. Alker W, Haase H. Zinc and Sepsis. *Nutrients*. 2018;10(8).
  170. Hood MI, Skaar EP. Nutritional immunity: transition metals at the pathogen-host interface. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(8):525-537.
  171. Hoeger J, Simon TP, Beeker T, Marx G, Haase H, Schuerholz T. Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients - A pilot study. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176069.
  172. Saleh NY, Abo El Fotoh WMM. Low serum zinc level: The relationship with severe pneumonia and survival in critically ill children. *Int J Clin Pract*. 2018;72(6):e13211.
  173. Banupriya N, Vishnu Bhat B, Benet BD, Sridhar MG, Parija SC. Efficacy of zinc supplementation on serum calprotectin, inflammatory cytokines and outcome in neonatal sepsis - a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(13):1627-1631.
  174. Banupriya N, Bhat BV, Benet BD, Catherine C, Sridhar MG, Parija SC. Short term oral zinc supplementation among babies with neonatal sepsis for reducing mortality and improving outcome - a double-blind randomized controlled trial. *Indian J Pediatr*. 2018;85(1):5-9.
  175. Newton B, Bhat BV, Dhas BB, Mondal N, Gopalakrishna SM. Effect of zinc supplementation on early outcome of neonatal sepsis--a randomized controlled trial. *Indian J Pediatr*. 2016;83(4):289-293.
  176. Wessels I., Cousins R.J. Zinc dyshomeostasis during polymicrobial sepsis in mice involves zinc transporter Zip14 and can be overcome by zinc supplementation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2015;309:G768-G778.
  177. Ganatra H.A., Varisco B.M., Harmon K., Lahni P., Opoka A., Wong H.R. Zinc supplementation leads to immune modulation and improved survival in a juvenile model of murine sepsis. *Innate Immun*. 2017;23:67-76.
  178. Nowak J.E., Harmon K., Caldwell C.C., Wong H.R. Prophylactic zinc supplementation reduces bacterial load and improves survival in a murine model of sepsis. *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc*. 2012;13:e323-e329.
  179. Krones C.J., Klosterhalfen B., Butz N., Hoelzl F., Junge K., Stumpf M., Peiper C., Klinge U., Schumpelick V. Effect of zinc pretreatment on pulmonary endothelial cells in vitro and pulmonary function in a porcine model of endotoxemia. *J. Surg. Res*. 2005;123:251-256.
  180. Krones C.J., Klosterhalfen B., Fackeldey V., Junge K., Rosch R., Schwab R., Stumpf M., Klinge U., Schumpelick V. Deleterious effect of zinc in a pig model of acute endotoxemia. *J. Invest. Surg*. 2004;17:249-256.
  181. Al-Gurairi FT, Al-Waiz M, Sharquie KE. Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts: randomized placebo-controlled clinical trial. *British Journal of Dermatology*. 2002;146(3):423-431.
  182. Mun JH, Kim SH, Jung DS, et al. Oral zinc sulfate treatment for viral warts: an open-label study. *Journal of Dermatology*. 2011;38:541-545.
  183. Sharma S, Barman KD, Sarkar R, Manjhi M, Garg VK. Efficacy of oral zinc therapy in epidermodysplasia verruciformis with squamous cell carcinoma. *Indian Dermatology*. 2014;5:55-58.
  184. Sharquie KE, Najim RA, Farjou IB, Al-Timimi DJ. Oral zinc sulphate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2001;26(1):21-26.
  185. Mathur NK, Bumb RA, Mangal HN, Sharma ML. Oral zinc as an adjunct to dapsone in lepromatous leprosy. *International Journal of Leprosy*. 1984;52(3):331-338.
  186. Mathur NK, Bumb RA, Mangal HN. Oral zinc in recurrent erythema nodosum leprosum reaction. *Leprosy In India*. 1983;55(3):547-552.
  187. Bae YS, Hill ND, Bibi Y, Dreier J, Cohen AD. Innovative uses for zinc in dermatology. *Dermatologic Clinics*. 2010;28(3):587-597.
  188. Orris L, Shalita AR, Sibulkin D, London SJ, Gans EH. Oral zinc therapy of acne. Absorption and clinical effect. *Archives of Dermatology*. 1978;114(7):1018-1020.
  189. Weimar VM, Puhl SC, Smith WH, TenBroeke JE. Zinc sulfate in acne vulgaris. *Archives of Dermatology*. 1978;114(12):1776-1778.
  190. Cunliffe WJ. Unacceptable side-effects of oral zinc sulphate in the treatment of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 1979;101, article 363.
  191. Sharquie KE, Najim RA, Al-Salman HN. Oral zinc sulfate in the treatment of rosacea: a double-blind, placebo-controlled study. *International Journal of Dermatology*. 2006;45(7):857-861.
  192. Brocard A, Knol AC, Khammari A, Dréno B. Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. A pilot study. *Dermatology*. 2007;214(4):325-327.
  193. Wilkinson EAJ, Hawke CI. Does oral zinc aid the healing of chronic leg ulcers? A systematic literature review. *Archives of Dermatology*. 1998;134(12):1556-1560.
  194. Sharquie KE, Najim RA, Al-Dori WS, Al-Hayani RK. Oral zinc sulfate in the treatment of Behcet's disease: a double-blind cross-over study. *Journal of Dermatology*. 2006;33(8):541-546.
  195. Berger RS, Fu JL, Smiles KA, et al. The effects of minoxidil, 1% pyrithione zinc and a combination of both on hair density: a randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2003;149(2):354-362.
  196. Bagherani N, Yaghoobi R, Omidian M. Hypothesis: Zinc can be effective in treatment of vitiligo. *Indian Journal of Dermatology*. 2011;56(5):480-484.
  197. Bao B et al. Zinc supplementation decreases oxidative stress, incidence of infection, and generation of inflammatory cytokines in sickle cell disease patients. *Transl Res*. 2008 Aug;152(2):67-80. doi: 10.1016/j.trsl.2008.06.001. Epub 2008 Jul 11.
  198. Elgazar V, Razanov V, Stoltenberg M, Hershfinke M, Huleihel M, Nitzan YB, et al. Zinc-regulating proteins, ZnT-1, and metallothionein I/II are present in different cell populations in the mouse testis. *J Histochem Cytochem*. 2005;53(7):905-12.
  199. Yamaguchi S, Miura C, Kikuchi K, Celino FT, Agusa T, Tanabe S, et al. Zinc is an essential trace element for spermatogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(26):10859-64.
  200. Boran C, Ozkan KU. The effect of zinc therapy on damaged testis in pre-pubertal rats. *Pediatr Surg Int*. 2004;20(6):444-8.
  201. Croxford TP, McCormick NH, Kelleher SL. Moderate zinc deficiency reduces testicular Zip6 and Zip10 abundance and impairs spermatogenesis in mice.

- J Nutr. 2011;141(3):359–65.
202. Ali H, Ahmed M, Baig M, Ali M. Relationship of zinc concentrations in blood and seminal plasma with various semen parameters in infertile subjects. *Pak J Med Sci.* 2007;23(1):111–4.
203. Hunt CD, Johnson PE, Herbel J, Mullen LK. Effects of dietary zinc depletion on seminal volume and zinc loss, serum testosterone concentrations, and sperm morphology in young men. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(1):148–57.
204. Ali Fallah, Azadeh Mohammad-Hasani, AbasaltHosseinzadeh-Colagar. Zinc is an Essential Element for Male Fertility: A Review of Zn Roles in Men's Health, Germination, Sperm Quality, and Fertilization. *J ReprodInfertil.* 2018 Apr-Jun; 19(2): 69–81
205. Wong WY, Flik G, Groenen PM, Swinkels DW, Thomas CM, Copius-Peerboom JH, et al. The impact of calcium, magnesium, zinc, and copper in blood and seminal plasma on semen parameters in men. *ReprodToxicol.* 2001;15(2):131–6.
206. Sundaram Vickram et al. Role of Zinc (Zn) in Human Reproduction: A Journey from Initial Spermatogenesis to Childbirth. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(4), 2188.
207. Cheah Y, Yang W. Functions of essential nutrition for high quality spermatogenesis. *Adv BiosciBiotechnol.* 2011;2(4):182.
208. Chia SE, Ong CN, Chua LH, Ho LM, Tay SK. Comparison of zinc concentrations in blood and seminal plasma and the various sperm parameters between fertile and infertile men. *J Androl.* 2000; 21(1):53–7.
209. Roy B, Baghel RPS, Mohanty TK, Mondal G. Zinc and male reproduction in domestic animals: A review. *Indian J AnimNutr.* 2013;30(4):339–50.
210. Oliva A, Dotta A, Multigner L. Pentoxifylline and antioxidants improve sperm quality in male patients with varicocele. *FertilSteril.* 2009;91(4 Suppl):1536–9.
211. Brown MA, Thom JV, Orth GL, Cova P, Juarez J (1964). Food poisoning involving zinc contamination. *Arch Environ Health* 8: 657-660.
212. Murphy JV (1970). Intoxification following ingestion of elemental zinc. *JAMA* 212: 2119-2220.
213. Kelleher, P; Pacheco, K; Newman, L. S (2000). "Inorganic dust pneumonias: The metal-related parenchymal disorders". *Environmental Health Perspectives.* 108 Suppl 4: 685–96
214. Sandstead HH (1995). Is zinc deficiency a public health problem? *Nutrition* 11: 87-92.
215. Wester PO. Urinary zinc excretion during treatment with different diuretics. *Acta Med Scand*1980;208:209-12
216. Wood RJ, Zheng JJ. High dietary calcium intakes reduce zinc absorption and balance in humans. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(6):1803-1809.
217. Sandstrom B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr.* 2001;85 Suppl 2:S181-185.
218. Zaman K, McArthur JO, Abboud MN, et al. Iron supplementation decreases plasma zinc but has no effect on plasma fatty acids in non-anemic women. *Nutr Res.* 2013;33(4):272-278.
219. Boron B, Hupert J, Barch DH, et al. Effect of zinc deficiency on hepatic enzymes regulating vitamin A status. *J Nutr.* 1988;118(8):995-1001.
220. Christian P, West KP, Jr. Interactions between zinc and vitamin A: an update. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(2 Suppl):435S-441S.
221. Bailey LB, Caudill MA. Folate. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition.* 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012:321-42.
222. Institute of Medicine. *Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline.* Washington, DC: National Academy Press; 1998.
223. Nations SP, Boyer PJ, Love LA, Burritt MF, Butz JA, Wolfe GI, Hynan LS, Reisch J, Trivedi JR. Denture cream: an unusual source of excess zinc, leading to hypocupremia and neurologic disease. *Neurology.* 2008 Aug 26;71(9):639-43.
224. Spain RI, Leist TP, De Sousa EA. When metals compete: a case of copper-deficiency myeloneuropathy and anemia. *Nat Clin Pract Neurol.* 2009 Feb;5(2):106-11.
225. Holt RR, Uriu-Adams JY, Keen CL. Zinc. In: Erdman Jr JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition.* 10th ed. Washington D.C.: ILSI Press; 2012:521-539.
226. Kauwell GP, Bailey LB, Gregory JF, 3rd, Bowling DW, Cousins RJ. Zinc status is not adversely affected by folic acid supplementation and zinc intake does not impair folate utilization in human subjects. *J Nutr.* 1995;125(1):66-72.



## 22. Σελήνιο

### Εισαγωγή

Το σελήνιο ανακαλύφθηκε το 1817 από τον Σουηδό ιατρό και χημικό, Jakob Berzelius, ο οποίος διερευνούσε την αιτιολογία μιας μυστηριώδους ασθένειας που είχε εμφανιστεί σε εργάτες που δούλευαν σε ένα εργοστάσιο παραγωγής θειικού οξέος στο Gripsholm της Σουηδίας <sup>(1)</sup>. Ο Berzelius έδωσε στο στοιχείο αυτό το όνομα σελήνιο από την θεά της ελληνικής μυθολογίας Σελήνη, σε αντιδιαστολή με την ονομασία του τελλουρίου (tellus σημαίνει γη), το οποίο είχε ανακαλυφθεί την ίδια περίοδο.

Αν και το σελήνιο διαδραματίζει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία του ανθρώπινου οργανισμού, αποτελώντας βασικό δομικό συστατικό πληθώρας πρωτεϊνών, οι βιοχημικές μελέτες πάνω στο σελήνιο ήταν ελάχιστες για πάνω από έναν αιώνα μετά την ανακάλυψή του. Μάλιστα μέχρι και τα μέσα του 20<sup>ου</sup> αιώνα θεωρούνταν ως τοξικό, καθώς σε περιοχές όπου το υπέδαφος ήταν πλούσιο σε σελήνιο, όπως στο Γουαϊόμινγκ και στην Ντακότα των ΗΠΑ ήταν υπεύθυνο για δηλητηριάσεις βοοειδών και αλόγων. Στις περιοχές αυτές οι αυξημένες συγκεντρώσεις σεληνίου σε συνδυασμό με την αλκαλικότητα του εδάφους είχε ως αποτέλεσμα την αυξημένη περιεκτικότητα των φυτών σε σελήνιο. Η κατανάλωση των φυτών αυτών μέσω της βόσκησης προκαλούσε δηλητηρίαση των ζώων, που εκδηλωνόταν με καταστροφή των οπλών και αναπηρία.

Το 1957 ξεκίνησε να αποσαφηνίζεται ο ρόλος του σεληνίου από τους Αμερικανούς χημικούς Schwarz και Foltz, οι οποίοι περιέγραψαν τον προστατευτικό ρόλο που ασκεί κατά της ηπατικής νέκρωσης σε ποντίκια με έλλειψη βιταμίνης E <sup>(2)</sup>. Σταδιακά ξεκίνησαν να ταυτοποιούνται και να απομονώνονται πρωτεΐνες που περιείχαν σελήνιο. Το 1973, οι βιοχημικοί Turner και Stadtman ταυτοποίησαν δύο βακτηριακά ένζυμα που περιείχαν σελήνιο, την αναγωγάση της γλυκίνης και την αφυδρογονάση του μυρμηκικού <sup>(3)</sup>. Λίγο αργότερα βρέθηκε ότι το σελήνιο ενσωματωνόταν ως σεληνοκυστεΐνη στην αναγωγάση της γλυκίνης (το 1976) <sup>(4)</sup> και στην υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (το 1978) <sup>(5)</sup> αποτελώντας βασικό δομικό συστατικό αυτών. Στην ίδια δεκαετία και μέχρι τα μέσα της επόμενης αποσαφηνίσθηκε επίσης ο αιτιοπαθογενετικός ρόλος της διατροφικής ανεπάρκειας σεληνίου στην εμφάνιση της ενδημικής μυοκαρδιοπάθειας Keshan <sup>(6)</sup>.

Στην σύγχρονη εποχή το σελήνιο θεωρείται ένα από τα σημαντικότερα ιχνοστοιχεία, καθώς αποτελεί βασικό δομικό συστατικό πρωτεϊνών, οι οποίες ταξινομούνται σε 3 επιμέρους υποκατηγορίες <sup>(7)</sup>:

1. πρωτεΐνες στις οποίες το σελήνιο προσδένεται ειδικά ως συμπράγοντας

2. πρωτεΐνες στις οποίες το σελήνιο προσδένεται μη-ειδικά με τη μορφή σεληνομεθειονίνης
3. πρωτεΐνες οι οποίες περιέχουν σελήνιο με τη μορφή της γενετικά κωδικοποιημένης σεληνοκυστεΐνης. Η ομάδα των πρωτεϊνών που περιέχουν σεληνοκυστεΐνη ως αναπόσπαστο τμήμα της πολυπεπτιδικής τους αλυσίδας ορίζονται ως σεληνοπρωτεΐνες (αληθείς σεληνοπρωτεΐνες).

Οι σεληνοπρωτεΐνες συμμετέχουν σε μια πληθώρα εξαιρετικά σημαντικών βιολογικών λειτουργιών όπως η σύνθεση του DNA, ο μεταβολισμός των θυρεοειδικών ορμονών, η αναπαραγωγή, η προστασία από το οξειδωτικό στρες και από τις λοιμώξεις <sup>(8)</sup>.

## Μεταβολισμός Σεληνίου

### Παράγοντες που καθορίζουν την περιεκτικότητα της τροφής σε Σελήνιο

Το σελήνιο της διατροφής ανευρίσκεται σε 2 μορφές <sup>(9)</sup>:

1. ως οργανικό σελήνιο, δηλαδή σελήνιο ενσωματωμένο σε αμινοξέα (σεληνοκυστεΐνη και σεληνομεθειονίνη) **(Εικόνα 22.1)**,
2. και ως ανόργανο σελήνιο (σεληνικό / selenate  $-SeO_4^{2-}$ ) και σεληνίτης (selenite /  $SeO_3^{2-}$ ).

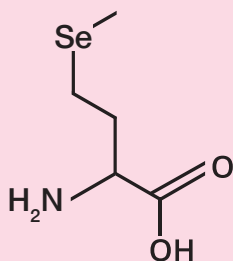
Το σελήνιο εισέρχεται στην διατροφική αλυσίδα μέσω των φυτών, ενώ η πρόσληψη σεληνίου μέσω του πόσιμου νερού είναι ασήμαντη. Η ποσότητα σεληνίου που περιέχεται στα διάφορα τρόφιμα εξαρτάται από έναν αριθμό γεωλογικών, γεωγραφικών και άλλων παραγόντων. Από τις μορφές του σεληνίου που υπάρχουν στο έδαφος, οι πιο εύκολα απορροφήσιμες από τα φυτά (που εισάγουν το σελήνιο στην τροφική αλυσίδα), είναι οι ανόργανες μορφές του σεληνίου.

Η συγκέντρωση του σεληνίου στο έδαφος καθορίζεται πρωτίστως από την υποκείμενη γεωλογία **(Εικόνα 22.2)**, όμως η βιοδιαθεσιμότητα αυτού του σεληνίου στα φυτά εξαρτάται από μια πληθώρα παραγόντων όπως:

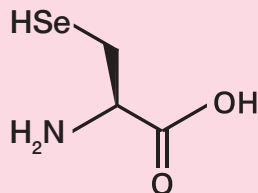
- το pH του εδάφους,
- την οξειδοαναγωγική κατάσταση του εδάφους,
- την ποσότητα οργανικής ύλης του εδάφους,
- την ύπαρξη ιόντων στο έδαφος που ανταγωνίζονται το σελήνιο, όπως τα θειικά ιόντα, από την μικροβιακή δραστηριότητα,
- την υφή και την θερμοκρασία του εδάφους,



## ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΣΕΛΗΝΟΜΕΘΕΙΟΝΙΝΗΣ ΚΑΙ ΣΕΛΗΝΟΚΥΣΤΕΪΝΗΣ



Σεληνομεθειονίνη



Σεληνοκυστεΐνη

**Εικόνα 22.1: Χημική δομή σεληνομεθειονίνης και σεληνοκυστεΐνης.** Η σεληνοκυστεΐνη είναι πιο δραστήκη καθώς το σελήνιο της ανευρίσκεται σε ακραία θέση επάνω στο μόριό της. Ως εκ τούτου προτιμάται στην παραγωγή λειτουργικών πρωτεϊνών που περιέχουν σελήνιο (αλφαιικές σεληνοπρωτεΐνες). Η σεληνομεθειονίνη είναι λιγότερο δραστήκη, γιατί το σελήνιο της είναι εγκλωβισμένο μεταξύ δύο ατόμων άνθρακα, κάτι που κάνει το συγκεκριμένο αμινοξύ λιγότερο ενεργό μεταβολικά.

- την συχνότητα των βροχοπώσεων κατά την περίοδο της καλλιέργειας,
- την άρδευση του εδάφους,
- και από άλλες μεταβλητές που σχετίζονται με τις μεταβολές στην θερμοκρασία και το pH του εδάφους.

Με βάση τα παραπάνω είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι ακόμη και εδάφη που περιέχουν επαρκή ή και υψηλή ποσότητα σεληνίου μπορεί να αποδώσουν σοδειές με ελλιπή συγκέντρωση σεληνίου σε περίπτωση που η βιοδιαθεσιμότητα του σεληνίου στα φυτά είναι περιορισμένη. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από την εμφάνιση της νόσου Keshan σε μία επαρχία της Κίνας στην οποία αν και το έδαφος είχε μεγάλη περιεκτικότητα σε σελήνιο, αυτό δεν ήταν βιοδιαθέσιμο στα φυτά λόγω χαμηλού pH και παρουσίας μεγάλης ποσότητας οργανικής ύλης στο έδαφος <sup>(6)</sup>.

Η ποικιλία στην συγκέντρωση του σεληνίου στα φυτικά τρόφιμα αναλόγως της γεωγραφικής θέσης καλλιέργειας τους, επηρεάζει και την ποσότητα σεληνίου που λαμβάνεται από τα ζώα και τον άνθρωπο ως μέρος της τροφικής αλυσίδας <sup>(10)</sup> (Εικόνα 22.3).

Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι η συγκέντρωση σεληνίου στο έδαφος έχει μικρότερη επίδραση στα επίπεδα σεληνίου σε ζωικά προϊόντα σε σχέση με τα φυτικά τρόφιμα, καθώς τα ζώα διατηρούν σχετικά σταθερές συγκεντρώσεις σεληνίου, μέσω ομοιοστατικών μηχανισμών.

Η συντριπτική πλειοψηφία του σεληνίου διατροφικής προέλευσης είναι οργανικό. Το ανόργανο σελήνιο αποτελεί ένα μικρό μέρος του συνόλου του σεληνίου διατροφικής προέλευσης, όμως χρησιμοποιείται συχνά

στα συμπληρώματα διατροφής και στον εμπλουτισμό των τροφίμων (Εικόνα 22.4).

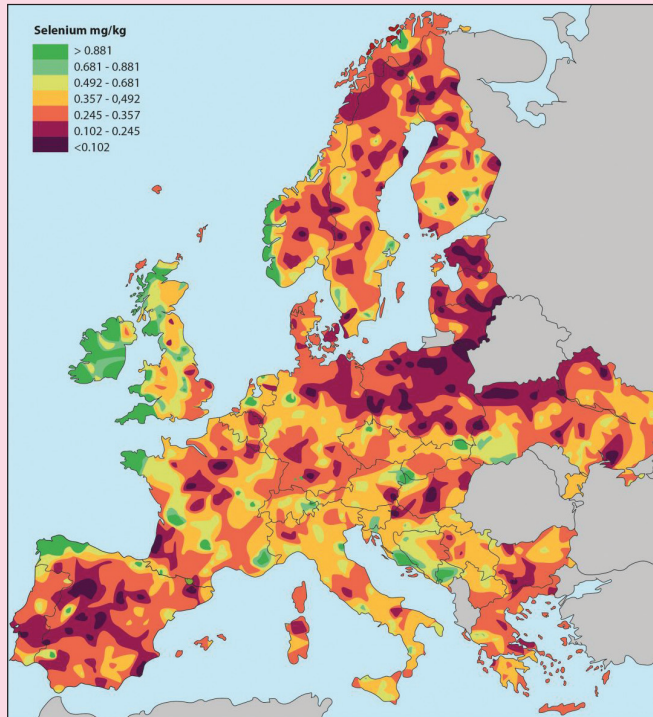
### Απορρόφηση Σεληνίου

Η απορρόφηση του σεληνίου γίνεται από το λεπτό έντερο, με τους μηχανισμούς με τους οποίους προσλαμβάνεται από τα εντεροκύτταρα να μην έχουν πλήρως διευκρινιστεί <sup>(11)</sup>. Η πλειονότητα του σεληνίου απορροφάται από τον ειλεό.

Η εντερική απορρόφηση δεν φαίνεται να ασκεί ρυθμιστικό ρόλο στην ομοιοστασία του σεληνίου καθώς ο βαθμός απορρόφησης του σεληνίου από το εντερικό επιθήλιο δεν επηρεάζεται από το status σεληνίου του οργανισμού <sup>(12)</sup>. Υπολογίζεται ότι σε μια συνήθη δίαιτα η αποτελεσματικότητα της απορρόφησης του σεληνίου (absorption efficiency) κυμαίνεται στο 70% <sup>(13)</sup>.

Η απορρόφηση των οργανικών μορφών σεληνίου είναι υψηλότερη των ανόργανων. Πιο συγκεκριμένα όταν λαμβάνεται ως σεληνομεθειονίνη, που αποτελεί την κύρια διατροφική μορφή σεληνίου, απορροφάται περισσότερο από το 90% <sup>(14,15)</sup>. Η οδός απορρόφησης της σεληνομεθειονίνης είναι η ίδια με την μεθειονίνη <sup>(14)</sup>. Παρόμοια υψηλή είναι και η απορρόφηση της σεληνοκυστεΐνης. Η απορρόφηση των ανόργανων μορφών είναι μικρότερη αλλά αρκετά υψηλή, με τον σεληνικό να απορροφάται καλύτερα (>90%) από τον σεληνίτη (>50%) <sup>(16)</sup>. Η μικρότερη απορρόφηση του σεληνίτη οφείλεται πιθανώς σε αλληλεπιδράσεις με τροφικά υποστρώματα <sup>(16)</sup>. Και οι δυο μορφές ανόργανου σεληνίου αποβάλλονται σε σημαντικό ποσοστό στα ούρα πριν να ενσωματωθούν στις πρωτεΐνες, με το κλάσμα του σεληνικού που αποβάλλεται στα ούρα να είναι υψηλότερο του αντίστοιχου του σεληνίτη <sup>(17)</sup>.

## ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΕΔΑΦΩΝ ΣΕ ΣΕΛΗΝΙΟ



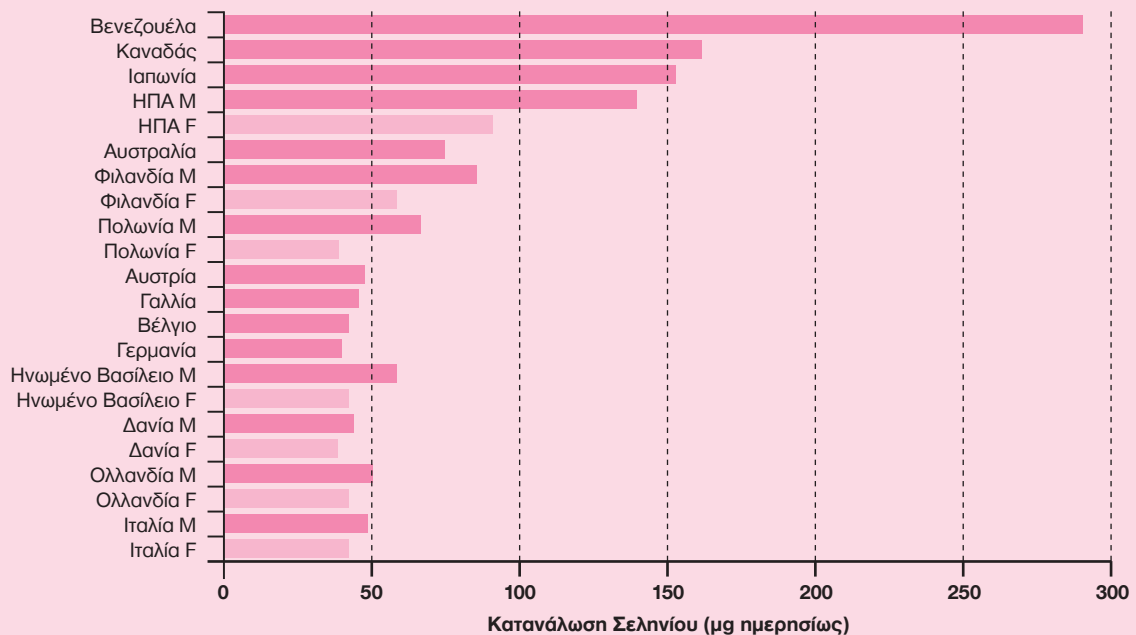
Η συγκέντρωση του σεληνίου στο έδαφος των Ευρωπαϊκών χωρών καθορίζεται πρωτίστως από την υποκείμενη γεωλογία και είναι γενικά πτωχή. Επιπροσθέτως, η βιοδιαθεσιμότητα αυτού του σεληνίου στα φυτά και ως εκ τούτου η είσοδος του στην τροφική αλυσίδα εξαρτάται από μια πληθώρα παραγόντων όπως:

- το pH του εδάφους,
- την οξειδοαναγωγική κατάσταση του εδάφους,
- την ποσότητα οργανικής ύλης του εδάφους,
- την ύπαρξη ιόντων στο έδαφος που ανταγωνίζονται το σελήνιο, όπως τα θειικά ιόντα, από την μικροβιακή δραστηριότητα,
- την υφή και την θερμοκρασία του εδάφους,
- την συχνότητα των βροχοπτώσεων κατά την περίοδο της καλλιέργειας,
- την άρδευση του εδάφους,
- και από άλλες μεταβλητές που σχετίζονται με τις μεταβολές στην θερμοκρασία και το pH του εδάφους

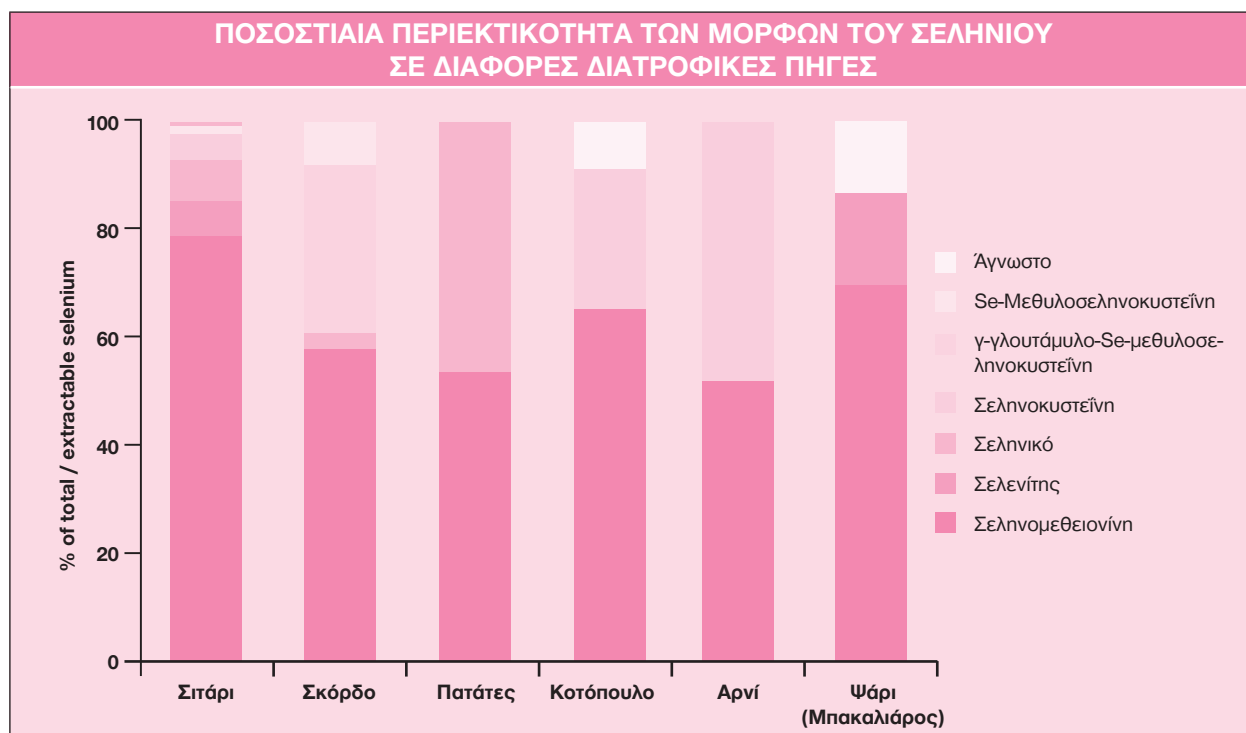
Στην Ευρώπη η μέση διατροφική πρόσληψη σεληνίου είναι οριακά επαρκής (30 - 90 μg ημερησίως, Ελλάδα: 39,3 μg ημερησίως).

Εικόνα 22.2: Περιεκτικότητα Ευρωπαϊκών εδαφών σε Σελήνιο <sup>(144)</sup>.

## ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΣΕΛΗΝΙΟΥ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΧΩΡΕΣ ΠΑΓΚΟΣΜΙΩΣ



Εικόνα 22.3: Κατανάλωση Σεληνίου σε διάφορες χώρες παγκοσμίως <sup>(145)</sup> (F= Γυναίκες, M= Άνδρες). Παρατηρείστε την τεράστια διαφορά μεταξύ Βενεζουέλας και Ιταλίας. Η μέση πρόσληψη σεληνίου στην Ευρώπη κυμαίνεται περίπου στα 40 μg ημερησίως, ενώ στις Η.Π.Α. κυμαίνεται στα 93 μg ημερησίως για τις γυναίκες και στα 134 μg ημερησίως για τους άνδρες.



Εικόνα 22.4: Η ποσοστιαία περιεκτικότητα των μορφών του Σεληνίου σε διάφορες διατροφικές πηγές <sup>(145)</sup>.

**Οργανικές Μορφές:** Se-Μεθυλοσεληνοκυστεΐνη, γ-γλουτάμυλο-Se-μεθυλοσεληνοκυστεΐνη, Σεληνοκυστεΐνη, Σεληνομεθειονίνη.

**Ανόργανες Μορφές:** Σεληνικό, Σελενίτης.

Η χημική μορφή του σεληνίου που εξέρχεται από τα εντεροκύτταρα δεν έχει καθοριστεί.

## Ηπατικός μεταβολισμός Σεληνίου

Μετά την απορρόφηση του το σελήνιο, εισέρχεται στο ήπαρ, όπου αναλόγως της χημικής δομής ακολουθεί διαφορετικές βιοχημικές οδούς:

1. Η σεληνομεθειονίνη είτε εισέρχεται στην αποθήκη μεθειονίνης του οργανισμού (methionine pool), από όπου ενσωματώνεται μη ειδικά σε πρωτεΐνες (π.χ. αλβουμίνη), είτε χρησιμοποιείται ως πηγή σεληνίου για την σύνθεση σεληνοκυστεΐνης (trans sulfuration pathway).
2. Η σεληνοκυστεΐνη, ο σεληνίτης και το σεληνικό αποτελούν τις πηγές σύνθεσης των αληθών σεληνοπρωτεϊνών. Η ενδοκυττάρια σύνθεση των αληθών σεληνοπρωτεϊνών περιλαμβάνει την αρχική μετατροπή των 3 μορφών σε σεληνίδιο (συν: σεληνίδιο του υδρογόνου / υδροσεληνίου). Εν συνεχεία το σεληνίδιο είτε τρέπεται σε ανενεργούς μεταβολίτες (σεληνίδια συνδεδεμένα με σάκχαρα) που απεκκρίνονται, είτε μετατρέπεται σε σεληνοφωσφορικό και σεληνοκυστεΐνη. Η τελευταία ενσωματώνεται με το μεταφορικό RNA (t-RNA) στην πολυπεπτιδική αλυσίδα της σεληνοπρωτεΐνης <sup>(18,19)</sup> (Εικόνα 22.5).

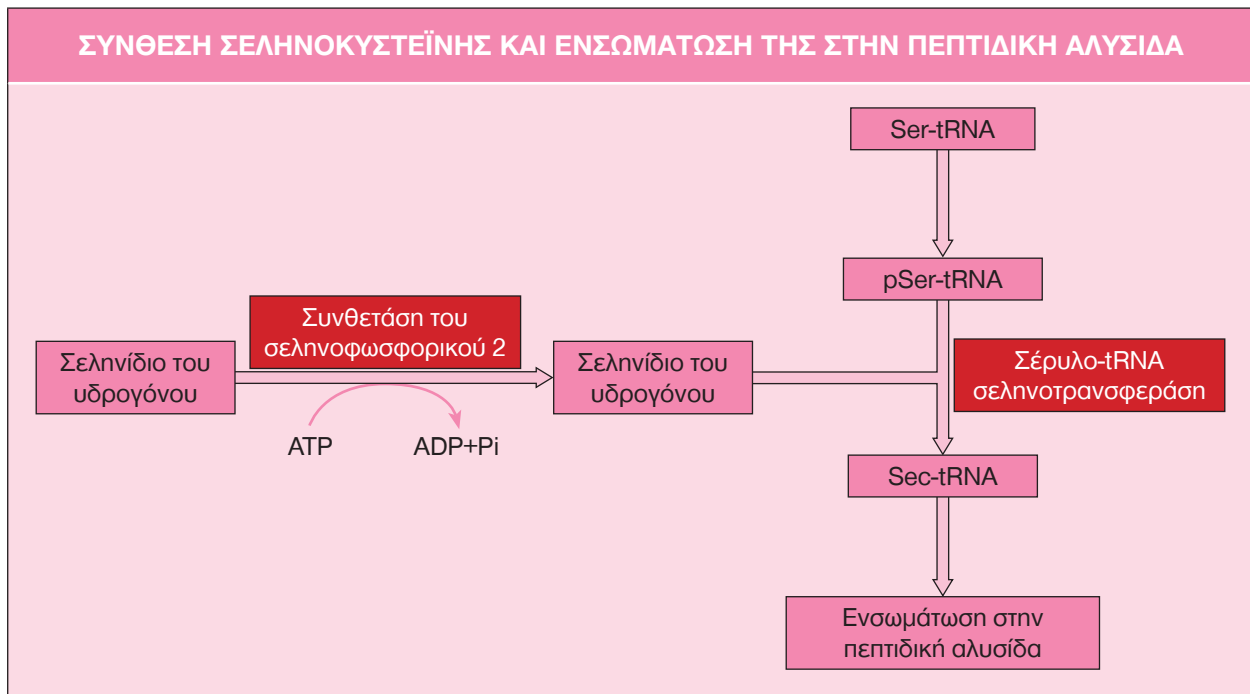
Αναλόγως των αναγκών του οργανισμού φαίνεται ότι υπάρχει ένας ενδογενής μηχανισμός ιεράρχησης του είδους των σεληνοπρωτεϊνών που συντίθενται.

## Συστηματική κυκλοφορία Σεληνίου

Στο πλάσμα, η πλειονότητα του σεληνίου, ανευρίσκεται σε 2 σεληνοπρωτεΐνες: την SEPP1 (σεληνοπρωτεΐνη P) και την εξωκυττάρια υπεροξειδάση γλουταθειόνης GPx3, αποτελώντας το 30-60% και 10-30% του σεληνίου της συστηματικής κυκλοφορίας, αντίστοιχα <sup>(19)</sup>.

Η SEPP1 αποτελεί μια εκ των σημαντικότερων σεληνοπρωτεϊνών καθώς έχει υψηλή περιεκτικότητα σε σεληνίο (περιέχει έως 10 αμινοξικά κατάλοιπα σεληνοκυστεΐνης) εκ των οποίων οι 9 βρίσκονται συγκεντρωμένες στο καρβοξυτελικό άκρο της και η 1 βρίσκεται στο αμινοτελικό άκρο της. Το μόριο της σεληνοκυστεΐνης στο αμινοτελικό άκρο προσδίδει οξειδοαναγωγικές ιδιότητες στη SEPP1. Η SEPP1 κυκλοφορεί σε δύο ισομορφές (την 50 και την 60 kDa που οφείλονται σε έναν πολυμορφισμό του γονιδίου της). Η ηπατική παραγωγή και η συγκέντρωσή της SEPP1 εξαρτάται από την πρόσληψη σεληνίου από τον οργανισμό. Η SEPP1, αποτελεί τον κύριο μεταφορέα του σεληνίου στο πλάσμα, και πιστεύεται ότι διαδραματίζει τον κύριο ρόλο στην ομοιοστασία του σεληνίου.

Το υπόλοιπο σελήνιο του πλάσματος αποτελείται από



**Εικόνα 22.5: Σύνθεση σεληνοκυστεΐνης και ενσωμάτωση της στην πεπτιδική αλυσίδα.** Το σεληνίδιο του υδρογόνου με την επίδραση της συνθετάσης του σεληνοφωσφορικού 2, τρέπεται σε σεληνοφωσφορικό. Το σεληνοφωσφορικό χρησιμοποιείται για τη σύνθεση του ειδικού tRNA της σεληνοκυστεΐνης, μέσω του οποίου η σεληνοκυστεΐνη ενσωματώνεται στην πεπτιδική αλυσίδα, παράγοντας την σεληνοπρωτεΐνη. Το tRNA της σεληνοκυστεΐνης προέρχεται από ένα ειδικά τροποποιημένο tRNA που μεταφέρει κανονικά σερίνη. Η σέρυλο-tRNA σεληνοτρασφεράση καταλύει την μετατροπή του tRNA σερίνης (Ser-tRNA) σε tRNA σεληνοκυστεΐνης, (Sec-tRNA), χρησιμοποιώντας ως δότη σεληνίου το σεληνοφωσφορικό.

την σεληνομεθειονίνη της αλβουμίνης και άλλων πρωτεϊνών<sup>(20-22)</sup>, ενώ ένα μικρό κλάσμα (<3%) ανευρίσκεται σε μικρές μοριακές ενώσεις όπως τα σεληνοσάκχαρα<sup>(20)</sup>. Μικρές ποσότητες σεληνίου ανευρίσκονται εντός των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων (στην υπεροξειδάση γλουταθειόνης GPx1). Η σχετική κατανομή του σεληνίου στο πλάσμα, μεταξύ αυτών των διαφορετικών ενώσεων επηρεάζεται από την ποσότητα και τη χημική δομή του σεληνίου στη διατροφή<sup>(23)</sup>.

### Ιστική κατανομή Σεληνίου

Ο θυρεοειδής αδένας έχει την υψηλότερη συγκέντρωση σεληνίου σε σχέση με το βάρος<sup>(24)</sup> ακολουθούμενη από τους νεφρούς, τους όρχεις και το ήπαρ<sup>(25,26)</sup>. Σε απόλυτο αριθμό η μεγαλύτερη συγκέντρωση σεληνίου ανευρίσκεται στους σκελετικούς μύες (30-50% του συνόλου του σεληνίου του οργανισμού), ενώ λιγότερο σελήνιο περιέχεται στα οστά (15%), το αίμα (10%), το ήπαρ (8%), τους νεφρούς (3%) και τον εγκέφαλο (3%)<sup>(25,27)</sup>.

Η συνολική συγκέντρωση σεληνίου στον άνθρωπο ποικίλλει σημαντικά αναλόγως της γεωγραφικής θέσης διαμονής. Σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις σεληνίου έχουν περιγραφεί σε άτομα διαμένοντα σε περιοχές όπου το υπέδαφος έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε σελήνιο<sup>(27)</sup>. Ως εκ τούτου έχουν περιγραφεί συνολικές συγκεντρώσεις σεληνίου σε ένα εύρος που κυμαίνεται

μεταξύ 5 και 20 mg σε πληθυσμούς στην Πολωνία, στην Γερμανία και στις ΗΠΑ, αντανακλώντας την διαφορετική συγκέντρωση του σεληνίου στο υπέδαφος (**Εικόνες 22.2 και 22.3**).

Οι μηχανισμοί της ιστικής κατανομής του σεληνίου δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί<sup>(11)</sup>. Φαίνεται ότι η SEPP1 διαδραματίζει τον σημαντικότερο ρόλο στην ιστική κατανομή του σεληνίου, εν αντιθέσει με την GPx3 της συστηματικής κυκλοφορίας η οποία δεν μετέχει στην παροχή σεληνίου στους ιστούς. Εξαιρέση αποτελεί ο θυρεοειδής αδένας, ο οποίος προσλαμβάνει το απαιτούμενο σελήνιο χωρίς την μεσολάβηση της SEPP1 κάτι που δικαιολογείται από την αναγκαιότητα σύνθεσης των υψηλής λειτουργικής και μεταβολικής σημασίας αποϊωδονασών.

Η πρόσληψη της SEPP1 από τα κύτταρα γίνεται μέσω του υποδοχέα AroER2<sup>(28-30)</sup>. Πιστεύεται πάντως ότι υπάρχουν εξειδικευμένοι ιστικοί υποδοχείς και για τις άλλες σεληνοπρωτεΐνες.

Η ιστική κατανομή και παροχή σεληνίου, υπόκειται σε ιεραρχική διαφοροποίηση. Συγκεκριμένα, φαίνεται πως ο εγκέφαλος και οι όρχεις τείνουν να διατηρήσουν ικανοποιητικά επίπεδα σεληνίου ακόμα και σε καταστάσεις ανεπάρκειας σεληνίου.

## Αποθήκευση Σεληνίου

Δεν έχουν περιγραφεί συγκεκριμένες αποθήκες σεληνίου στον οργανισμό. Τον ρόλο των δεξαμενών διαδραματίζουν η σεληνομεθειονίνη και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης του ήπατος (GSHPx-1) και η SEPP1:

- Η σεληνομεθειονίνη ενσωματώνεται μη ειδικά στις πρωτεΐνες του οργανισμού και ως εκ τούτου ανευρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε όργανα με υψηλό ρυθμό πρωτεϊνικής σύνθεσης, όπως οι σκελετικοί μύες. Το σελήνιο αυτό μπορεί να κινητοποιηθεί αναλόγως των αναγκών του οργανισμού μέσω μετατροπής της σεληνομεθειονίνης σε σεληνοκυστεΐνη στο ήπαρ ή στους νεφρούς.
- Η δεύτερη δεξαμενή σεληνίου του οργανισμού είναι το σελήνιο που ανευρίσκεται στην υπεροξειδάση γλουταθειόνης του ήπατος (GSHPx-1). Επί μείωσης της διατροφικής πρόσληψης σεληνίου μειώνεται η σύνθεση της GSHPx-1, διασφαλίζοντας ότι υπάρχει διαθέσιμο σελήνιο για την σύνθεση λοιπών σεληνοπρωτεϊνών.
- Η SEPP1 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία του σεληνίου καθώς περιέχει 10 αμινοξικά κατάλοιπα σεληνοκυστεΐνης και αποτελεί τον κύριο μεταφορέα του σεληνίου στο πλάσμα και τους ιστούς.

## Απέκκριση Σεληνίου

Το σελήνιο απεκκρίνεται υπό μορφή μεθυλιωμένων ανενεργών παραγώγων (διμεθυλοσεληνίδιο (που αποβάλλεται μέσω της εκπνοής) ή τριμεθυλοσεληνόνιο (που αποβάλλεται μέσω των ούρων)).

Ο μηχανισμός που ρυθμίζει την παραγωγή των εκκριτικών μεταβολιτών δεν έχει διευκρινιστεί, αλλά θεωρείται ότι είναι υπεύθυνος για τη διατήρηση της ομοιοστασίας του σεληνίου <sup>(32)</sup>.

Η κύρια οδός απέκκρισης σεληνίου από τον οργανισμό είναι η νεφρική. Σε αύξηση του ρυθμού αποβολής σεληνίου από τον οργανισμό ανενεργοί πηπτικοί μεταβολίτες σεληνίου εντοπίζονται και στην εκπνοή (διμεθυλοσεληνίδιο) <sup>(31)</sup>.

Ο μεταβολισμός του σεληνίου (με έμφαση στην SEPP1) απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 22.6**.

## Ομοιοστασία Σεληνίου

Η ομοιοστασία του σεληνίου του οργανισμού φαίνεται ότι ρυθμίζεται στο ήπαρ. Το σελήνιο μετά την απορρόφηση του και μέσω των λειτουργικών δεξαμενών του εισέρχεται στα ηπατικά κύτταρα, όπου αναλόγως των

αναγκών του οργανισμού σε σελήνιο,

- είτε χρησιμοποιείται για την σύνθεση των σεληνοπρωτεϊνών
- είτε τρέπεται σε μεθυλιωμένους ανενεργούς μεταβολίτες, οι οποίοι εν συνεχεία αποβάλλονται πρωτίτως μέσω των ούρων και δευτερευόντως μέσω των νεφρών.

Αν και ο μηχανισμός δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί φαίνεται ότι αυτός ο ρυθμιστικός μηχανισμός λαμβάνει χώρα στο επίπεδο του σεληνιδίου <sup>(33)</sup>.

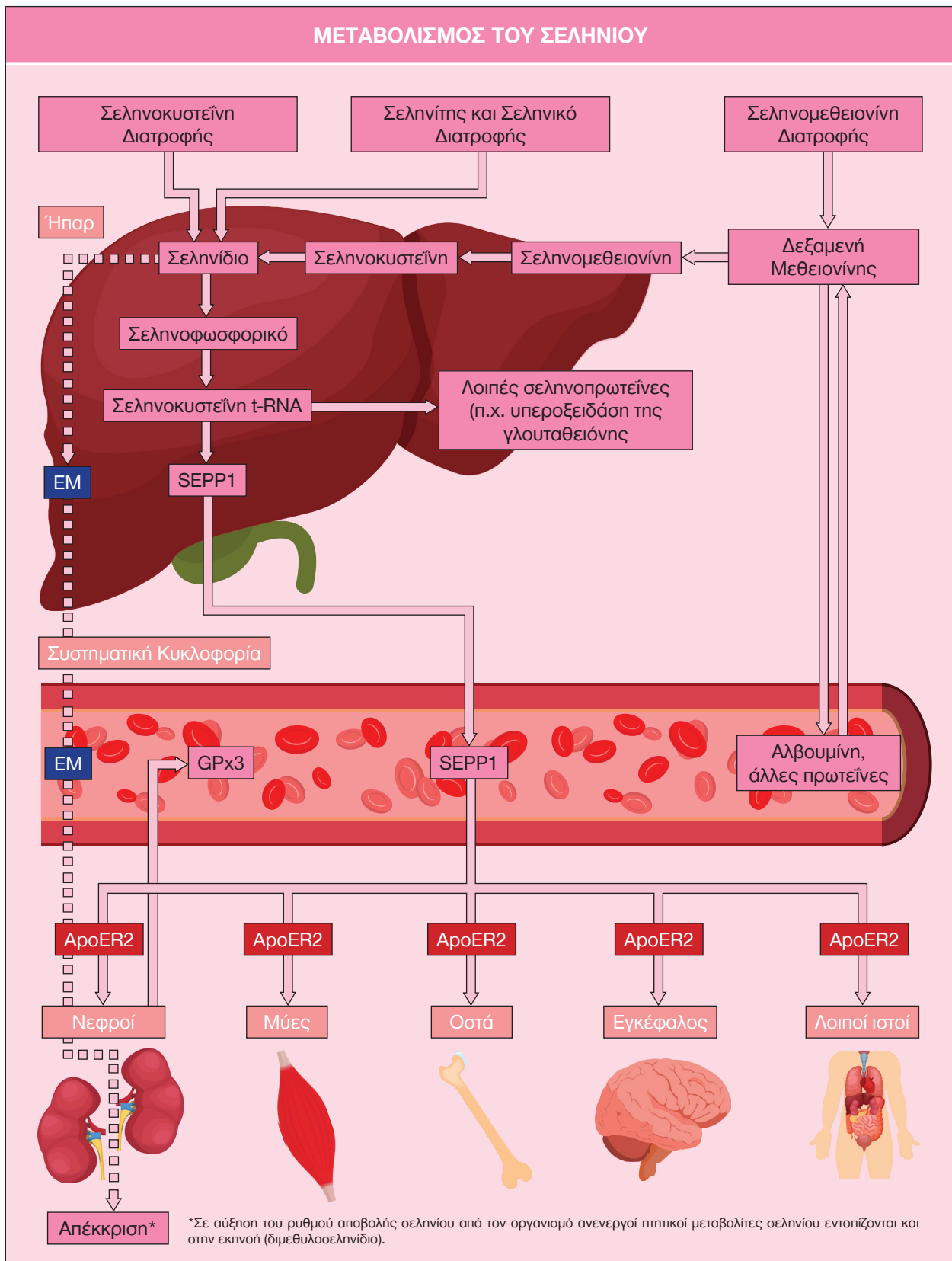
## Βιολογικός ρόλος Σεληνίου

Ο κύριος ρόλος του σεληνίου στον οργανισμό είναι ότι αποτελεί βασικό δομικό στοιχείο μιας μεγάλης κατηγορίας πρωτεϊνών, οι οποίες διακρίνονται σε 3 επιμέρους υποκατηγορίες:

1. πρωτεΐνες στις οποίες το σελήνιο προσδένεται ειδικά ως συμπαράγοντας
2. πρωτεΐνες στις οποίες το σελήνιο προσδένεται μη-ειδικά με τη μορφή σεληνομεθειονίνης (π.χ. αλβουμίνη)
3. πρωτεΐνες οι οποίες περιέχουν σελήνιο με τη μορφή της γενετικά κωδικοποιημένης σεληνοκυστεΐνης. Η ομάδα των πρωτεϊνών που περιέχουν σεληνοκυστεΐνη ως αναπόσπαστο τμήμα της πολυπεπτιδικής τους αλυσίδας ορίζονται ως σεληνοπρωτεΐνες (αληθείς σεληνοπρωτεΐνες).

Οι σημαντικότερες εξ αυτών των πρωτεϊνών είναι οι σεληνοπρωτεΐνες. Οι σεληνοπρωτεΐνες απαντώνται σε όλες τις μορφές της ζωής (και σε προκαρυωτικά και ευκαρυωτικά κύτταρα). Συνολικά στην φύση έχουν περιγραφεί 30 οικογένειες σεληνοπρωτεϊνών <sup>(34,35)</sup>. Τα σεληνοπρωτεώματα μεταξύ των διαφόρων ειδών είναι σε γενικές γραμμές μικρά. Η μεγαλύτερη ποικιλία συναντάται στα ψάρια, στον άνθρωπο και στα ποντίκια με 30, 25 και 24 σεληνοπρωτεΐνες αντίστοιχα. Η σημασία των σεληνοπρωτεϊνών για την ζωή αναδείχθηκε από πειράματα σε ποντίκια από τα οποία είχε αφαιρεθεί το γονίδιο σύνθεσης του μεταφορικού RNA που μεταφέρει σεληνοκυστεΐνη κάτι που οδήγησε σε πρόωρο εμβρυικό θάνατο στα ποντίκια. Το ανθρώπινο σεληνοπρωτέωμα αποτελείται από 17 οικογένειες σεληνοπρωτεϊνών, μερικές από τις οποίες διαθέτουν πολλαπλά γονίδια με παρόμοιες λειτουργίες <sup>(35)</sup>. Οι οικογένειες αυτές περιλαμβάνουν τις παρακάτω σεληνοπρωτεΐνες:

- υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης (GPx) (πέντε γονίδια),



Εικόνα 22.6: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού του Σεληνίου.

EM: εκκρηκτικοί μεταβολίτες, GPx3: υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, SEPP1: σεληνοπρωτεΐνη P.

- αναγωγάσες της θειορεδοξίνης (TrxR) (τρία γονίδια),
- αποϊωδιονάσες της ιωδοθυρονίνης (DIOs) (τρία γονίδια), και
- συνθετάση σελινοφωσφορικού 2 (SPS2).

Οι υπόλοιπες σελινοπρωτεΐνες αναφέρονται με αλφαβητική σειρά και περιλαμβάνουν τις εξής:

- 15-kDa σελινοπρωτεΐνη/Sep15,
- SelH,
- Sell,
- SelK,
- SelM,
- SelN,
- SelO,
- SelP/SepP,
- SelR,
- SelS,
- SelT,
- SelV,
- και SelW.

Τα επιμέρους χαρακτηριστικά και ο βιολογικός ρόλος των βασικών σελινοπρωτεϊνών περιγράφονται στον **πίνακα 22.1**.

## Ρύθμιση της σύνθεσης των σελινοπρωτεϊνών

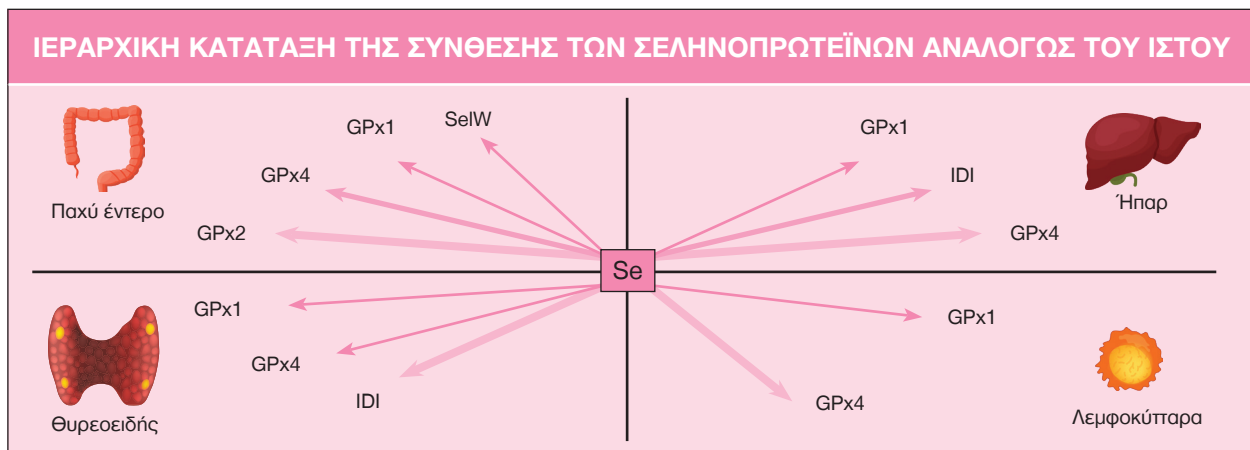
Αναλόγως των αναγκών του οργανισμού φαίνεται ότι υπάρχει ένας ενδογενής μηχανισμός ιεράρχησης του είδους των σελινοπρωτεϊνών που συντίθενται. Η ιεραρχική κατάταξη στην σύνθεση των σελινοπρωτεϊνών εξαρτάται από τον εκάστοτε ιστό (**Εικόνα 22.7**) και από

την ποσότητα σελινίου στον οργανισμό.

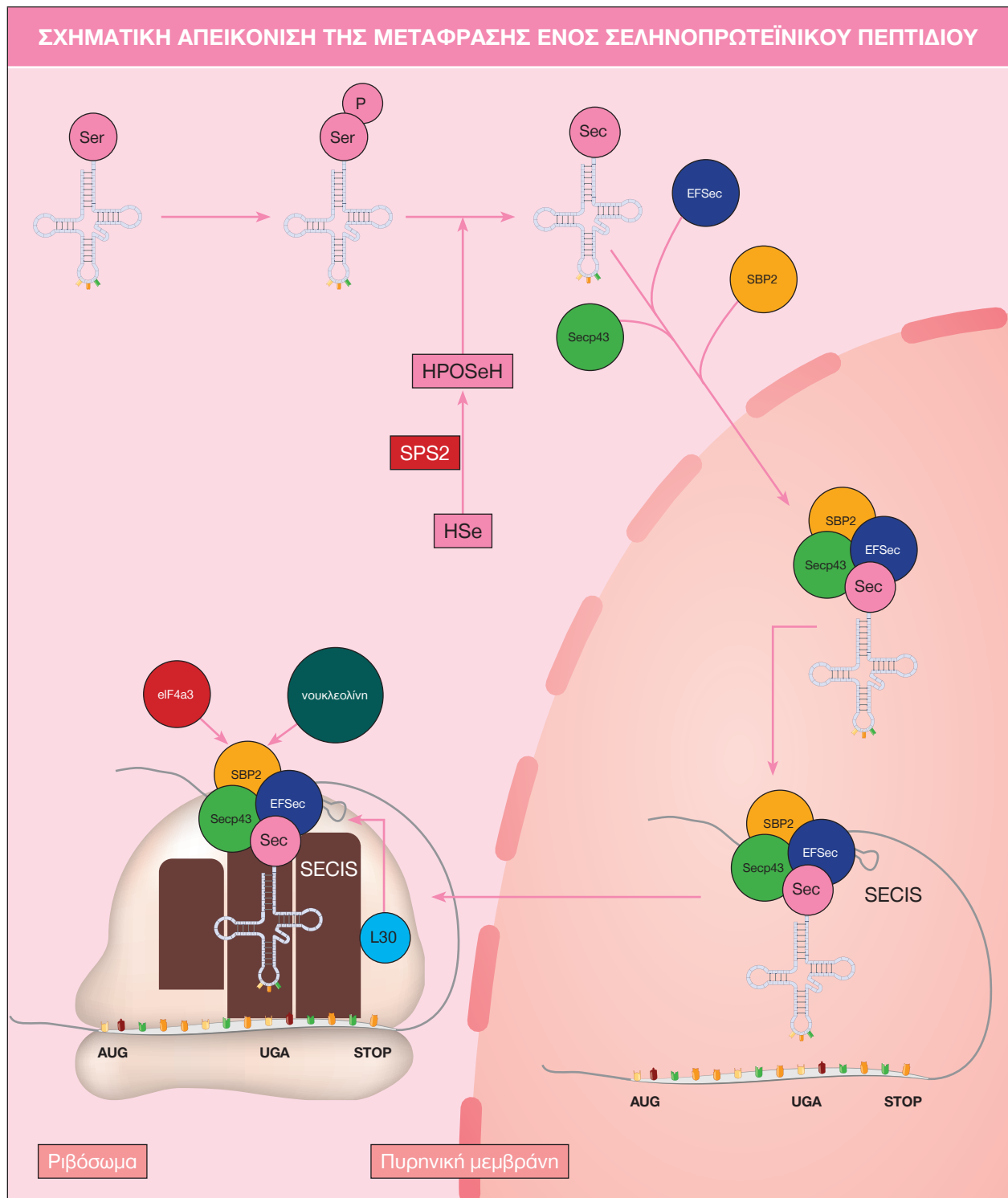
Η ιεραρχική κατάταξη στην σύνθεση των σελινοπρωτεϊνών αναλόγως του ιστού οφείλεται στη διαφορετική βιολογική δράση της εκάστοτε σελινοπρωτεΐνης.

Εκτός της ιστικής διαφοροποίησης, η σύνθεση των σελινοπρωτεϊνών εξαρτάται άμεσα από τα επίπεδα του σελινίου. Η ένδεια σελινίου δεν επηρεάζει με τον ίδιο τρόπο την σύνθεση όλων των σελινοπρωτεϊνών. Σε καταστάσεις ένδειας, ο οργανισμός, δίνει προτεραιότητα στην παραγωγή συγκεκριμένων σελινοπρωτεϊνών (όπως οι TrxRs και οι αποϊωδιονάσες) έναντι άλλων (όπως οι σελινοπρωτεΐνες GPx1, H, W και S που θεωρούνται σελινοπρωτεΐνες εξαρτώμενες από το στρες). Η συγκεκριμένη ιεραρχία προκύπτει, καθώς ο οργανισμός δίνει προτεραιότητα στην διασφάλιση των μεταβολικών λειτουργιών έναντι της αντιοξειδωτικής προστασίας.

Η ρυθμιστική επίδραση στην σύνθεση των σελινοπρωτεϊνών λαμβάνει χώρα στο επίπεδο του σχηματισμού του μεταφραστικού συμπλόκου. Συγκεκριμένα, το tRNA της σελινοκυστεΐνης, προκειμένου να ενσωματωθεί στην επιμηκυνόμενη πεπτιδική αλυσίδα, συνδέεται διαδοχικά με 2 δύο βοηθητικές πρωτεΐνες, τη σελινοκυστεϊνική δεσμευτική πρωτεΐνη 2 (Selenocysteine Binding Protein 2 (SBP2)) και τον παράγοντα επιμήκυνσης της σελινοκυστεΐνης (Elongation Factor for Selenocysteine (EFSec)). Το σύμπλοκο που δημιουργείται μαζί με την πρωτεΐνη πρόσδεσης στο RNA, Secp 43 ενσωματώνεται στο ειδικά διαμορφωμένο mRNA, μέσω συγκεκριμένης αλληλουχίας βάσεων SECIS (Selenocysteine-inserting sequences). Η ενσωμάτωση του συμπλόκου ακολουθείται από την μεταφορά του mRNA στο ριβόσωμα, όπου μεταφράζεται στο πεπτίδιο μιας σελινοπρωτεΐνης (**Εικόνα 22.8**).



**Εικόνα 22.7: Ιεραρχική κατάταξη της σύνθεσης των σελινοπρωτεϊνών αναλόγως του ιστού.** Το είδος των σελινοπρωτεϊνών που συντίθεται στους περιφερικούς ιστούς διαφέρει από ιστό σε ιστό και εξαρτάται από την βιολογική δράση της εκάστοτε σελινοπρωτεΐνης. Επί παραδείγματι στον θυρεοειδή δίδεται προτεραιότητα στη σύνθεση των αποϊωδιονασών της ιωδοθυρονίνης για τη διασφάλιση της θυρεοειδικής λειτουργίας, ενώ στο ήπαρ και στα λεμφοκύτταρα δίνεται προτεραιότητα στη σύνθεση της GPx4 για τη διασφάλιση της αντιοξειδωτικής λειτουργίας.



**Εικόνα 22.8: Σχηματική απεικόνιση της μετάφρασης ενός σελήνοπρωτεϊνικού πεπτιδίου.** Η σέρυλο-tRNA σελήνοτρασφεράση καταλύει την μετατροπή του tRNA σερίνης (Ser-tRNA) σε tRNA σελήνοκυστεΐνης, (Sec-tRNA), χρησιμοποιώντας ως δότη σελήνιου το σελήνοφωσφορικό. Το σελήνοφωσφορικό (HPOSeH) παράγεται από το σελήνιο του υδρογόνου (HSe) με την επίδραση της συνθετάσης του σελήνοφωσφορικού (SPS2). Το tRNA της σελήνοκυστεΐνης που προκύπτει συνδέεται διαδοχικά με δύο βοηθητικές πρωτεΐνες, τη σελήνοκυστεϊνική δεσμευτική πρωτεΐνη 2 (Selenocysteine Binding Protein 2 (SBP2)) και τον παράγοντα επιμήκυνσης της σελήνοκυστεΐνης (Elongation Factor for Selenocysteine (EFSec)). Το σύμπλοκο που δημιουργείται μαζί με την πρωτεΐνη πρόσδεσης στο RNA, Secp 43 ενσωματώνεται στο ειδικά διαμορφωμένο mRNA, μέσω συγκεκριμένης αλληλουχίας βάσεων SECIS (Selenocysteine-inserting sequences). Η ενσωμάτωση του συμπλόκου ακολουθείται από την μεταφορά του mRNA στο ριβόσωμα, όπου μεταφράζεται στο πεπτίδιο μιας σελήνοπρωτεΐνης. Η ρυθμιστική επίδραση στο επίπεδο της μετάφρασης μεσολαβείται από τον παράγοντα eIF4a3 και τις πρωτεΐνες νουκλεολίνη και L30.



ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΡΙΩΝ ΣΕΛΗΝΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ <sup>(36-40)</sup>

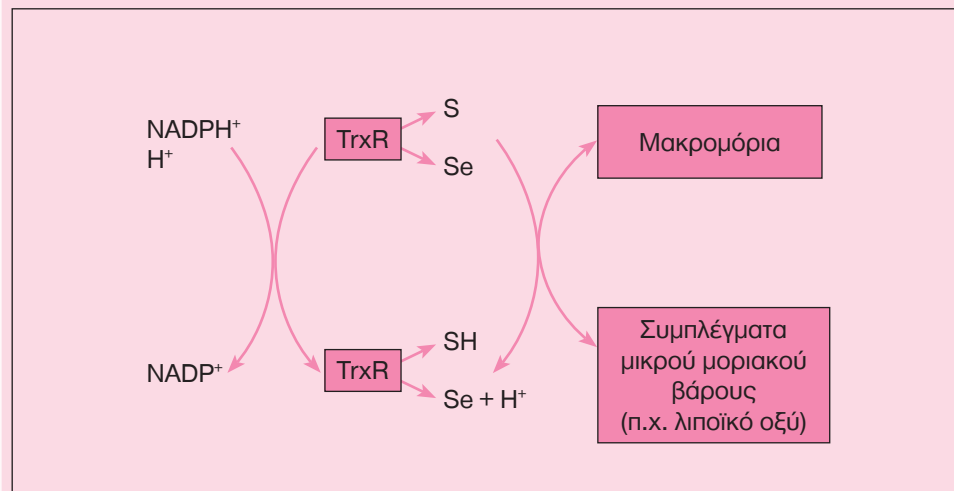
Σεληνοπρωτεΐνη	Βιολογικός ρόλος
Υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης (GPxs)	<p>Οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης είναι ευρέως γνωστές για την ικανότητά τους να καταλύουν την αναγωγή ενός μεγάλου αριθμού οξειδωτικών παραγόντων και επομένως να προστατεύουν τα κύτταρα από την οξειδωτική καταστροφή.</p>
	<p>Οι οξειδωτικοί παράγοντες περιλαμβάνουν το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), οργανικά υπεροξειδία, υπεροξειδία λιπαρών οξέων και υπεροξειδία της χοληστερόλης. Για την αναγωγή του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης χρησιμοποιεί ηλεκτρόνια από την οξείδωση του τριπεπτιδίου της γλουταθειόνης (GSH), σύμφωνα με την αντίδραση:</p>
	$\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{GSH} \xrightarrow{\text{GPx}} \text{GSSG} + 2\text{H}_2\text{O}$
	<p>Στις αντιδράσεις αναγωγής των υπόλοιπων υπεροξειδίων, τα υπεροξειδία ανάγονται στις αντίστοιχες αλκοόλες όπου το ROOH συμβολίζει τα διάφορα υπεροξειδία.</p>
	$\text{ROOH} + 2\text{GSH} \longrightarrow \text{ROH} + \text{H}_2\text{O} + \text{GSSG}$
<p>Έχουν αναγνωρισθεί 8 ισοένζυμα υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, εκ των οποίων 6 απαντώνται στον άνθρωπο. Από αυτές 5 είναι σεληνοπρωτεΐνες (1,2,3,4 &amp; 6).</p>	
<p>Χαμηλά επίπεδα υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης όπως μετρώνται στον ορό, έχουν περιγραφεί σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και πρωτεϊνουρία, υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας και λεύκη.</p>	
<b>Ισοένζυμα υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης</b>	
<b>GPx1</b>	<p>Εκφράζεται σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού, ασκώντας ισχυρή αντιοξειδωτική δράση στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου. Χρησιμεύει ως δεξαμενή αποθήκευσης σεληνίου.</p>
<b>GPx2</b>	<p>Αντιοξειδωτική δράση στον γαστρεντερικό σωλήνα, καθώς εκφράζεται πρωτίστως στο εντερικό επιθήλιο.</p>
<b>GPx3</b>	<p>Παράγεται από τα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και της κάψας του Bowman από όπου διοχετεύεται στο υπόλοιπο σώμα μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας. Ασκεί αντιοξειδωτική δράση στον εξωκυττάριο χώρο και στο πλάσμα, καθώς αποτελεί την δεύτερη πιο άφθονη σεληνοπρωτεΐνη στο πλάσμα μετά από την σεληνοπρωτεΐνη P.</p>
<b>GPx4</b>	<p>Αντιοξειδωτική δράση στις μεμβράνες (καταλύει την αναγωγή των λιποειδικών υπεροξειδίων και των υδροϋπεροξειδίων των εστέρων χοληστερόλης των κυτταρικών μεμβρανών). Αποτελεί δομική πρωτεΐνη του σπέρματος, συμμετέχει στην ωρίμανση του σπέρματος και την ανδρική γονιμότητα και φαίνεται ότι διαδραματίζει ένα πιθανό ρόλο στην απόπτωση.</p>
<b>GPx6</b>	<p>Αποτελεί ομόλογο της GPx1. Εντοπίζεται στο οσφρητικό επιθήλιο και στους εμβρυϊκούς ιστούς, ωστόσο ο βιολογικός της ρόλος παραμένει εν πολλοίς ασαφής.</p>

### Αναγωγάσες της θειορεδοξίνης (TrxRs)

Οι αναγωγάσες της θειορεδοξίνης χρησιμοποιούν ένα ευρύ φάσμα μορίων (μακρομόρια στα οποία οι δισουλφιδικοί δεσμοί παίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση των λειτουργιών τους και συμπλέγματα μικρού μοριακού βάρους) σαν υπόστρωμα και το NADPH σαν συμπαράγοντα.

Όπως προδίδει η ονομασία τους καταλύουν την αντίδραση αναγωγής της οξειδωμένης θειορεδοξίνης. Επειδή ωστόσο δεν εμφανίζουν μεγάλη εξειδίκευση ως προς το υπόστρωμα που αναγάγουν, μπορούν να χρησιμοποιήσουν ως υπόστρωμα ένα μεγάλο αριθμό μορίων (όπως το υδροξείδιο του υδρογόνου, το λιποϊκό οξύ, το ασκορβικό οξύ και την ουμπικινόνη).

Το σύστημα αναγωγής της θειορεδοξίνης εμπλέκεται σε πληθώρα φυσιολογικών κυτταρικών λειτουργιών, όπως είναι η προστασία των κυττάρων από το οξειδωτικό στρες, η μεταφορά του κυτταρικού σήματος, η ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης και της αποτροπής της απόπτωσης <sup>(36,44,45)</sup>.



### Αναγωγάσες της Θειορεδοξίνης

<b>TR1</b>	Εκφράζεται σε όλους τους ιστούς / Ανευρίσκεται στο κυτταρόπλασμα
<b>TR2</b>	Εκφράζεται στους όρχεις
<b>TR3</b>	Εκφράζεται σε όλους τους ιστούς / Ανευρίσκεται στα μιτοχόνδρια

### Αποϊωδιονάσες της ιωδοθυρονίνης (DIOs)

Οι αποϊωδιονάσες της ιωδοθυρονίνης (DIOs) συνδέουν τις βιολογικές δράσεις του σεληνίου με τον μεταβολισμό των ορμονών του θυρεοειδούς <sup>(39)</sup>. Διακρίνονται σε 3 ισομορφές 1, 2, και 3 οι οποίες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το σημείο δράσης τους, τη ρύθμιση της δράσης τους, το υπόστρωμα και την κινητική των αντιδράσεων που καταλύουν <sup>(40)</sup>.

Οι DIO1 και DIO3 είναι διαμεμβρανικές, ενώ η DIO2 βρίσκεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Η DIO1 εκφράζεται σε υψηλές ποσότητες στο ήπαρ, τους νεφρούς, τον θυρεοειδή και θύμο αδένες και είναι υπεύθυνη για το μεγαλύτερο ποσοστό της κυκλοφορούσας T3 στον ανθρώπινο οργανισμό. Η DIO2 εκφράζεται κυρίως στο θυρεοειδή αδένες, στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στο θύμο αδένες, στην καρδιά στο μυϊκό και το λιπώδη ιστό, ενώ η DIO3 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στους ιστούς των νεογνών.

Οι δράσεις των αποϊωδιονασών δεν εντοπίζονται αποκλειστικά στον θυρεοειδή αδένες αλλά εμπλέκονται και σε διεργασίες αποϊωδίωσης εκτός του θυρεοειδούς με εξειδίκευση ανά ιστό και όργανο (αναλόγως του σημείου έκφρασής τους). Ως εκ τούτου ο ρόλος του σεληνίου στην φυσιολογική ανάπτυξη και τον μεταβολισμό δεν περιορίζεται μόνο στην ρύθμιση της φυσιολογικής θυρεοειδικής λειτουργίας.

Αποϊωδιονάσες της ιωδοθυρονίνης	
Όνομασία	Βιολογικός ρόλος
<b>DIO1 &amp; DIO2</b>	<p>Καταλύουν:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• την αποϊωδίωση της θυροξίνης (T4) με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της T3</li> <li>• την αποϊωδίωση της ανάστροφης T3 με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της T2</li> </ul>
<b>DIO1 &amp; DIO3</b>	<p>Καταλύουν:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• την αποϊωδίωση της T4 με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της ανάστροφης T3</li> <li>• την αποϊωδίωση της T3 με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της T2</li> </ul>
<p>The diagram illustrates the enzymatic conversion of Thyroxine (T<sub>4</sub>) to other thyroid hormones. T<sub>4</sub> (3,5,3',5'-tetraiodo-L-tyrosine) is converted to rT<sub>3</sub> (3,5,3'-triiodo-L-tyrosine) by DIO1 and DIO3. T<sub>4</sub> is also converted to T<sub>3</sub> (3,5,3'-triiodo-L-tyrosine) by DIO1 and DIO2. Finally, T<sub>3</sub> is converted to 3,3'-T<sub>2</sub> (3,3'-diiodo-L-tyrosine) by DIO1 and DIO2.</p>	
<b>Συνθετάση Σελννοφωσφορικού 2 (SPS2)</b>	Αποτελεί βασικό συστατικό του μηχανισμού βιοσύνθεσης της σελννοκυστεΐνης, συνθέτοντας σελννοφωσφορικό (ενεργοποιημένη μορφή σεληνίου) από σελννίδιο υδρογόνου και ATP <sup>(39)</sup> (Εικόνα 22.5).
<b>Σελννοπρωτεΐνη P (SEPP1)</b>	Η σελννοπρωτεΐνη P αποτελεί εξωκυττάρια γλυκοπρωτεΐνη που περιέχει μέχρι 10 αμινοξικά κατάλοιπα σελννοκυστεΐνης στην πολυπεπτιδική της αλυσίδα. Συντίθεται κυρίως στο ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό στους νεφρούς, στην καρδιά και στους πνεύμονες. Αποτελεί τον κύριο μεταφορέα του σεληνίου στο πλάσμα και στους ιστούς, ασκεί αντιοξειδωτική δράση στο πλάσμα και πιστεύεται ότι διαδραματίζει τον κύριο ρόλο στην ομοιοστασία του σεληνίου. Η σύνθεσή της μειώνεται επί ηπατικής δυσπραγίας <sup>(41-43)</sup> .
<b>Σελννοπρωτεΐνη 15 kDa (Sep 15)</b>	<p>Η σελννοπρωτεΐνη Sep15 αποτελεί μια από τις πρώτες σελννοπρωτεΐνες που αναγνωρίστηκαν και αποτελεί διαμεμβρανική πρωτεΐνη που βρίσκεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων. Εκφράζεται σε διάφορους ιστούς, με υψηλότερα επίπεδα στον εγκέφαλο, στους πνεύμονες, στους όρχεις, στο ήπαρ, στον θυροειδή, στον προστάτη και στους νεφρούς. Η έκφρασή της εξαρτάται από τη διαιτητική πρόσληψη σεληνίου.</p> <p>Αν και ο βιολογικός ρόλος της Sep15 παραμένει εν πολλοίς αδιευκρίνιστος, πιθανώς εμπλέκεται στο πακετάρισμα των γλυκοπρωτεϊνών <sup>(39)</sup>.</p>
<b>Σελννοπρωτεΐνη 18kDa</b>	Συντηρεί τα επίπεδα σεληνίου στους νεφρούς σε περιόδους έλλειψης.
<b>Σελννοπρωτεΐνη M</b>	Αποτελεί ομόλογη πρωτεΐνη της Sep15, και φαίνεται ότι παρουσιάζει παρόμοιες βιολογικές λειτουργίες.
<b>Σελννοπρωτεΐνη N</b>	Εκφράζεται σε όλα τα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού με εξέχοντα τα μυϊκά κύτταρα. Αν και ο ρόλος της παραμένει εν πολλοίς αδιευκρίνιστος, φαίνεται ότι μετέχει στην μυϊκή αναδόμηση. Η διαταραχή της έχει συσχετιστεί με μυϊκή δυστροφία και διάφορες μυοπάθειες.
<b>Σελννοπρωτεΐνη H</b>	Εντοπίζεται στον πυρήνα των κυττάρων, διαδραματίζοντας ρυθμιστικό ρόλο στην μεταγραφή γονιδίων που εμπλέκονται στην de novo σύνθεση της γλουταθειόνης και διαφόρων πρωτεϊνών κυτταρικής απόκρισης στο στρες. Η σύνθεση της εξαρτάται άμεσα από τα επίπεδα σεληνίου στον οργανισμό.

<b>Σελννοπρωτεΐνη I</b>	Αποτελεί προσφάτως ανακαλυφθείσα σελννοπρωτεΐνη. Εντοπίζεται στην κυτταρική μεμβράνη και φαίνεται ότι συμμετέχει-εμπλέκεται στη βιοσύνθεση της φωσφατιδυλοαιθανολαμίνης.
<b>Σελννοπρωτεΐνη K</b>	Ανευρίσκεται σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού, αλλά σε υψηλότερες ποσότητες εκφράζεται στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, της καρδιάς και του εγκεφάλου. Θεωρείται ως ρυθμιστής του οξειδωτικού στρες των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και εμπλέκεται στην ρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης.
<b>Σελννοπρωτεΐνη O</b>	Αποτελεί την μεγαλύτερη σελννοπρωτεΐνη του οργανισμού και συμμετέχει σε μονοπάτια μεταγωγής κυτταρικού σήματος.
<b>Σελννοπρωτεΐνη R (αναγωγή του σουλφοξειδίου της μεθειονίνης B1)</b>	Το σύστημα της αναγωγής του σουλφοξειδίου της μεθειονίνης, εμπλέκεται στην προστασία από το οξειδωτικό στρες. Συγκεκριμένα, μετέχει στην αναγωγή των οξειδωμένων υπολειμμάτων μεθειονίνης (σουλφοξειδία μεθειονίνης) των πρωτεϊνών. Τα σουλφοξειδία μεθειονίνης επηρεάζουν την δομή και λειτουργία των πρωτεϊνών που περιέχουν μεθειονίνη και ως εκ τούτου είναι σημαντικό να ανάγονται.  Στον άνθρωπο έχουν περιγραφεί 2 αναγωγάσες του σουλφοξειδίου της μεθειονίνης, η MsrA και η MsrB, οι οποίες κωδικοποιούνται από-κωδικοποιούνται από ένα γονίδιο MSRA και τρία γονίδια MSRB (MSRB1-3). Η MsrA καταλύει την αναγωγή της S-μορφής του σουλφοξειδίου της μεθειονίνης, ενώ η R-μορφή του σουλφοξειδίου της μεθειονίνης ανάγεται από τις MsrB1, 2 ή 3. Εξ αυτών μόνο η MsrB1 έχει χαρακτηριστεί ως σελννοπρωτεΐνη. Η μείωση της γονιδιακής έκφρασης των αναγωγασών του σουλφοξειδίου της μεθειονίνης φαίνεται πως έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη ελάττωση της ικανότητας των γηρασμένων κυττάρων να αντιμετωπίσουν το οξειδωτικό στρες και την επακόλουθη συσσώρευση οξειδωμένων πρωτεϊνών.
<b>Σελννοπρωτεΐνη S</b>	Η σελννοπρωτεΐνη S αποτελεί μια μεμβρανική πρωτεΐνη του ενδοπλασματικού δικτύου, που εμπλέκεται στην κυτταρική απόκριση στο στρες του ενδοπλασματικού δικτύου (ER stress). Η απόκριση του κυττάρου στο στρες του ενδοπλασματικού δικτύου, ενεργοποιείται από την ανίχνευση μη σωστά αναδιπλωμένων πρωτεϊνών. Η σελννοπρωτεΐνη S εμπλέκεται στην απομάκρυνση των μη αναδιπλωμένων πρωτεϊνών.  Πολυμορφισμός της σελννοπρωτεΐνης S έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών στο πλάσμα και έχει περιγραφεί σε πάσχοντες από θυρεοειδίτιδα Hashimoto, προεκλαμψία, στεφανιαία νόσος και καρκίνους του γαστρεντερικού συστήματος, υποδηλώνοντας το ρόλο της σελννοπρωτεΐνης στη ρύθμιση της φλεγμονώδους και ανοσολογικής απόκρισης <sup>(140-143)</sup> .
<b>Σελννοπρωτεΐνη T</b>	Η σελννοπρωτεΐνη T αποτελεί μια μεμβρανική πρωτεΐνη του ενδοπλασματικού δικτύου και του σύμπλεγματος Golgi. Εμπλέκεται στην ομοίωση του κυτταροπλασματικού ασβεστίου και σε μηχανισμούς νευροενδοκρινικής ρύθμισης.
<b>Σελννοπρωτεΐνη V</b>	Η λειτουργία της σελννοπρωτεΐνης V παραμένει εν πολλοίς άγνωστη. Εκφράζεται μόνο στους όρχεις και αποτελεί πρωτεϊνικό ανάλογο της σελννοπρωτεΐνης W.
<b>Σελννοπρωτεΐνη V</b>	Η λειτουργία της σελννοπρωτεΐνης V παραμένει εν πολλοίς άγνωστη. Εκφράζεται μόνο στους όρχεις και αποτελεί πρωτεϊνικό ανάλογο της σελννοπρωτεΐνης W.

Πίνακας 22.1: Χαρακτηριστικά και βιολογικός ρόλος των κύριων σελννοπρωτεϊνών.

Η ρυθμιστική επίδραση στο επίπεδο της μετάφρασης μεσολαβείται από μια κυτταροπλασματική πρωτεΐνη που ονομάζεται παράγοντας eIF4a3. Ο παράγοντας αυτός ανταγωνίζεται την SBP2 στο σχηματισμό του απαραίτητου μεταφραστικού συμπλόκου, ασκώντας έτσι ανασταλτική επίδραση στη σύνθεση των σελννοπρωτεϊνών.

Η συγγένεια σύνδεσης του παράγοντα eIF4a3 στο tRNA της σελννοκυστεΐνης αυξάνει όσο μειώνονται τα επίπεδα σελνίου. Επίσης διαφοροποιείται αναλόγως

του mRNA της κάθε σελννοπρωτεΐνης. Έτσι, το mRNA σελννοπρωτεϊνών που χαρακτηρίζονται από υψηλή ιεραρχική ταξινόμηση (όπως οι TrxRs και οι αποϊωδιόνες), έχει μικρότερη τάση σύνδεσης με τον παράγοντα eIF4a3, εν συγκρίσει με το mRNA σελννοπρωτεϊνών χαμηλότερης ιεραρχικής ταξινόμησης (όπως οι σελννοπρωτεΐνες GPX1, H, W και S εκείνες που εξαρτώνται από στρες). Με τον τρόπο αυτό ασκείται ο ρυθμιστικός έλεγχος και η ιεραρχική ταξινόμηση στην παραγωγή των σελννοπρωτεϊνών.

Προσφάτως περιγράφηκαν δυο νέες πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη μεταφραστική διαδικασία: η πρωτεΐνη νουκλεολίνη και η ριβοσωμική πρωτεΐνη L30 (**Εικόνα 22.8**). Ο ρόλος της νουκλεολίνης δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, φαίνεται ωστόσο ότι είναι περισσότερο ενισχυτικός για σεληνοπρωτεΐνες που βρίσκονται υψηλότερα στην ιεραρχική διάταξη.

## Σελήνιο και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Σεληνίου

Η συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) του σεληνίου στις Η.Π.Α και τον Καναδά όπως αυτή έχει καθοριστεί από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) <sup>(15)</sup> αναγράφεται στον **πίνακα 22.2**. Το κύριο κριτήριο για τον υπολογισμό των προτεινόμενων διατροφικών συστάσεων του σεληνίου ήταν η μεγιστοποίηση της συγκέντρωσης της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης του πλάσματος (GPX3).

Στην Ευρωπαϊκή ένωση (EFSA), έχουν καθοριστεί επίπεδα επαρκούς πρόσληψης (Adequate Intake - AI) για το σελήνιο (**Πίνακας 22.3**) λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων για τον καθορισμό AR (μέσης απαίτησης) και PRI (πληθυσμιακής πρόσληψης αναφοράς) <sup>(13)</sup>.

Τα επίπεδα επαρκούς πρόσληψης σεληνίου, καθορίστηκαν με βάση μελέτες που αφορούσαν την συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης σεληνίου και της συγκέντρωσης της SEPP1 του πλάσματος.

### Διατροφικές πηγές Σεληνίου

Η είσοδος του σεληνίου στην τροφική αλυσίδα γίνεται από τα φυτά. Η περιεκτικότητα του σεληνίου σε αυτά εξαρτάται από την περιεκτικότητα του εδάφους σε σελήνιο και από παράγοντες που επηρεάζουν την βιοδιαθεσιμότητα του σεληνίου στα φυτά.

Ένας επιπρόσθετος παράγοντας που επηρεάζει την

περιεκτικότητα των φυτών σε σελήνιο είναι η ικανότητα των φυτών να αφομοιώνουν και να συσσωρεύουν σελήνιο. Η ικανότητα αυτή διαφέρει από φυτό σε φυτό <sup>(47)</sup> και αναλόγως αυτής τα φυτά διακρίνονται σε 3 επιμέρους κατηγορίες:

1. Φυτά που δεν συσσωρεύουν σελήνιο (non Se-accumulators),
2. Φυτά που συσσωρεύουν σελήνιο (συσσωρευτές σεληνίου, Se-accumulators),
3. Υπερσυσσωρευτές σεληνίου (Se-hyper accumulators).

Ενώ λοιπόν οι μη συσσωρευτές σπάνια συγκεντρώνουν περισσότερο από 100 mg σεληνίου ανά γραμμάριο ξηρού βάρους, οι υπερσυσσωρευτές μπορεί να περιέχουν μέχρι και 40.000 mg σεληνίου ανά γραμμάριο ξηρού βάρους όταν καλλιεργούνται σε εδάφη πλούσια σε σελήνιο <sup>(48)</sup>. Το μοναδικό φυτό που χαρακτηρίζεται ως υπερσυσσωρευτής σεληνίου και χρησιμοποιείται στην διατροφή είναι το δέντρο *Bertholletia excels*, από το οποίο παράγονται τα Βραζιλιάνικα φιστίκια, η πιο πλούσια διατροφική πηγή σεληνίου.

Στις περισσότερες δίαιτες Δυτικού τύπου, οι κύριες πηγές σεληνίου περιλαμβάνουν τα δημητριακά, το κρέας και τα ψάρια. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα και τα αυγά συνεισφέρουν σε μικρότερο βαθμό στην συνολική πρόσληψη σεληνίου αν και μπορεί να καλύπτουν ένα σημαντικό ποσοστό του συνολικού προσλαμβανόμενου σεληνίου σε περιοχές όπου η κατανάλωση αυτών των προϊόντων είναι υψηλή ή/και σε δίαιτες όπου τα υπόλοιπα τρόφιμα παρέχουν μικρές ποσότητες σεληνίου. Τα ψάρια θεωρούνται ως μια εκ των καλύτερων διατροφικών πηγών σεληνίου, ωστόσο η βιοδιαθεσιμότητα του σεληνίου μπορεί να διαφέρει σημαντικά από είδος σε είδος. Αυτό συμβαίνει γιατί ορισμένα ψάρια χρησιμοποιούν το σελήνιο στα πλαίσια προστασίας τους από τα βαρέα μέταλλα. Η κηλικοποίηση των βαρέων μετάλλων με το σελήνιο μειώνει τελικά τη βιοδιαθεσιμότητα του.

#### ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΣΕΛΗΝΙΟΥ

Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	>14 έτη
Άνδρες	15 µg*	20 µg*	20 µg	30 µg	40 µg	55 µg
Γυναίκες	15 µg*	20 µg*	20 µg	30 µg	40 µg	55 µg
Κύηση						60µg
Γαλουχία						70µg

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη

Πηγή: IOM (Institute of Medicine), 2000. *Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Food and Nutrition Board. National Academy Press, Washington, D. C., USA, 531 pp*

Πίνακας 22.2: Συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη Σεληνίου σύμφωνα με το FNB.

ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΣΕΛΗΝΙΟΥ	
Ηλικία	Επαρκής Ημερήσια Πρόσληψη Σεληνίου (Adequate Intake - AI)
7-11 μήνες	15 µg
1-3 έτη	15 µg
4-6 έτη	20 µg
7-10 έτη	35 µg
11-14 έτη	55 µg
15-17 έτη	70 µg
>18 έτη	70 µg
Κύηση	70 µg
Γαλουχία	85 µg*

*Πηγή: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium. First published in the EFSA Journal: 10 October 2014, Adopted: 19 September 2014*

Πίνακας 22.3: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Σεληνίου σύμφωνα με την EFSA.

Τα φρούτα και τα λαχανικά αποτελούν γενικά φτωχές πηγές σεληνίου και καλύπτουν ένα μικρό μόνο ποσοστό του συνολικά προσλαμβανόμενου σεληνίου (περίπου 8%)<sup>(49,50)</sup>. Αξίζει ωστόσο να επισημανθεί ότι ορισμένα είδη βολβών (κρεμμύδι και σκόρδο), σταυρανθών (μπρόκολο) και μανιταριών (μανιτάρια pleurotus), αποτελούν συσσωρευτές σεληνίου και ως εκ τούτου εάν καλλιεργηθούν σε εδάφη πλούσια σε σελήνιο, μπορούν να συσσωρεύσουν σημαντικά μεγάλες ποσότητες σεληνίου. Μάλιστα οι ποσότητες αυτές μπορούν να ξεπεράσουν άλλα τρόφιμα που αποτελούν συνήθως καλύτερες πηγές.

### Σελήνιο στα συμπληρώματα διατροφής

Το σελήνιο στα συμπληρώματα διατροφής ανευρίσκεται σε ανόργανη μορφή (ως νατριούχος σεληνίτης και ως σεληνικό νάτριο) και οργανική μορφή (ως σεληνομεθειονίνη). Οι μορφές αυτές παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στην βιοδιαθεσιμότητα και τον μεταβολισμό τους. Ο νατριούχος σεληνίτης απορροφάται λιγότερο (περίπου 50%), αλλά παραμένει περισσότερο στην κυκλοφορία εν συγκρίσει με το σεληνικό νάτριο. Το σεληνικό νάτριο απορροφάται σχεδόν καθ' ολοκληρία, αλλά ένα σημαντικό ποσοστό αποβάλλεται άμεσα στα ούρα χωρίς να ενσωματώνεται στην πρωτεϊνοσύνθεση. Η σεληνομεθειονίνη απορροφάται σε ποσοστό > 90%<sup>(15)</sup>, αλλά μόνο το 34% αυτής τρέπεται σε ελεύθερη σεληνομεθειονίνη.

Επίσης παρά το γεγονός, ότι, τόσο η οργανική, όσο και οι ανόργανες μορφές σεληνίου μεταβολίζονται επιτυχώς σε σεληνοκυστεΐνη και ενσωματώνονται σε σεληνοπρωτεΐνες μετά την απορρόφηση τους από τον οργανισμό, δεν συνεισφέρουν εξίσου στην διατήρηση του status σεληνίου στον οργανισμό.

Σε μελέτες παρέμβασης, η συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου ως σεληνομεθειονίνη είχε ως αποτέλεσμα την υψηλότερη αύξηση της συγκέντρωσης σεληνίου του αίματος σε σύγκριση με τη συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου με ανόργανες μορφές (σεληνικό νάτριο και νατριούχο σελήνιο)<sup>(52)</sup>. Αντιθέτως η συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου με ανόργανες μορφές είχε ως αποτέλεσμα την υψηλότερη αύξηση της δραστηριότητας της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης του πλάσματος εν συγκρίσει με την συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου ως σεληνομεθειονίνη<sup>(53)</sup>.

## Ανεπάρκεια Σεληνίου

### Αξιολόγηση status Σεληνίου του οργανισμού

Η λήψη διατροφικού ιστορικού και οι λοιπές μέθοδοι διατροφικής αξιολόγησης δεν αποτελούν αξιόπιστους δείκτες προσέγγισης του status σεληνίου του οργανισμού λόγω της μεγάλης μεταβλητότητας της περιεκτικότητας του σεληνίου στις τροφές<sup>(13)</sup>. Οι σημαντικότεροι βιοδείκτες προσέγγισης του status σεληνίου περιγράφονται στη συνέχεια.

### Σελήνιο ορού/πλάσματος

Οι συγκεντρώσεις του σεληνίου του ορού και του πλάσματος θεωρούνται ταυτόσημες και συνίστανται από το σελήνιο που ανευρίσκεται στις κυκλοφορούσες σεληνοπρωτεΐνες και από το σελήνιο που ανευρίσκεται σε κυκλοφορούσες πρωτεΐνες υπό μορφή σεληνομεθειονίνης (π.χ. αλβουμίνη)<sup>(20,54)</sup>. Αν και επηρεάζονται εν μέρει από παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία, η φλεγμονή<sup>(55,56)</sup> και το κάπνισμα, ο κύριος παράγοντας

που καθορίζει τα επίπεδα του σεληνίου στον ορό και στο πλάσμα είναι η διατροφική πρόσληψη σεληνίου <sup>(57)</sup>. Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι η ανταπόκριση της συγκέντρωσης του σεληνίου του ορού και του πλάσματος εκτός από την δόση του διατροφικού σεληνίου επηρεάζεται και από την χημική δομή του, καθώς η πρόσληψη ίδιας δοσολογίας δύο διαφορετικών χημικών μορφών σεληνίου μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικές συγκεντρώσεις σεληνίου στο πλάσμα <sup>(11)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, το σελήνιο πλάσματος αποτελεί ευαίσθητο δείκτη πρόσφατης διατροφικής πρόσληψης σελινομεθειονίνης, και όχι των ανόργανων ειδών σεληνίου <sup>(58)</sup>. Ως εκ τούτου, θεωρείται χρήσιμος δείκτης για την παρακολούθηση της συμμόρφωσης σε μελέτες που αφορούν σε συμπληρωματική πρόσληψη σελινομεθειονίνης <sup>(23)</sup>.

### Δραστικότητα υπεροξειδάσης γλουταθειόνης

Όπως προαναφέρθηκε οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης (GPxs) αποτελούν μέρος του ανθρώπινου αντιοξειδωτικού δικτύου, συμβάλλοντας στην προστασία του οργανισμού από το οξειδωτικό στρες. Αν και η μέτρηση της δραστικότητας των GPxs (του πλάσματος (GPx3), των αιμοπεταλίων, των ερυθρών (GPx1) και του συνόλου του αίματος) έχουν χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτες του status ή της λειτουργικότητας του σεληνίου του οργανισμού, έχει αρκετούς περιορισμούς. Ο σημαντικότερος περιορισμός είναι ότι η μέγιστη δραστικότητα των GPxs επιτυγχάνεται με πρόσληψη σεληνίου η οποία είναι μικρότερη από την πρόσληψη που απαιτείται για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης της SEPP1 <sup>(59,60)</sup>. Ως εκ τούτου η μέτρηση της δραστικότητας των GPxs θεωρείται λιγότερο αξιόπιστος δείκτης του status ή της λειτουργικότητας του σεληνίου του οργανισμού από την μέτρηση της συγκέντρωσης της SEPP1.

### Συγκέντρωση της SEPP1 του πλάσματος

Σύμφωνα με την EFSA η μέτρηση της συγκέντρωσης της SEPP1 του πλάσματος αποτελεί τον πλέον αξιόπιστο βιοδείκτη του status σεληνίου του οργανισμού, καθώς αφενός η SEPP1 διαδραματίζει καίριο ρόλο στην μεταφορά του σεληνίου στους ιστούς και στην ομοιοστασία του σεληνίου του οργανισμού, αφετέρου η συγκέντρωση της στο πλάσμα επηρεάζεται από την διατροφική πρόσληψη σεληνίου σε όλες τις επιμέρους μορφές (ανόργανες ή οργανικές) <sup>(13)</sup>. Επιπροσθέτως από ένα σημείο πρόσληψης σεληνίου και άνω, η συγκέντρωση της SEPP1 σταθεροποιείται. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι η συγκέντρωση της SEPP1 του πλάσματος αντικατοπτρίζει μια κορεσμένη λειτουργική δεξαμενή σεληνίου, διασφαλίζοντας την κάλυψη των φυσιολογικών αναγκών του οργανισμού σε σελήνιο <sup>(13)</sup>.

### Μέτρηση Σεληνίου ούρων

Σύμφωνα με την EFSA υπάρχει ισχυρή μη γραμμική συ-

σχέση μεταξύ πρόσφατης διατροφικής πρόσληψης σεληνίου και απέκκρισης του στα ούρα, καθιστώντας τη μέτρηση του σεληνίου των ούρων ως ένα χρήσιμο δείκτη πρόσφατης διατροφικής πρόσληψης σεληνίου.

### Μέτρηση της συγκέντρωσης του Σεληνίου των νυχιών των κάτω άκρων

Η μέτρηση της συγκέντρωσης του σεληνίου των νυχιών των κάτω άκρων έχει σε επιδημιολογικές μελέτες στις οποίες εξετάστηκε η συσχέτιση μεταξύ του status σεληνίου και του κινδύνου χρονίας νόσου <sup>(61,62)</sup>. Σύμφωνα με την EFSA μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης μακροπρόθεσμης πρόσληψης σεληνίου <sup>(13)</sup>.

### Αιτιοπαθογένεια

Η ανεπάρκεια σεληνίου αποτελεί μια σπάνια κλινική οντότητα στον Δυτικό κόσμο. Οι πληθυσμιακές ομάδες που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας σεληνίου είναι:

1. **Διαβιούντες σε χώρες με χαμηλή συγκέντρωση σεληνίου στο υπέδαφος:** Η διατροφική πρόσληψη σεληνίου διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων χωρών, ακόμη και μεταξύ διαφορετικών περιοχών της ίδιας χώρας λόγω της διαφορετικής περιεκτικότητας του υπεδάφους σε σελήνιο. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζεται στην διαφορετική συγκέντρωση σεληνίου σε όλα τα στάδια της τροφικής αλυσίδας.

Ως εκ τούτου η διατροφική πρόσληψη μπορεί να είναι:

- τοξική (περίπου 5 mg ημερησίως σε περιοχές της Κίνας, όπου περιγράφηκαν περιπτώσεις σελήνωσης),
- υψηλή (περίπου 200–724 μg ημερησίως στην Βενεζουέλα και σε κάποιες περιοχές της Βόρειας Αμερικής),
- επαρκής προς υψηλή (περίπου 100-200 μg ημερησίως στην υπόλοιπη Βόρεια Αμερική και στην Ιαπωνία),
- οριακά επαρκής (περίπου 30-90 μg ημερησίως στην Αυστραλία, στην Ευρώπη, στη Νέα Ζηλανδία),
- χαμηλή ή ελλιπής (περίπου 7-30 μg την ημέρα σε χώρες της ανατολικής Ευρώπης και σε ορισμένες επαρχίες της Κίνας).

Στην Ελλάδα η μέση διατροφική πρόσληψη σεληνίου είναι οριακά επαρκής (39,3 μg ημερησίως) <sup>(63)</sup>.

2. **Νεφροπαθείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση:** Τα επίπεδα σεληνίου είναι σημαντικά χαμηλότερα σε νεφροπαθείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, καθώς αφενός μεν αυξάνονται οι απώλειες σεληνίου μέσω της αιμοκάθαρσης, αφετέρου οι νεφροπαθείς υπόκεινται σε αυστηρούς διατροφικούς περιορισμούς (π.χ. μειωμένη κατανάλωση ζωικής πρωτεΐνης) που περιορίζουν την διατροφική πρόσληψη σεληνίου <sup>(64)</sup>.
3. **Πάσχοντες από HIV:** Τα επίπεδα σεληνίου είναι σημαντικά χαμηλότερα σε πάσχοντες από HIV λόγω ανεπαρκούς διατροφικής πρόσληψης (ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες), υπερβολικών απωλειών λόγω διάρροιας και δυσαπορρόφησης <sup>(9,66)</sup>. Τα χαμηλά επίπεδα σεληνίου σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μυοκαρδιοπάθειας και θανάτου σε φορείς HIV, και με αυξημένο κίνδυνο κάθετης μετάδοσης και θανάτου των απογόνων σε HIV(+) έγκυες <sup>(67-71)</sup>.
4. **Πάσχοντες από νοσήματα στα οποία διαταράσσεται η φυσιολογική ικανότητα του εντέρου στην απορρόφηση του σεληνίου:** Η διαταραχή της απορρόφησης του σεληνίου μπορεί να είναι αποτέλεσμα, είτε φλεγμονής του εντερικού επιθηλίου (π.χ. σε νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα), είτε σε μείωση της συνολικής απορροφητικής επιφάνειας του εντέρου (σύνδρομο βραχέος εντέρου, σύνδρομο τυφλής έλικας) <sup>(9)</sup>.
5. **Πάσχοντες από μεταβολικά νοσήματα:** Άτομα που πάσχουν από μεταβολικά νοσήματα, όπως η φαινυλκετονουρία, η ομοκυστινουρία και η νόσος με οσμή ούρων δίκην σιροπιού σφενδάμου (Maple Syrup Urine Disease, MSUD), ακολουθούν συγκεκριμένα διαιτολόγια, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε διατροφική ανεπάρκεια σεληνίου <sup>(9)</sup>.

## Κλινική εικόνα

Η ανεπάρκεια σεληνίου δεν χαρακτηρίζεται από μια διακριτή κλινική συμπτωματολογία. Φαίνεται όμως ότι προκαλεί μια σειρά παθοφυσιολογικών διαταραχών που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη νόσου επί επίδρασης ενός δευτερεύοντα παράγοντα (π.χ. ιογενής λοίμωξη στην νόσο Keshan).

Νοσήματα που σχετίζονται με ανεπάρκεια σεληνίου είναι η νόσος Keshan (Ενδημική μυοκαρδιοπάθεια) και η νόσος Kashin-Beck (Ενδημική οστεοαρθρίτιδα).

**Νόσος Keshan (Ενδημική μυοκαρδιοπάθεια):** Αποτελεί δυννητικά θανατηφόρο συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια σε παιδιά και περιγράφηκε πρώτη φορά στην επαρχία Keshan της Κίνας. Παθοφυσιολογικά θεωρείται ότι προκαλείται από διατροφική ανεπάρκεια σεληνίου σε συνδυασμό με ιογενή λοίμωξη (Coxsackie B3).

Παθοφυσιολογικά θεωρείται ότι η ανεπάρκεια του σεληνίου προκαλεί οξειδωτικό στρες, το οποίο οδηγεί σε αλλαγές στο ιικό γονιδίωμα μετατρέποντας ένα σχετικά αβλαβές στέλεχος Coxsackie (Coxsackie B3), σε στέλεχος ικανό να προκαλέσει βλάβη στο μυοκάρδιο <sup>(6)</sup>. Επιπροσθέτως, αν και δεν έχει αποδειχθεί, θεωρείται ότι η ανεπάρκεια σεληνίου αυξάνει την συνολική λοιμογόνο δράση του ιού <sup>(75)</sup>.

**Νόσος Kashin-Beck (KBD) (Ενδημική οστεοαρθρίτιδα):** Αποτελεί χρόνια, εκφυλιστική οστεοαρθροπάθεια η οποία ενδημεί σε μεγάλη συχνότητα σε ορισμένες περιοχές του κόσμου <sup>(72)</sup>. Προσβάλλει τον υαλώδη χόνδρο ολόκληρου του σκελετού, αλλά συνήθως τα περιφερικά άκρα των μελών, ιδιαίτερα τα χέρια. Η νόσος εγκαθίσταται προοδευτικά και συχνά ασυμπτωματικά σε παιδιά (από 2 ετών και άνω) και έχει βραδεία και χρόνια εξέλιξη. Αν και αγνώστου αιτιολογίας, η ενδημική κατανομή της νόσου σε περιοχές με χαμηλή συγκέντρωση σεληνίου στο έδαφος (όπως σε ορισμένες επαρχίες της Κίνας, στο Θιβέτ και στην Σιβηρία), υποδηλώνει παθογενετικό ρόλο της ανεπάρκειας σεληνίου <sup>(18,73)</sup>. Άλλοι παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί περιλαμβάνουν την υπερβολική κατανάλωση φωσφορικού, την ανεπάρκεια ιωδίου και την επιμόλυνση του κριθαριού από μύκητες και του πόσιμου ύδατος από οργανικές ύλες (κυρίως φουλβικό οξύ) <sup>(8)</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα τελευταία χρόνια έχουν περιγραφεί τόσο σε πάσχοντες από Νόσο Keshan <sup>(76)</sup>, όσο και από Νόσο Kashin-Beck <sup>(77,78)</sup>, γενετικοί πολυμορφισμοί που αφορούν στα γονίδια των GPxs, πιθανολογώντας ότι οι ασθενείς αυτοί είναι πιο ευαίσθητοι στο οξειδωτικό στρες που προκαλεί η ανεπάρκεια σεληνίου.

Η ανεπάρκεια σεληνίου έχει ενοχοποιηθεί για υπογονιμότητα, ενώ μπορεί και να επιδεινώσει την ανεπάρκεια ιωδίου αυξάνοντας την πιθανότητα κρετινισμού στα νεογνά <sup>(9,74)</sup>. Σε παιδιά μπορεί να προκληθεί λανθάνων υποθυρεοειδισμός λόγω της δυσλειτουργίας των αποϊωδονασών της ιωδοθυρονίνης (DIOs) <sup>(109)</sup>.

## Σελήνιο στην κλινική πράξη

### A) Σελήνιο και πρόληψη νοσημάτων

#### Καρκίνος

Ο σημαντικός ρόλος του σεληνίου και των σεληνωπρωτεϊνών σε μια πληθώρα βιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της καρκινογένεσης, όπως η επιδιόρθωση του DNA, η απόπτωση, η λειτουργία του ενδοκρινικού και του ανοσοποιητικού συστήματος, η προστασία έναντι του οξειδωτικού στρες



και η παραγωγή μεταβολιτών με αντικαρκινική δράση, συνέβαλε στην διεξαγωγή πληθώρας μελετών σχετικά με τον ρόλο που διαδραματίζει στην πρόληψη του καρκίνου:

**Μελέτες σε ζώα:** Έχουν δημοσιευτεί πάνω από 100 μελέτες σε 20 διαφορετικά ζωικά μοντέλα αυθόρμητων, ιογενών και χημικώς επαγόμενων καρκίνων. Σε ένα ποσοστό που υπερβαίνει τα 2/3 των δημοσιευμένων μελετών η συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου (σε επίπεδα τουλάχιστον της επαρκούς πρόσληψης) μειώνει σημαντικά την συχνότητα εμφάνισης καρκίνου <sup>(79)</sup>.

**Μελέτες παρατήρησης:** Μια πρόσφατη ανασκόπηση η οποία περιελάμβανε 55 μελέτες παρατήρησης - ως επί το πλείστον εμφωλευμένες μελέτες ασθενή-μάρτυρα (nested case-control) - κατά την διάρκεια των 3 τελευταίων δεκαετιών, δημοσιεύτηκε το 2014<sup>(80)</sup>. Σε μια μετα-ανάλυση 16 από αυτές τις μελέτες παρατήρησης, οι οποίες περιελάμβαναν 144.000 άτομα και αφορούσαν το υψηλότερο έναντι του χαμηλότερου status σεληνίου σχετίστηκε με μείωση κατά 31% του κινδύνου καρκίνου σε οποιοδήποτε όργανο και με μείωση κατά 40% της συσχετιζόμενης με καρκίνο θνησιμότητας. Σημαντικά μειωμένος κίνδυνος περιγράφηκε για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης (σε 5 μελέτες) και τον καρκίνο του προστάτη (σε 17 μελέτες). Αντιθέτως δεν περιγράφει μειωμένος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού (8 μελέτες), καρκίνο του πνεύμονα (12 μελέτες), καρκίνο του παχέος εντέρου (5 μελέτες) και καρκίνο του στομάχου (5 μελέτες) <sup>(80)</sup>.

**Παραεμβατικές μελέτες:** Μια πρώιμη παρεμβατική μελέτη συμπληρωματικής χορήγησης σεληνίου πραγματοποιήθηκε στην Κίνα σε ένα πληθυσμό 130.471 ατόμων τα οποία διαβιούσαν σε περιοχή υψηλού επιπολασμού ηπατίτιδας Β και ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Στην συγκεκριμένη μελέτη χορηγήθηκε νατριούχος σελενίτης (ως εμπλουτισμένο αλάτι) στον πληθυσμό του ενός δήμου (20.847 άτομα) χρησιμοποιώντας τους υπόλοιπους τέσσερις δήμους της περιοχής ως μάρτυρες. Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης οκτώ ετών, η μέση συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του ήπατος μειώθηκε κατά 35% στον πληθυσμό που έλαβε σελήνιο, ενώ δεν παρατηρήθηκε μείωση στους πληθυσμούς ελέγχου. Σε μια κλινική μελέτη που διεξήχθη στην ίδια περιοχή της Κίνας, 226 άτομα με ενεργό λοίμωξη από ηπατίτιδα Β τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες, στην μια εκ των οποίων χορηγήθηκαν από του στόματος 200 μg σεληνίου σε μορφή εμπλουτισμένης ζύμης, ενώ στην άλλη placebo. Κατά την διάρκεια 4 ετών της περιόδου παρακολούθησης, 7 από τους 113 συμμετάσχοντες στην ομάδα του placebo ανέπτυξαν ηπατοκυτταρικό καρκίνο, εν αντιθέσει με την ομάδα του σεληνίου, όπου κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε ηπατοκυτταρικό καρκίνο <sup>(81)</sup>.

Στην διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο

μελέτη NPC (Nutritional Prevention of Cancer) σε 1.312 ηλικιωμένους ενήλικες με ιστορικό μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος η συμπληρωματική χορήγηση 200 μg σεληνίου σε μορφή εμπλουτισμένης ζύμης για μέσο όρο 7,7 ετών είχε ως αποτέλεσμα μείωση κατά 52% στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη στους άνδρες <sup>(82)</sup>. Η προστατευτική επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης σεληνίου ήταν μεγαλύτερη σε άνδρες με χαμηλότερα επίπεδα σεληνίου πλάσματος και ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA). Στην ίδια μελέτη περιγράφηκε επίσης μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα, του παχέος εντέρου και του ολικού καρκίνου, και παραδόξως αύξηση κατά 25% του κινδύνου ακανθοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος.

Εν αντιθέσει με τα παραπάνω ενθαρρυντικά ευρήματα, τα ευρήματα από την μελέτη SELECT (SELEnium and vitamin E Cancer prevention Trial) ήταν απογοητευτικά. Η μελέτη αυτή αποτέλεσε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη παρεμβατική μελέτη, στην οποία εξετάστηκε ο ρόλος της βιταμίνης Ε και του σεληνίου στην πρόληψη του καρκίνου. Στη μελέτη αυτή η λήψη βιταμίνης Ε σχετίστηκε με αύξηση κατά 17% του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη, εν συγκρίσει με ασθενείς που λάμβαναν placebo. Η αύξηση αυτή του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη ήταν μεγαλύτερη σε συμμετέχοντες με χαμηλό status σεληνίου κατά την έναρξη της μελέτης <sup>(84)</sup>. Επιπροσθέτως αύξηση του κινδύνου εμφάνισης προχωρημένου καρκίνου του προστάτη περιγράφηκε στην ομάδα λήψης σεληνίου και στην ομάδα σεληνίου μαζί με βιταμίνη Ε. Η αύξηση αυτή αφορούσε τους συμμετέχοντες με υψηλό status σεληνίου κατά την έναρξη της μελέτης <sup>(84)</sup>. Επιπροσθέτως η συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου με ή χωρίς την λήψη βιταμίνης Ε δεν συνοδεύτηκε από μείωση κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα και του παχέος εντέρου μετά από παρακολούθηση 5,5 ετών <sup>(88,89)</sup>.

Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι πολυμορφισμοί σε γονίδια σχετιζόμενα με την βιταμίνη Ε και γονίδια που κωδικοποιούν αντιοξειδωτικά ένζυμα όπως οι σεληνοπρωτεΐνες, πιθανώς ενέχονται για την συσχέτιση της λήψης υψηλών δόσεων βιταμίνης Ε και σεληνίου στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη <sup>(85-87)</sup>. Για τον λόγο αυτό χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για τον καθορισμό των παραγόντων εκείνων (status σεληνίου, γενετικοί πολυμορφισμοί) που μπορεί να συμβάλουν αθροιστικά με την βιταμίνη Ε ή/και το σελήνιο στην αύξηση του κινδύνου του καρκίνου του προστάτη.

## Καρδιαγγειακή νόσος

Οι σεληνοπρωτεΐνες εμπλέκονται σε πολλαπλούς πα-

θοφυσιολογικούς μηχανισμούς που αφορούν στην παθογένεση των καρδιαγγειακών νοσημάτων (οξειδωτικό στρες, φλεγμονώδης απόκριση και συσσώρευση αιμοπεταλίων)<sup>(90)</sup>. Ως εκ τούτου η διατήρηση ενός βέλτιστου status σεληνίου θα μπορούσε θεωρητικά να ασκεί προστατευτική δράση στην παθογένεση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Παρά την προφανή παθοφυσιολογική συσχέτιση, τα δεδομένα από την βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενα. Δεδομένα από την μελέτη NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey /1988-1994) δεν κατέδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης σεληνίου του πλάσματος και της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά συμβάματα (ΣΝ και ΑΕΕ). Επιπροσθέτως ενώ είναι γνωστό ότι πάσχοντες από νεφρική ανεπάρκεια είναι υψηλού κινδύνου και για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου, ο κίνδυνος αυτός δεν φαίνεται ότι αυξάνεται περαιτέρω σε χαμηλή συγκέντρωση σεληνίου ορού<sup>(92)</sup>.

Αντικρουόμενα είναι και τα δεδομένα που αφορούν στην συσχέτιση του status του σεληνίου και των παραγόντων κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων (υπέρταση και διαταραχές των λιπιδίων). Σε ότι αφορά στην υπέρταση δεδομένα από την μελέτη NHANES (2003-2004) δείχνουν μια αύξηση κατά 73% του κινδύνου υπέρτασης σε άτομα με χαμηλές συγκεντρώσεις σεληνίου ορού<sup>(93)</sup>, ένα εύρημα που δεν επιβεβαιώθηκε σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας<sup>(94)</sup>. Αντίστοιχα αντικρουόμενα είναι και τα ευρήματα που αφορούν στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Σε μία τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, σε 474 υγιείς ενήλικες ηλικίας 60 έως 74 ετών, στην οποία χορηγήθηκαν 100, 200 ή 300 μg σεληνίου ημερησίως για 6 μήνες<sup>(95)</sup> η ομάδα λήψης των συμπληρωμάτων εμφάνισε μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης του πλάσματος, ενώ στην δόση των 300 μg σεληνίου ημερησίως αυξήθηκαν σημαντικά και τα επίπεδα HDL<sup>(95)</sup>. Αντιθέτως σε ορισμένες μελέτες παρατήρησης τα ευρήματα ήταν τελείως διαφορετικά. Πιο συγκεκριμένα περιγράφηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της υψηλής συγκέντρωσης σεληνίου του ορού και της υψηλής συγκέντρωσης λιπιδίων του πλάσματος<sup>(96,97)</sup>, υποδηλώνοντας ότι το σελήνιο μπορεί να επηρεάζει αρνητικά τον μεταβολισμό των λιπιδίων και την καρδιαγγειακή υγεία.

## **B) Σελήνιο και θεραπεία νοσημάτων**

Στην ενότητα αυτή περιγράφονται νοσήματα στα οποία η χορήγηση σεληνίου γίνεται στα πλαίσια θεραπείας ή βελτίωσης της πρόγνωσης τους.

### **HIV/AIDS**

Τα επίπεδα σεληνίου είναι σημαντικά χαμηλότερα σε

πάσχοντες από HIV λόγω ανεπαρκούς διατροφικής πρόσληψης (ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες), υπερβολικών απωλειών λόγω διάρροιας και δυσασπορόφησης<sup>(9,66)</sup>. Τα χαμηλά επίπεδα σεληνίου σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μυοκαρδιοπάθειας και θανάτου σε φορείς HIV, και με αυξημένο κίνδυνο κάθετης μετάδοσης και θανάτου των απογόνων σε HIV (+) έγκυες<sup>(67-71)</sup>.

Τα ευρήματα αυτά οφείλονται πιθανώς, αφενός μεν στον ρόλο που διαδραματίζει το σελήνιο επί της ανοσιακής απόκρισης (ρύθμιση μετανάστευσης, πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των κυττάρων που συμμετέχουν στην ανοσιακή απόκριση, παραγωγή αντισωμάτων, ρύθμιση της T επαγόμενης ανοσιακής απόκρισης), αφετέρου στην άμεση επίδραση του HIV επί των επιπέδων των σελινοπρωτεϊνών στα προσβεβλημένα T-λεμφοκύτταρα<sup>(66)</sup>.

Με βάση τα ευρήματα αυτά προτάθηκε η συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου ως προσθήκη επί της κλασσικής αντιρετροϊκής αγωγής.

Από δημοσιευμένες μελέτες η χορήγηση σεληνίου (200 μg ημερησίως) σε HIV (+) ασθενείς συνοδεύτηκε από:

- στατιστικά σημαντική μείωση των εισαγωγών σε νοσοκομείο<sup>(98)</sup>,
- βελτίωση του αριθμού των CD 4 T λεμφοκυττάρων<sup>(99)</sup>,
- μείωση του ιικού φορτίου<sup>(99)</sup>,
- μείωση του κινδύνου οξείας ή επίμονης διάρροιας σε HIV (+) έγκυες<sup>(100,101)</sup>,
- και σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου του νεογνού μπτέρων HIV (+)<sup>(101)</sup>

### **Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης, σήψη και σηπτικό σοκ**

Το Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS), αποτελεί μια συστηματική φλεγμονώδη απόκριση σε μια πληθώρα σοβαρών αιτιών (λοίμωξη, τραύμα, έγκαυμα). Όταν οφείλεται σε λοίμωξη ονομάζεται σήψη, η οποία όταν συνοδεύεται από υπόταση ανθεκτική στην χορήγηση υγρών, γαλακτική οξέωση, ολιγουρία και διαταραχές επιπέδου συνείδησης, ονομάζεται σηπτικό σοκ. Και τα 3 αυτά κλινικά στάδια χαρακτηρίζονται από εκσεσημασμένο οξειδωτικό στρες, κάτι που οδήγησε στην διατύπωση της υπόθεσης, ότι η χορήγηση αντιοξειδωτικών μικροθρεπτικών συστατικών, όπως το σελήνιο μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση βαρέως πασχόντων από SIRS, σήψη και σηπτικό σοκ.

Σε δύο πρόσφατες μετα-αναλύσεις τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών η ενδοφλέβια χορήγηση σεληνίου

ου (ως νατριούχος σεληνίτης) σε πάσχοντες από SIRS, σήψη ή σηπτικό σοκ είχε ως αποτέλεσμα την σημαντική μείωση του κινδύνου θνησιμότητας από 17% έως 27%<sup>(102, 103)</sup>. Απαιτείται πάντως η διεξαγωγή περισσότερων μελετών στις οποίες να εξετάζεται ο ρόλος της χορήγησης σεληνίου και επί άλλων παραμέτρων που αφορούν στην νοσηλεία αυτών των ασθενών (λοιμώδεις επιπλοκές, διάρκεια νοσηλείας κλπ).

## Νοσήματα θυρεοειδούς αδένου

Ο θυρεοειδής αποτελεί το όργανο με την μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε σελήνιο/ανά γραμμάριο ιστού και ο ρόλος του σεληνίου στην φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου και στην παθοφυσιολογία νοσημάτων του θυρεοειδούς είναι πλήρως τεκμηριωμένος.

### Σελήνιο και φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία

Το σελήνιο μαζί με το ιώδιο διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην θυρεοειδική λειτουργία και στην ομοιοστασία των θυρεοειδικών ορμονών. Εκτός της φυσιολογικής σύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών (αποϊωδιονάσες της ιωδοθυρονίνης), οι σελινοπρωτεΐνες ασκούν ισχυρή αντιοξειδωτική δράση έναντι του  $H_2O_2$ , η παρουσία του οποίου είναι απαραίτητη στην διαδικασία σύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών.

Η σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών απαιτεί την ιωδίωση της θυρεοσφαιρίνης. Η ιωδίωση καταλύεται από την θυρεοειδική υπεροξειδάση, και εκτός του ιωδίου απαιτείται και συνεχής παρουσία  $H_2O_2$ . Με αυτό τον τρόπο τα κύτταρα του θυρεοειδούς είναι συνεχώς εκτεθειμένα στην βλαπτική επίδραση του  $H_2O_2$ , κάτι που απαιτεί την ύπαρξη ενός προστατευτικού αντιοξειδωτικού μηχανισμού. Τον ρόλο αυτό επιτελούν δύο σελινοπρωτεΐνες με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση: η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και η αναγωγάση της θειορεδοξίνης.

Ο προστατευτικός μηχανισμός αυτός φαίνεται στην νόσο του Graves, όπου η υπερδιέγερση του TSH υποδοχέα προκαλεί αυξημένη παραγωγή  $H_2O_2$  και παράλληλα αυξημένη παραγωγή υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης και αναγωγάσης της θειορεδοξίνης<sup>(104,105)</sup>, ώστε να προστατευτούν τα θυρεοειδικά κύτταρα από το οξειδωτικό στρες.

Επιπροσθέτως σε ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες προτείνεται ότι η αυξημένη παραγωγή  $H_2O_2$  που προκύπτει από διατροφική έλλειψη ιωδίου σε συνδυασμό με την μείωση της δραστηριότητας των σελινοπρωτεϊνών, λόγω έλλειψης σεληνίου, προκαλούν την θυρεοειδική ατροφία που συναντάται στον μυξοιδηματικό κρετινισμό. Αντιθέτως εάν διασφαλιστεί επαρκής διατροφική παροχή σεληνίου, μπορεί να αποφευχθεί η θυρεοειδική βλάβη λόγω της προστατευτικής δράσης των σελινοπρωτεϊνών<sup>(106)</sup>.

### Σελήνιο και βρογχοκήλη

Τα επίπεδα του σεληνίου του ορού σχετίζονται αντίστροφα με την εμφάνιση της βρογχοκήλης<sup>(107)</sup>, συμπεριλαμβανομένης της εμφάνισης ενδημικής βρογχοκήλης σε περιοχές με ήπια ανεπάρκεια ιωδίου<sup>(108)</sup>. Ειδικότερα σε ότι αφορά στην εμφάνιση ενδημικής βρογχοκήλης, τα επίπεδα του σεληνίου σε παιδιά με βρογχοκήλη σε ιωδοπενικές περιοχές ήταν χαμηλότερα, συγκριτικά με αυτά των παιδιών με φυσιολογικό θυρεοειδή. Το γεγονός αυτό συνηγορεί στο ότι εκτός από τη λήψη επαρκών μέτρων για την αντιμετώπιση της ιωδοπενίας, η έλλειψη του σεληνίου ενέχεται και αυτή στην εμφάνιση ενδημικής βρογχοκήλης σε ιωδοπενικές περιοχές<sup>(108)</sup>.

### Σελήνιο και υποθυρεοειδισμός

Επί έλλειψης σεληνίου μπορεί να προκληθεί λανθάνων υποθυρεοειδισμός σε παιδιά λόγω της δυσλειτουργίας των αποϊωδιονάσων της ιωδοθυρονίνης (DIOs)<sup>(109)</sup>. Η κλινική εικόνα των παιδιών αυτών περιλαμβάνει διαταραχές της διάθεσης, της συμπεριφοράς και των γνωστικών λειτουργιών (λόγω διαταραχής της φυσιολογικής θυρεοειδικής λειτουργίας) και επανειλημμένες λοιμώξεις (λόγω διαταραχής της φυσιολογικής ανοσιακής απόκρισης). Ο λανθάνων υποθυρεοειδισμός στα παιδιά λόγω έλλειψης σεληνίου πρέπει να τίθεται στη διαφορική διάγνωση σε παιδιά με την συγκεκριμένη συμπτωματολογία που διαμένουν σε περιοχές ενδημικές σε ανεπάρκεια σεληνίου<sup>(109)</sup>.

### Σελήνιο και αυτοάνοσες θυρεοειδοπάθειες

Οι μηχανισμοί με τους οποίους το σελήνιο εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία των αυτοάνοσων θυρεοειδοπαθειών είναι πολλαπλοί:

- Συμμετέχει στην φυσιολογική σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών, καθώς αποτελεί το ενεργό κέντρο των αποϊωδιονάσων της ιωδοθυρονίνης.
- Προστατεύει τα θυρεοειδικά κύτταρα από το οξειδωτικό στρες, το οποίο είναι είτε φυσιολογικό (ως αποτέλεσμα της φυσιολογικής σύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών και του ρόλου που διαδραματίζει το  $H_2O_2$  στην κατάλυση της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης), είτε παθολογικό (π.χ. στην νόσο του Graves, η υπερδιέγερση του TSH υποδοχέα προκαλεί αυξημένη παραγωγή  $H_2O_2$ <sup>(104,105)</sup>). Επί ανεπάρκειας σεληνίου έχει περιγραφεί νέκρωση των θυρεοειδικών κυττάρων και διήθηση του θυρεοειδούς από μακροφάγα<sup>(111)</sup>.
- Εμπλέκεται στην φυσιολογική ανοσιακή απόκριση<sup>(110)</sup>.

Ο ρόλος του σεληνίου στην θεραπεία των αυτοάνοσων

θυρεοειδοπαθειών όπως η θυρεοειδίτιδα Hashimoto και η νόσος του Graves, εξετάστηκε σε σχετικά πρόσφατες κλινικές μελέτες. Οι Gartner και συν. <sup>(112)</sup> πραγματοποίησαν μια προοπτική, τυφλή μελέτη η οποία έδειξε ότι σε ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα Hashimoto η χορήγηση 200 μg σεληνίου ημερησίως για τρεις μήνες μείωσε τα επίπεδα των αντιμικροσωματικών αντισωμάτων στο 63,6% της αρχικής τους τιμής. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα μιας Ελληνικής μελέτης <sup>(113)</sup>, στην οποία η μείωση του επιπέδου αντιμικροσωματικών αντισωμάτων ανήλθε στο 56% μετά από εξαμηνιαία χορήγηση 200 μg σεληνίου ημερησίως.

Οι Vnca και συν. <sup>(114)</sup> μελέτησαν ασθενείς με νόσο Graves και απέδειξαν ότι αυτοί που λάμβαναν ένα συνδυασμό αντιοξειδωτικών μικροθρεπτικών συστατικών (συνδυασμός β-καροτενίου, βιταμίνης C, βιταμίνης E και σεληνίου) ταυτόχρονα με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, έγιναν ευθυρεοειδικοί πιο γρήγορα συγκριτικά με αυτούς που λάμβαναν μόνο μεθιμαζόλη.

### Σελήνιο και σύνδρομο χαμηλής T3

Η φυσιολογική απάντηση στο stress περιλαμβάνει μια σειρά αντιδράσεων από το νευροενδοκρινικό σύστημα, με στόχο την κινητοποίηση των μηχανισμών που θα βοηθήσουν στην αντιμετώπιση του σοβαρού συμβάντος. Ένας από τους σημαντικότερους μηχανισμούς είναι το σύνδρομο χαμηλής T3. Το σύνδρομο χαμηλής T3 χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών, χωρίς σημειολογία θυρεοειδικής ανεπάρκειας, και θεωρείται ως ένα είδος λειτουργικής προσαρμογής του πάσχοντος οργανισμού, με σκοπό τη μείωση του διάμεσου μεταβολισμού και την διαφύλαξη ενέργειας για την περίοδο της βαριάς νόσου. Πρακτικά μπορεί να προκληθεί από οποιαδήποτε πάθηση, είναι όμως συχνότερο στον βαρέως πάσχοντα (π.χ. σε βαριές λοιμώξεις), με τα ευρήματά του να αποτελούν προγνωστικό δείκτη του υποκειμένου νοσήματος.

Στα αρχικά στάδια του συνδρόμου παρατηρείται μείωση της ολικής T3, με φυσιολογικά επίπεδα T4 και TSH. Με την παράταση και την κλινική επιδείνωση της νόσου μειώνεται και η T4, ενώ τα επίπεδα της TSH είναι απρόσφορα χαμηλά για τις τιμές των θυρεοειδικών ορμονών. Τα χαμηλά επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών αποτελούν κακό προγνωστικό δείκτη. Όταν τα επίπεδα της T4 είναι κάτω από 4 μg/dL, τότε η πιθανότητα θανάτου είναι περίπου 50%, και όταν τα επίπεδα είναι κάτω από 2 μg/dL, τότε η πιθανότητα αυτή φτάνει το 80%.

Όσον αφορά την παθοφυσιολογία του συνδρόμου, στα αρχικά στάδια παρατηρείται μειωμένη περιφερική μετατροπή της T4 προς T3 και αύξηση της μετατροπής της προς την ανενεργό ανάστροφη T3 (rT3), ενώ σε παράταση της νόσου παρατηρείται μείωση της υποφυσιακής έκκρισης TSH, η οποία οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή

T3 και T4, καθώς και σε μειωμένα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών στους ιστούς.

Η μειωμένη περιφερική μετατροπή της T4 προς T3 και η αύξηση της μετατροπής της προς την ανενεργό ανάστροφη T3 (rT3), αποτελούν τις παθοφυσιολογικές διαταραχές στις οποίες το σύνδρομο οφείλει το όνομά του και θεωρούνται απόρροια της μειωμένης δραστηριότητας των αποϊωδονασών της ιωδοθυρονίνης (AI). Πιο συγκεκριμένα ένα σημαντικό ποσοστό της κυκλοφορούσας T3 προέρχεται από ηπατική αποϊωδίωση της T4 από την AI-1 που παράγεται εκεί. Με βάση το γεγονός ότι στους βαρέως πάσχοντες επηρεάζεται ο μεταβολισμός του σεληνίου, καθώς η χρόνια φλεγμονή επηρεάζει τα επίπεδα της σεληνοπρωτεΐνης P του πλάσματος, προτάθηκε ένας πιθανός ρόλος του σεληνίου στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου. Θα μπορούσε δηλαδή να υποθεθεί ότι η χρόνια και ισχυρή φλεγμονώδης απόκριση, μειώνει τα επίπεδα της σεληνοπρωτεΐνης P του πλάσματος και την ιστική παροχή σεληνίου, και ως εκ τούτου μειώνει την παραγωγή της AI-1 και την περιφερική μετατροπή της T4 προς T3. Αν και η θεωρία αυτή δεν επιβεβαιώθηκε πειραματικά, η χορήγηση σεληνίου σε ασθενείς με σύνδρομο χαμηλής T3 συνοδεύεται από βελτίωση της πρόγνωσης τους <sup>(115)</sup>.

### Σελήνιο και καρκίνος θυρεοειδούς

Έχει περιγραφεί, τόσο συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων σεληνίου ορού με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς <sup>(116)</sup>, όσο και ανεύρεση χαμηλών επιπέδων σεληνίου στον θυρεοειδή σε πάσχοντες από καρκίνο του θυρεοειδούς <sup>(117)</sup>. Η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του σεληνίου και της πιθανότητας ανάπτυξης καρκίνου δεν είναι γραμμική. Η συγκέντρωση του σεληνίου βρέθηκε μειωμένη επίσης σε ψυχρούς όζους και σε μη θεραπευμένα αυτόνομα αδενώματα <sup>(118)</sup>. Η αντιοξειδωτική δράση των σεληνοπρωτεϊνών επί του θυρεοειδικού ιστού, ο ρόλος που ασκεί το σελήνιο στην κυτταρική διαφοροποίηση και απόπτωση καθώς και η τροποποίηση του μεταβολισμού των καρκινικών κυττάρων ίσως να είναι ορισμένοι από τους μηχανισμούς με τους οποίους το σελήνιο ασκεί την προστατευτική του δράση. Απαιτείται πάντως διεξαγωγή περισσότερων μελετών για τον καθορισμό του ρόλου του σεληνίου στην παθογένεση του θυρεοειδικού καρκίνου και στην θέση που πιθανώς κατέχει όσον αφορά στην πρόγνωση και την θεραπεία του.

## Ασφάλεια λήψης Σεληνίου

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συννηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της από του στόματος χορήγησης σεληνίου στις συνήθεις δόσεις των συμπληρωμάτων διατροφής είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές.

### Σελήνιο και κίνδυνος σακχαρώδους διαβήτη τύπου II

Στην βιβλιογραφία ανευρίσκονται ορισμένα δεδομένα που αφορούν στην συσχέτιση του σεληνίου με την εμφάνιση ΣΔ II, εγείροντας ερωτηματικά σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης συμπληρωμάτων σεληνίου σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ II. Πιο συγκεκριμένα σε διατομεακή ανάλυση δεδομένων από την μελέτη NHANES III (1988-1994) σε 8.876 ενήλικες συμμετέχοντες, η συγκέντρωση σεληνίου του πλάσματος στο υψηλότερο σε σύγκριση με το χαμηλότερο πεμπτημόριο ορού ( $\geq 137$  ng / mL έναντι  $< 111$  ng / mL) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ΣΔ II <sup>(133)</sup>. Αντίστοιχα δεδομένα από την μελέτη NHANES 2003-2004 σε 917 συμμετέχοντες ( $\geq 40$  ετών), κατέδειξαν επίσης αυξημένο επιπολασμό ΣΔ II στο υψηλότερο έναντι του χαμηλότερου τεταρτημορίου των συγκεντρώσεων σεληνίου του ορού ( $> 147$  ng / L έναντι  $< 124$  ng / mL, αντίστοιχα) και υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στους λοιπούς συμμετέχοντες <sup>(134)</sup>. Επιπροσθέτως στην διπλή-τυφή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη NPC (Nutritional Prevention of Cancer) σε 1.312 ηλικιωμένους ενήλικες με ιστορικό μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος η συμπληρωματική χορήγηση 200 μg σεληνίου, είχε ως αποτέλεσμα την στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου ΣΔ II σε συμμετέχοντες με υψηλότερα επίπεδα σεληνίου του πλάσματος κατά την εισαγωγή στην μελέτη <sup>(135)</sup>. Αντίστοιχη αύξηση του κινδύνου (αν και όχι στατιστικά σημαντική) περιγράφηκε και στην μελέτη SELECT, σε συμμετέχοντες που λάμβαναν 200 μg σεληνίου ημερησίως <sup>(89)</sup>.

Επί του παρόντος δεν έχει προταθεί κάποιος παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο, να εξηγούνται τα ευρήματα αυτά. Πιθανόν να υπάρχει κάποια αλληλεπίδραση του σεληνίου και των σελινοπρωτεϊνών με την δράση της ινσουλίνης και ως εκ τούτου την ομοιοστασία της γλυκόζης <sup>(136,137)</sup>. Η συσχέτιση αυτή επιβεβαιώνεται και από το γεγονός ότι επί διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔ II μπορεί να επηρεάσει την έκφραση της SEPP 1 και την ομοιοστασία του σεληνίου <sup>(138,139)</sup>.

Ενώ απαιτούνται περισσότερα ερευνητικά δεδομένα για την πλήρη κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ του μεταβολισμού υδατανθράκων και της ομοιοστασίας του σεληνίου, η χρήση συμπληρωμάτων σεληνίου θεωρείται απίθανο να αυξήσει τον κίνδυνο διαβήτη τύπου II σε υγιή άτομα. Ορισμένοι ερευνητές πιστεύουν πάντως ότι, η λήψη συμπληρωμάτων σεληνίου θα πρέπει να αποφεύγεται από άτομα με υψηλά επίπεδα σεληνίου ορού ή/και άτομα με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου II <sup>(137)</sup>.

### Τοξικότητα

Οι μοριακοί μηχανισμοί της τοξικότητας σεληνίου παρα-

μένουν εν πολλοίς ασαφείς. Οι σημαντικότεροι προτεινόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν: την ανακύκλωση των μεταβολιτών σεληνίου που προκαλούν οξειδωτική βλάβη, την εξάντληση της γλουταθειόνης, την αναστολή της πρωτεϊνικής σύνθεσης, την εξάντληση της S-αδενουσυλ-μεθειονίνης (αποτελεί συμπαράγοντα για την μεθυλίωση του σεληνιδίου), την αντικατάσταση του θείου και αντιδράσεις του σεληνίου με σημαντικές ομάδες σουλφυδρυλίου των πρωτεϊνών και των συμπαράγοντων <sup>(122-125)</sup>. Αν και η κλινική εικόνα της χρόνιας και της οξείας τοξικότητας δεν διαφέρει αναλόγως της χημικής μορφής του προσλαμβανόμενου σεληνίου (οργανικές και ανόργανες), είναι πιθανόν να διαφέρουν οι υποκείμενοι μηχανισμοί.

### Οξεία τοξικότητα

Υπάρχουν λίγες αναφορές στη βιβλιογραφία για οξεία, θανατηφόρο ή σχεδόν θανατηφόρο δηλητηρίαση από σελήνιο. Οι αναφορές αυτές αφορούσαν στην τυχαία (στα πλαίσια παιδικού ατυχήματος) ή ηθελημένης (στα πλαίσια απόπειρας αυτοκτονίας) κατάποσης λιπαντικού διαλύματος (Gun Blue) το οποίο περιείχε υψηλές ποσότητες σεληνίου (σε επίπεδο γραμμαρίων) <sup>(119)</sup>. Η οξεία τοξικότητα από σελήνιο εκδηλώνεται κλινικά με μυϊκή ευαισθησία, τρόμο, ζάλη, ερυθρίαση γαστρεντερικές και νευρολογικές διαταραχές, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, έμφραγμα του μυοκαρδίου, τριχόπτωση, νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια και, σε σπάνιες περιπτώσεις, θάνατο <sup>(9,15)</sup>.

### Χρόνια τοξικότητα (Σελήνωση)

Η σελήνωση (χρόνια τοξικότητα σεληνίου) προκαλείται από την χρόνια λήψη υψηλών ποσοτήτων σεληνίου ( $> 0,8$  mg ημερησίως) <sup>(15)</sup>. Η συμπτωματολογία είναι η ίδια είτε με πρόσληψη οργανικών, είτε με πρόσληψη ανόργανων μορφών σεληνίου. Το πρώτο σύμπτωμα της χρόνιας τοξικότητας είναι η αναπνοή «δικην σκόρδου», η οποία προκαλείται λόγω της αποβολής του ανενεργού πηπτικού μεταβολίτη του σεληνίου, διμεθυλσεληνιδίου, μέσω της εκπνοής. Η αναπνοή «δικην σκόρδου» αποτελεί χαρακτηριστικό κλινικό σημείο της χρόνιας τοξικότητας από σελήνιο, συχνά όμως διαλάθει της προσοχής <sup>(31)</sup>.

Λοιπά κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, διαταραχές ούχων (πάχυνση ονυχιαίας πλάκας, θαμπά, εύθραυστα νύχια με βοθρία και εγκάρσιες αυλακώσεις), θαμπά, εύθραυστα και ξηρά μαλλιά, τριχόπτωση, δερματίτιδα εκτατικών επιφανειών κορμού και άκρων, ευαισθησία και οίδημα των δακτύλων, κόπωση, ευερεθιστότητα και νευρολογικές διαταραχές (αρχικά ως περιφερική υπαισθησία, ακροπαραισθησία και υπέρτονα αντανακλαστικά και εν συνεχεία με αιμωδίες άκρων, σπασμούς και κινητική παράλυση) <sup>(120,121)</sup>.

Τα συχνότερα κλινικά συμπτώματα που περιγράφονται

στη βιβλιογραφία αφορούν στις διαταραχές των ονύχων και των μαλλιών και είναι αυτά τα οποία χρησιμοποίησε η Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) στα πλαίσια καθορισμού του Ανώτατου Επιπέδου Ανεκτής Πρόσληψης σεληνίου στις ΗΠΑ.

### Αντενδείξεις

Η χορήγηση σεληνίου αντενδείκνυται επί τοξικότητας από σελήνιο (σελήνωσης). Ορισμένοι ερευνητές πιστεύουν πάντως ότι, η λήψη συμπληρωμάτων σεληνίου θα πρέπει να αποφεύγεται από άτομα με υψηλά επίπεδα σεληνίου ορού ή/και άτομα με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου II <sup>(137)</sup>.

### Προφυλάξεις

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες προφυλάξεις που να αφορούν στην χορήγηση σεληνίου.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Το σελήνιο χορηγείται άφοβα κατά την διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης σεληνίου στην κύηση και στην γαλουχία έχει καθοριστεί στην Ευρώπη (EFSA) στα 300 μg ημερησίως, ενώ το αντίστοιχο στις ΗΠΑ (FNB) στα 400 μg ημερησίως.

### Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

Τόσο στην Ευρώπη (EFSA), όσο και στις ΗΠΑ (FNB), ο

καθορισμός του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης, έγινε λαμβάνοντας υπόψη μελέτες στις οποίες περιγράφηκαν περιπτώσεις σελήνωσης.

Η EFSA <sup>(126)</sup> εξέλαβε ως NOAEL για το σελήνιο τα 850 μg ημερησίως, βασιζόμενη στην μελέτη των Yang et al <sup>(127)</sup>. Διαιρώντας την ποσότητα αυτή με το 3 (παράγοντας αβεβαιότητας) και στρογγυλοποιώντας το αποτέλεσμα, προέκυψε ως UL για τους ενήλικες η ποσότητα των 300 μg ημερησίως. Εν συνεχεία με τροποποίηση του επιπέδου αυτού βάσει του σωματικού βάρους, προκύπτουν οι αντίστοιχες τιμές στις λοιπές ηλικιακές ομάδες (**Πίνακας 22.4**).

Τα ημερήσια επίπεδα Ανώτατου Επιπέδου Ανεκτής Πρόσληψης σεληνίου στις ΗΠΑ, όπως έχουν καθοριστεί από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB), είναι υψηλότερα των αντίστοιχων της EFSA. Επιπροσθέτως έχουν καθοριστεί και για ηλικίες 0-1 έτους <sup>(15)</sup> (**Πίνακας 22.5**).

Για τον καθορισμό των επιπέδων αυτών χρησιμοποιήθηκαν ως κύρια και συχνότερα εμφανιζόμενα κλινικά σημεία σελήνωσης, η ευθραυστότητα και η απώλεια των ονύχων και των μαλλιών.

### Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις του σεληνίου με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον **πίνακα 22.6**.

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΣΕΛΗΝΙΟΥ		
Οργανισμός	Ηλικία	μg ημερησίως
EFSA (European Food Safety Authority)	1-3 έτη	60
	4-6 έτη	90
	7-10 έτη	130
	11-14 έτη	200
	15-17 έτη	250
	>18 ετών	300
	Κύηση	300
	Γαλουχία	300

Πίνακας 22.4: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Σεληνίου σύμφωνα με την EFSA.

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΣΕΛΗΝΙΟΥ		
Οργανισμός	Ηλικία	μg ημερησίως
FNB (Food and Nutrition Board)	0-6 μηνών	45
	7-12 μηνών	60
	1-3 ετών	90
	4-8 ετών	150
	9-13ετών	280
	14-18 ετών	400
	>19 ετών	400
	Κύπση	400
	Γαλουχία	400

Πίνακας 22.5: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Σεληνίου σύμφωνα με το FNB.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΕΛΗΝΙΟΥ	
Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις	
<b>Σισπλατίνη</b>	Η σισπλατίνη και το βαλπροϊκό οξύ μειώνουν τα επίπεδα σεληνίου στα μαλλιά και στον ορό, αλλά δεν είναι γνωστό εάν αυτές οι μειώσεις έχουν κάποια κλινική σημασία <sup>(128,129)</sup> .
<b>Βαλπροϊκό οξύ</b>	
<b>Ελτρομβοπάγη</b>	Το σελήνιο αναστέλλει την απορρόφησή τους. Όταν συγχορηγούνται, συνιστάται να λαμβάνονται με 4 ώρες διαφορά.
<b>Μπλαλοξαβίρη</b>	
Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα	
<b>Σίδηρος</b>	Θεωρητικά η συγχορήγηση σεληνίου με λοιπά αντιοξειδωτικά μικροθρεπτικά συστατικά μπορεί να ενισχύσει την αντιοξειδωτική τους δράση.
<b>Χαλκός</b>	
<b>Ψευδάργυρος</b>	
<b>Βιταμίνη C</b>	Σε ότι αφορά στις βιταμίνες C και E το σελήνιο συμμετέχει στην αναγωγή των οξειδωμένων μορφών τους, ενισχύοντας την αντιοξειδωτική τους δράση <sup>(130-132)</sup> .
<b>Βιταμίνη E</b>	

Πίνακας 22.6: Αλληλεπιδράσεις Σεληνίου.

## Βιβλιογραφία

1. Flohé L., Selenium, the element of the moon, in life on earth., IUBMB Life. 2000 May 49(5):411-20
2. Schwarz, S., Essentiality and metabolic functions of selenium. Med Clin North Am, 1976. 60(4): p. 745-58.
3. Turner DC and Stadman TC. Selenium a requirement for glycine reductase activity in Clostridium sticklandii, Arch Biochem Biophys 1973;154: 366-81.
4. Cone JE., Proc Chemical characterization of the selenoprotein component of clostridial glycine reductase: identification of selenocysteine as the organoselenium moiety., Natl Acad Sci U S A. 1976 Aug;73(8):2659-63.
5. Forstrom JW., Identification of the catalytic site of rat liver glutathione peroxidase as selenocysteine, Biochemistry. 1978 Jun 27; 17(13):2639-44.
6. Chen J. An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). Asia Pac J Clin Nutr. 2012;21(3):320-6.
7. Behne D, Kyriakopoulos A. Mammalian selenium-containing proteins. Annu Rev Nutr 2001, 21:453-73
8. Sunde RA. Selenium. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:225-37
9. Sunde RA. Selenium. In: Bowman B, Russell R, eds. Present Knowledge in Nutrition. 9th ed. Washington, DC: International Life Sciences Institute; 2006:480-97
10. Terry EN, Diamond AM. Selenium. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. Present Knowledge in Nutrition. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012:568-87
11. Fairweather-Tait SJ, Collings R and Hurst R, 2010. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. American Journal of Clinical Nutrition, 91, 1484S-1491S
12. Sunde RA, 2012. Selenium. In: Modern nutrition in health and disease. Eds Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL and Ziegler TR. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 225-237.
13. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium. First published in the EFSA Journal: 10 October 2014, Adopted: 19 September 2014
14. Swanson CA, Patterson BH, Levanter OA, Veillon C, Taylor PR, Helzlsouer K, McAdam PA and Zech LA, 1991. Human [74Se]selenomethionine metabolism: a kinetic model. American Journal of Clinical Nutrition, 54, 917-926.
15. IOM (Institute of Medicine), 2000. Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Food and Nutrition Board. National Academy Press, Washington, D. C., USA, 531 pp.
16. Thomson CD and Robinson MF, 1986. Urinary and fecal excretions and absorption of a large supplement of selenium: superiority of selenate over selenite. American Journal of Clinical Nutrition, 44, 659-663.
17. Van Dael P, Davidsson L, Ziegler EE, Fay LB and Barclay D, 2002. Comparison of selenite and selenate apparent absorption and retention in infants using stable isotope methodology. Pediatric Research, 51, 71-75.
18. Rayman MP, 2008. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. British Journal of Nutrition, 100, 254-268.
19. Wastney ME, Combs GF, Jr., Canfield WK, Taylor PR, Patterson KY, Hill AD, Moler JE and Patterson BH, 2011. A human model of selenium that integrates metabolism from selenite and selenomethionine. Journal of Nutrition, 141, 708-717.
20. Burk RF, Hill KE and Motley AK, 2001. Plasma selenium in specific and non-specific forms. Biofactors, 14, 107-114.
21. Deagen JT, Butler JA, Zachara BA and Whanger PD, 1993. Determination of the distribution of selenium between glutathione peroxidase, selenoprotein P, and albumin in plasma. Analytical Biochemistry, 208, 176-181.
22. Ducros V, Ferry M, Faure P, Belin N, Renversez JC, Ruffieux D and Favier A, 2000. Distribution of selenium in plasma of French women: relation to age and selenium status. Clinical Chemistry, 46, 731-733.
23. Burk RF, Norsworthy BK, Hill KE, Motley AK and Byrne DW, 2006. Effects of chemical form of selenium on plasma biomarkers in a high-dose human supplementation trial. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 15, 804-810.
24. Kohrle J, 1999. The trace element selenium and the thyroid gland. Biochimie, 81, 527-533
25. Oster O, Schmiedel G and Prellwitz W, 1988. The organ distribution of selenium in German adults. Biological Trace Element Research, 15, 23-45.
26. Oldereid NB, Thomassen Y and Purvis K, 1998. Selenium in human male reproductive organs. Human Reproduction, 13, 2172-2176.
27. Zachara BA, Pawluk H, Bloch-Boguslawska E, Sliwka KM, Korenkiewicz J, Skok Z and Ryc K, 2001a. Tissue level, distribution, and total body selenium content in healthy and diseased humans in Poland. Archives of Environmental Health, 56, 461-466.
28. Hill KE, Zhou J, McMahan WJ, Motley AK, Atkins JF, Gesteland RF and Burk RF, 2003. Deletion of selenoprotein P alters distribution of selenium in the mouse. Journal of Biological Chemistry, 278, 13640-13646
29. Schomburg L, Schweizer U, Holtmann B, Flohe L, Sendtner M and Kohrle J, 2003. Gene disruption discloses role of selenoprotein P in selenium delivery to target tissues. Biochemical Journal, 370, 397-402.
30. Olson GE, Winfrey VP, Nagdas SK, Hill KE and Burk RF, 2007. Apolipoprotein E receptor-2 (ApoER2) mediates selenium uptake from selenoprotein P by the mouse testis. Journal of Biological Chemistry, 282, 12290-12297.
31. McConnell and Portman. Toxicity of dimethyl selenide in the rat and mouse. Proc Soc Exp Biol Med. 1952 Feb;79(2):230-1.
32. Burk RF, Seely RJ and Kiker KW, 1973. Selenium: dietary threshold for urinary excretion in the rat. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 142, 214-216
33. Hill KE, Wu S, Motley AK, Stevenson TD, Winfrey VP, Capecchi MR, Atkins JF and Burk RF, 2012. Production of selenoprotein P (Sepp1) by hepatocytes is central to selenium homeostasis. Journal of Biological Chemistry, 287, 40414-40424.
34. Castellano S, Lobanov AV, Chapple C, Novoselov SV, Albrecht M, Hua D, Lescure A, Lengauer T, Krol A, Gladyshev VN, Guigó R. Diversity and functional plasticity of eukaryotic selenoproteins: identification and characterization of the SelJ family. Proc Natl Acad Sci USA. 2005, 102:16188-93.
35. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehab O, Guigó R, Gladyshev VN. Characterization of mammalian selenoproteomes. Science. 2003, 300; 1439-43.
36. Beckett GJ. Selenium and endocrine systems. J Endocrinol 2005, 1844.55-65
37. Hardy G. Selenium The Se-XY Nutra-ceutical. Nutrition 20.590-593, 2004
38. Alissa E. The controversy surrounding selenium and cardiovascular disease a review of the evidence. Med Sci Monit, 2003; 9(1) RA9-18
39. Papp LV. From selenium to selenoproteins synthesis, identity, and their role in human health. Antioxid Redox Signal 2007, 9775-06.
40. Behne D, Kyriakopoulos A, Meinhold H, Kohrle J. Identification of type I



- iodothyronine 5'-deiodinase as a selenoenzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173:1143-9.
41. Moschos MP. Selenoprotein P. *Cell Mol. Life Sci.* 2000; 57:1836-45
  42. Rayman MP., Selenoproteins and human health: insights from epidemiological data. *Biochim Biophys Acta.* 2009 Nov;1790(11):1533-40. Epub 2009 Mar 25.
  43. Mills GC. Hemoglobin catabolism. I. Glutathione peroxidase, an erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown. *J Biol Chem* 1957; 229:189-97.
  44. Amer ES. Focus on mammalian thioredoxin reductases - important selenoproteins with versatile functions. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(6):495-526.
  45. Lu J, Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic Biol Med.* 2014;66:75-87.
  46. Fordyce F. *Ambio*, Selenium geochemistry and health. 2007 Feb; 36(1):94-7. Review
  47. Rayman MP. Food-chain selenium and human health emphasis on intake. *Br J Nutr* 2008; 100:254-68
  48. Ellis D., Salt D. Plants, selenium and human health. *Current Opinion in Plant Biology* 2003; 6:273-279
  49. Combs GF. Selenium in global food systems. *Br J Nutr* 2001; 85:517-47
  50. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. FoodData Central external link disclaimer, 2019.
  51. Reyes LH, Encinar JR, Marchante-Gayon JM, Alonso JI, Sanz-Medel A. Selenium bioaccessibility assessment in selenized yeast after "in vitro" gastrointestinal digestion using two-dimensional chromatography and mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 2006;1110(1-2):108-116.
  52. Rayman MP, Infante HG, Sargent M. Food-chain selenium and human health: spotlight on speciation. *Br J Nutr.* 2008;100(2):238-253.
  53. Bermingham EN, Hesketh JE, Sinclair BR, Koolaard JP, Roy NC. Selenium-Enriched Foods Are More Effective at Increasing Glutathione Peroxidase (GPx) Activity Compared with Selenomethionine: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2014;6(10):4002-4031
  54. Hurst R, Armah CN, Dainty JR, Hart DJ, Teucher B, Goldson AJ, Broadley MR, Motley AK and Fairweather-Tait SJ, 2010. Establishing optimal selenium status: results of a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91, 923-931
  55. Nichol C, Herdman J, Sattar N, O'Dwyer PJ, St JORD, Littlejohn D and Fell G, 1998. Changes in the concentrations of plasma selenium and selenoproteins after minor elective surgery: further evidence for a negative acute phase response? *Clinical Chemistry*, 44, 1764-1766.
  56. Maehira F, Luyo GA, Miyagi I, Oshiro M, Yamane N, Kuba M and Nakazato Y, 2002. Alterations of serum selenium concentrations in the acute phase of pathological conditions. *Clinica Chimica Acta*, 316, 137-146.
  57. Robberecht H and Deelstra H, 1994. Factors influencing blood selenium concentration values: a literature review. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease*, 8, 129-143.
  58. Hurst R, Collings R, Harvey LJ, King M, Hooper L, Bouwman J, Gurinovic M and Fairweather-Tait SJ, 2013. EURRECA-Estimating selenium requirements for deriving dietary reference values. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53, 1077-1096.
  59. Xia Y, Hill KE, Byrne DW, Xu J and Burk RF, 2005. Effectiveness of selenium supplements in a low selenium area of China. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81, 829-834.
  60. Xia Y, Hill KE, Li P, Xu J, Zhou D, Motley AK, Wang L, Byrne DW and Burk RF, 2010. Optimization of selenoprotein P and other plasma selenium biomarkers for the assessment of the selenium nutritional requirement: a placebo-controlled, double-blind study of selenomethionine supplementation in selenium-deficient Chinese subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 92, 525-531.
  61. Rajpathak S, Rimm E, Morris JS and Hu F, 2005. Toenail selenium and cardiovascular disease in men with diabetes. *Journal of the American College of Nutrition*, 24, 250-256.
  62. Geybels MS, Verhage BA, van Schooten FJ, Goldbohm RA and van den Brandt PA, 2013. Advanced prostate cancer risk in relation to toenail selenium levels. *Journal of the National Cancer Institute*, 105, 1394-1401.
  63. Pappa EC, Pappas AC, Surai PF. Selenium content in selected foods from the Greek market and estimation of the daily intake. *Sci Total Environ.* 2006; 372:100-8.
  64. Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Field C, Manns B, et al. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2009;7:25.
  65. Sunde RA. Selenium. In: Bowman B, Russell R, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 9th ed. Washington, DC: International Life Sciences Institute; 2006:480-97
  66. Stone CA, Kawai K, Kupka R, Fawzi WW. Role of selenium in HIV infection. *Nutr Rev* 2010;68:671-81
  67. Baum MK, Shor-Posner G, Lai S, Zhang G, Lai H, Fletcher MA, Saubertlich H, Page JB. High risk of HIV-related mortality is associated with selenium deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;15:370-4.
  68. Twagirumukiza M, Nkeramihigo E, Seminega B, Gasakure E, Boccara F, Barbaro G. Prevalence of dilated cardiomyopathy in HIV-infected African patients not receiving HAART: a multicenter, observational, prospective, cohort study in Rwanda. *Curr HIV Res* 2007;5:129-37.
  69. Campa A, Shor-Posner G, Indacoche F, Zhang G, Lai H, Asthana D, Scott GB, Baum MK. Mortality risk in selenium-deficient HIV-positive children. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;15:508-13.
  70. Kupka R, Msamanga GI, Spiegelman D, Rifai N, Hunter DJ, Fawzi WW. Selenium levels in relation to morbidity and mortality among children born to HIV-infected mothers. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:1250-8.
  71. Kupka R, Garland M, Msamanga G, Spiegelman D, Hunter D, Fawzi W. Selenium status, pregnancy outcomes, and mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:203-10.
  72. Peng A, Yang C, Rui H, Li H. Study on the pathogenic factors of Kashin-Beck disease. *J Toxicol Environ Health.* 1992 Feb;35(2):79-90.
  73. Jirong Y, Huiyun P, Zhongzhe Y, Birong D, Weimin L, Ming Y, et al. Sodium selenite for treatment of Kashin-Beck disease in children: a systematic review of randomised controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:605-13.
  74. Sunde RA. Selenium. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010:711-8
  75. Harthill M. Review: micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases. *Biol Trace Elem Res.* 2011;143(3):1325-1336.
  76. Lei C, Niu X, Wei J, Zhu J, Zhu Y. Interaction of glutathione peroxidase-1 and selenium in endemic dilated cardiomyopathy. *Clin Chim Acta.* 2009;399(1-2):102-108.
  77. Du XH, Dai XX, Xia Song R, et al. SNP and mRNA expression for glutathione peroxidase 4 in Kashin-Beck disease. *Br J Nutr.* 2012;107(2):164-169.
  78. Xiong YM, Mo XY, Zou XZ, et al. Association study between polymorphisms in selenoprotein genes and susceptibility to Kashin-Beck disease. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(6):817-824
  79. Combs GF, Jr., Gray WP. Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacol Ther.* 1998;79(3):179-192.
  80. Vinceti M, Dennert G, Crespi CM, et al. Selenium for preventing can-

- cer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD005195.
81. Yu SY, Zhu YJ, Li WG. Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong. *Biol Trace Elem Res*. 1997;56(1):117-124.
  82. Vinceti M, Crespi CM, Malagoli C, Del Giovane C, Krogh V. Friend or foe? The current epidemiologic evidence on selenium and human cancer risk. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2013;31(4):305-341.
  83. Clark LC, Combs GF, Jr., Turnbull BW, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. *Nutritional Prevention of Cancer Study Group*. *JAMA*. 1996;276(24):1957-1963
  84. Kristal AR, Darke AK, Morris JS, et al. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin e supplementation on prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(3):djt456.
  85. Cheng TY, Barnett MJ, Kristal AR, et al. Genetic variation in myeloperoxidase modifies the association of serum  $\alpha$ -tocopherol with aggressive prostate cancer among current smokers. *J Nutr*. 2011;141(9):1731-1737.
  86. Gerstenberger JP, Bauer SR, Van Blarigan EL, et al. Selenoprotein and antioxidant genes and the risk of high-grade prostate cancer and prostate cancer recurrence. *Prostate*. 2015;75(1):60-69.
  87. Major JM, Yu K, Weinstein SJ, et al. Genetic variants reflecting higher vitamin e status in men are associated with reduced risk of prostate cancer. *J Nutr*. 2014;144(5):729-733.
  88. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011;306(14):1549-1556.
  89. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2009;301(1):39-51
  90. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* 2012;379:1256-68.
  91. Bley J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults. *Arch Intern Med*. 2008;168(4):404-410.
  92. Eaton CB, Abdul Baki AR, Waring ME, Roberts MB, Lu B. The association of low selenium and renal insufficiency with coronary heart disease and all-cause mortality: NHANES III follow-up study. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):689-694
  93. Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium concentrations and hypertension in the US Population. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(4):369-376.
  94. Kuruppu D, Hendrie HC, Yang L, Gao S. Selenium levels and hypertension: a systematic review of the literature. *Public Health Nutr*. 2014;17(6):1342-1352.
  95. Rayman MP, Stranges S, Griffin BA, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Effect of supplementation with high-selenium yeast on plasma lipids: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:656-65.
  96. Laclaustra M, Stranges S, Navas-Acien A, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium and serum lipids in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Atherosclerosis*. 2010;210(2):643-648.
  97. Stranges S, Laclaustra M, Ji C, et al. Higher selenium status is associated with adverse blood lipid profile in British adults. *J Nutr*. 2010;140(1):81-87.
  98. Burbano X, Miguez-Burbano MJ, McCollister K, et al. Impact of a selenium chemoprevention clinical trial on hospital admissions of HIV-infected participants. *HIV Clin Trials*. 2002;3(6):483-491.
  99. Hurwitz BE, Klaus JR, Llabre MM, et al. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 viral load with selenium supplementation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2007;167(2):148-154.
  100. Kupka R, Mugusi F, Aboud S, Hertzmark E, Spiegelman D, Fawzi WW. Effect of selenium supplements on hemoglobin concentration and morbidity among HIV-1-infected Tanzanian women. *Clin Infect Dis*. 2009;48(10):1475-1478.
  101. Kupka R, Mugusi F, Aboud S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selenium supplements among HIV-infected pregnant women in Tanzania: effects on maternal and child outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(6):1802-1808.
  102. Ihazzani W, Jacobi J, Sindi A, et al. The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2013;41(6):1555-1564.
  103. Huang TS, Shyu YC, Chen HY, et al. Effect of parenteral selenium supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(1):e54431.
  104. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, et al. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179: 588-590
  105. Rundlof AK, Arner ES. Regulation of the mammalian selenoprotein thioredoxin reductase 1 in relation to cellular phenotype, growth, and signaling events. *Antioxid Redox Signal* 2004; 6: 41-52
  106. Contempre B, Dumont JE, Deneff JF, et al. Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: a possible role in myxoedematous cretinism. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 99-109.
  107. Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 309-315.
  108. Cinaz P, Karakasu DS, Camurdan MO, et al. Goiter prevalence, serum selenium, and urine iodine status in a previously iodine-deficient area in Turkey. *Biol Trace Elem Res* 2004; 100: 185-193.
  109. Pizzulli A, Ranjbar A. Selenium deficiency and hypothyroidism: a new etiology in the differential diagnosis of hypothyroidism in children. *Biol Trace Elem Res* 2000; 77: 199-208.
  110. Taylor EW. Selenium and cellular immunity. Evidence that selenoproteins may be encoded in the +1 reading frame overlapping the human CD4, CD8 and HLA-DR genes. *Biol Trace Elem Res* 1995; 49: 85-95
  111. Contempre B, Le Moine O, Dumont JE, et al. Selenium deficiency and thyroid fibrosis. A key role for macrophages and transforming growth factor beta (TGF-beta). *Mol Cell Endocrinol* 1996; 124: 7-15.
  112. Gartner R, Gasnier BC, Dietrich JW, et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1687-1691.
  113. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 389-393.
  114. Vrca VB, Skreb F, Cepelak I, et al. Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease; the effect on glutathione peroxidase activity and concentration of selenium. *Clin Chim Acta* 2004; 341: 55-63.
  115. Angstwurm MW, Schopohl J, Gaertner R. Selenium substitution has no direct effect on thyroid hormone metabolism in critically ill patients. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 47-54
  116. Jellum E, Andersen A, Lund-Larsen P, et al. Experiences of the Janus Serum Bank in Norway. *Environ Health Perspect* 1995; 103 Suppl: 85-88.
  117. Kvicala J, Havelka J, Nemecek J, et al. Selenium and rubidium changes in subjects with pathologically altered thyroid. *Biol Trace Elem Res* 1992; 32: 253-25
  118. Tiran B, Wawschinek O, Karpf E et al.

- Trace element studies of thyroid tissue in a resected specimen. *Acta Med Austriaca* 1990; 17 Suppl: 88-89.
119. Johansson L, Åkesson B and Alexander J (1997). Availability of selenium from soils in relation to human nutritional requirements in Sweden – Is there a need for supplementation. Report. Swedish Environmental Protection Agency, Stockholm, 104 pp
  120. Jensen R, Clossen W and Rothenberg R (1984). Selenium intoxication. *New York Morb Mortal Wkly Rep* 33: 157-158.
  121. WHO (1987). Selenium, *Environmental Health Criteria* 58, Geneva: World Health Organization.
  122. Anundi I, Ståhl A and Högberg J (1984). Effects of selenite on O<sub>2</sub> consumption, glutathione oxidation and NADPH levels in isolated hepatocytes and the role of redox changes in selenite toxicity. *Chem Biol Interactions* 50: 77-288.
  123. Hoffman JL (1977). Selenite toxicity, depletion of liver S-adenosylmethionine, and inactivation of methionine adenosyltransferase. *ArchBiochem Biophys* 179: 136-140.
  124. Stadtman TC (1974). Selenium biochemistry. Proteins containing selenium are essential components of certain bacterial and mammalian enzyme systems. *Science* 183: 915-922.
  125. Vernie LN, Bont WS and Emmelot P (1974). *Biochemistry* 13: 337-341.
  126. EFSA. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, February 2006
  127. Yang G, Yin S, Zhou R, Gu L, Yan B, Liu Y and Liu Y (1989b). Studies of safe maximal daily selenium intake in a seleniferous area in China. Part II J Trace Elem Electrolytes Health Dis 3: 123-130.
  128. Vernie LN, de Goeij JJ, Zegers C, de Vries M, Baldew GS, McVie JG. Cisplatin-induced changes of selenium levels and glutathione peroxidase activities in blood of testis tumor patients. *Cancer Lett* 1988;40:83-91.
  129. Graf WD, Oleinik OE, Glauser TA, Maertens P, Eder DN, Pippenger CE. Altered antioxidant enzyme activities in children with a serious adverse experience related to valproic acid therapy. *Neuropediatrics*. 1998;29(4):195-201.
  130. Li X, Hill KE, Burk RF, May JM. Selenium spares ascorbate and alpha-tocopherol in cultured liver cell lines under oxidant stress. *FEBS Lett*. 2001;508(3):489-492.
  131. May JM, Mendiratta S, Hill KE, Burk RF. Reduction of dehydroascorbate to ascorbate by the selenoenzyme thioredoxin reductase. *J Biol Chem*. 1997;272(36):22607-22610.
  132. Murer SB, Aeberli I, Braegger CP, et al. Antioxidant supplements reduced oxidative stress and stabilized liver function tests but did not reduce inflammation in a randomized controlled trial in obese children and adolescents. *J Nutr*. 2014;144(2):193-201
  133. Bleya J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care*. 2007;30(4):829-834.
  134. Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium concentrations and diabetes in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2009;117(9):1409-1413.
  135. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, et al. Effects of Long-Term Selenium Supplementation on the Incidence of Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2007;147(4):217-223.
  136. Schoenmakers E, Agostini M, Mitchell C, et al. Mutations in the selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans. *J Clin Invest*. 2010;120(12):4220-4235.
  137. Steinbrenner H. Interference of selenium and selenoproteins with the insulin-regulated carbohydrate and lipid metabolism. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:1538-1547.
  138. Kaur P, Rizk NM, Ibrahim S, et al. iTRAQ-based quantitative protein expression profiling and MRM verification of markers in type 2 diabetes. *J Proteome Res*. 2012;11(11):5527-5539.
  139. Yang SJ, Hwang SY, Choi HY, et al. Serum selenoprotein P levels in patients with type 2 diabetes and prediabetes: implications for insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):E1325-1329.
  140. Alanne M, Kristiansson K, Auro K, et al. Variation in the selenoprotein S gene locus is associated with coronary heart disease and ischemic stroke in two independent Finnish cohorts. *Hum Genet*. 2007;122(3-4):355-365.
  141. Cox AJ, Lehtinen AB, Xu J, et al. Polymorphisms in the Selenoprotein S gene and subclinical cardiovascular disease in the Diabetes Heart Study. *Acta Diabetol*. 2013;50(3):391-399.
  142. Moses EK, Johnson MP, Tommerdal L, et al. Genetic association of preeclampsia to the inflammatory response gene SEPS1. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(3):336 e331-335.
  143. Shibata T, Arisawa T, Tahara T, et al. Selenoprotein S (SEPS1) gene -105G>A promoter polymorphism influences the susceptibility to gastric cancer in the Japanese population. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:2.
  144. Haug A, Graham RD, Christophersen OA, Lyons GH. How to use the world's scarce selenium resources efficiently to increase the selenium concentration in food. *Microb Ecol Health Dis*. 2007;19(4):209-28.
  145. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14(7):1337-83.

## 23. Ιώδιο

### Εισαγωγή

Το ιώδιο ( $I_2$ ) αποτελεί ένα πολύ σημαντικό ιχνοστοιχείο για τον οργανισμό καθώς είναι απαραίτητο δομικό και λειτουργικό συστατικό των θυρεοειδικών ορμονών (της θυροξίνης - T4 και της τριιωδοθυρονίνης - T3). Μέσω των ορμονών αυτών το ιώδιο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό και στην παραγωγή κυτταρικής ενέργειας, καθώς επίσης και στην ρύθμιση της έκφρασης γονιδίων που εμπλέκονται σε μια πληθώρα φυσιολογικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων της εμβρυογένεσης, της νευρολογικής ανάπτυξης και της ανάπτυξης των γνωστικών λειτουργιών. Η διατροφική ανεπάρκεια ιωδίου αποτέλεσε την πρώτη διατροφική ανεπάρκεια που περιγράφηκε και εξακολουθεί να αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας σε πολλές χώρες παγκοσμίως, μεταξύ των οποίων και ορισμένων Ευρωπαϊκών <sup>(1,2)</sup>. Η ευρεία εφαρμογή προγραμμάτων εμπλουτισμού του αλατιού με ιώδιο αποτελεί το κύριο μέτρο πρόληψης της διατροφικής ανεπάρκειας ιωδίου <sup>(1,3)</sup>.

Το ιώδιο ανακαλύφθηκε τυχαία το 1811 από τον Γάλλο χημικό Μπερνάρ Κουρτουά, κατά την παραγωγή νιτρικού καλίου ( $KNO_3$ ), στα πλαίσια παρασκευής πυρίτιδας. Οφείλει την ονομασία του στους ιώδεις ατμούς που παράγονται όταν αυτό εξαχνώνεται.

Χημικά ανήκει στην ομάδα των αλογόνων, αποτελώντας το λιγότερο δραστικό στοιχείο της ομάδας. Το ιώδιο στη φύση δεν βρίσκεται ποτέ σε ελεύθερη κατάσταση, αλλά μόνο με τη μορφή ενώσεων, όπως άλατα του ιωδίου με αλκάλια (π.χ.  $NaI$ ,  $KI$ ,  $MgI_2$ ,  $AlI_3$ ,  $ZnI_2$ ,  $NaIO_2$ ,  $KIO_2$ ), διαλογονικές ενώσεις (π.χ.  $IF$ ,  $ICl$ ,  $IBr$ ), οξειδία (π.χ.  $I_2O_5$ ,  $I_2O_4$ ,  $IO_2$ ) και ως υδροϊώδιο ( $HI$ ) την αέρια ένωση του ιωδίου.

Στις ενώσεις αυτές το ιώδιο απαντά κυρίως με τους παρακάτω αριθμούς οξειδωσης, (Πίνακας 23.1):

Το ιώδιο στη φύση απαντάται σε ελάχιστες ποσότητες, όμως μπορεί να εντοπιστεί σχεδόν παντού. Το θαλασσινό νερό αποτελεί το μεγαλύτερη φυσική δεξαμενή ιωδίου (περίπου 34,5 εκατομμύρια τόνοι). Οι καλλιεργήσιμες εκτάσεις ποικίλλουν σε περιεκτικότητα σε ιώδιο, αλλά συνήθως περιέχουν πολύ μικρές συγκεντρώσεις (κατά μέσο όρο 3 ppm). Ως εκ τούτου η περιεκτικότητα των φυτικών τροφίμων σε ιώδιο εξαρτάται από την περιοχή καλλιέργειας, καθώς επίσης και την επεξεργασία που έχουν υποστεί. Το ιώδιο ανευρίσκεται σε πολύ μικρές ποσότητες στο πόσιμο νερό, με την περιεκτικότητα του ωστόσο να παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση ανάλογα με τα γεωλογικά χαρακτηριστικά της περιοχής άρδευσης τα οποία καθορίζουν την περιεκτικότητα του ιωδίου στο υπέδαφος (0,0001- 0,1 mg ιωδίου ανά λίτρο). Οργανισμοί που φυσικά συσσωρεύουν ιώδιο είναι τα θαλάσσια φύκια (τα καφέ φύκια, αποτελούν τους μεγαλύτερους φυσικούς συσσωρευτές ιωδίου), οι σπόγγοι, τα οστρακοειδή και τα κοράλλια.

### Κύκλος Ιωδίου στη φύση

Η μεγαλύτερη φυσική δεξαμενή ιωδίου είναι το θαλασσινό νερό, το οποίο περιέχει περίπου 34,5 εκατομμύρια τόνους ιωδίου. Μέσω της εξάτμισης εισέρχεται στον ατμοσφαιρικό αέρα, είτε με μορφή σταγονιδίων, ή ως  $CH_3I$  ή ως  $I_2$  που είναι πτητικό <sup>(4)</sup>. Η περιεκτικότητα ιωδίου στην ατμόσφαιρα είναι  $5 \times 10^{12}$  gr περίπου.

Σταδιακά το ιώδιο της ατμόσφαιρας μέσω της βροχής ή της χιονόπτωσης, (κυρίως με τις μορφές  $CH_3I$ ,  $I^-$  και  $IO_3^-$ ) επανέρχεται στο έδαφος. Εκεί ενσωματώνεται στα χερσαία οικοσυστήματα με εναπόθεση, κατακρήμνιση ή απορρόφηση. Στη συνέχεια μέσω των ποταμών (υέργειων ή υπόγειων) μεταφέρεται σε χαμηλότερα επίπεδα, καταλήγοντας εν τέλει στην θάλασσα, ολοκληρώνοντας

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΙΩΔΙΟΥ ΑΝΑΛΟΓΩΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ			
Αριθμός οξειδωσης	Γενική ονομασία ενώσεων	Χαρακτηριστικό ιόν	Παραδείγματα ενώσεων
-1	Ιωδιούχες	$I^-$ Ιωδιούχοο (ή Ιωδίδιο) (Iodide)	$NaI, KI, MgI_2$
+3	Ιωδιώδεις	$IO_2^-$ Ιωδιώδες (Iodite)	$NaIO_2, KIO_2$
+5	Ιωδικές	$IO_3^-$ Ιωδικό (Iodate)	$NaIO_3, KIO_3$
+7	Υπεριωδικές	$IO_4^-$ Υπεριωδικό (Periodate)	$NaIO_4, KIO_4$

Πίνακας 23.1: Ταξινόμηση των ενώσεων του ιωδίου, αναλόγως της κατάστασης οξειδωσης.

τον κύκλο του ιωδίου. Όλοι οι χώροι αποθήκευσης ιωδίου στην φύση είναι δυναμικοί, και υφίστανται συνεχή ανακύκλωση (Εικόνα 23.1). Σημαντικό ρόλο στην ανακύκλωση του ιωδίου στις χερσαίες περιοχές διαδραματίζει ο μικροβιακός πληθυσμός του οικοσυστήματος.

Γίνεται ευκόλως αντιληπτό ότι η περιεκτικότητα του επιφανειακού εδάφους και του υπεδάφους σε ιώδιο ποικίλει αναλόγως της γεινιάσης με την θάλασσα και τις καιρικές (βροχοπτώσεις, πλημμύρες) και γεωλογικές (διάβρωση υπεδάφους) παραμέτρους.

Σε αρκετές περιοχές του κόσμου, η περιεκτικότητα του επιφανειακού εδάφους και του υπεδάφους σε ιώδιο γίνεται προοδευτικά φτωχότερη σε ιώδιο ως αποτέλεσμα παρατεταμένων βροχοπτώσεων και πλημμυρών (διαδικασία έκπλυσης ιωδίου)<sup>(6)</sup>. Η διαφορετική περιεκτικότητα του εδάφους και του νερού σε ιώδιο επηρεάζει την ποσότητα του ιωδίου που εισέρχεται στην διατροφική αλυσίδα.

Ο κύκλος του ιωδίου στην φύση εξηγεί και την άθροιση του στις φυσικές υπόγειες άλμες και το ορυκτό caliche, τα οποία αποτελούν τις βασικές πρώτες ύλες για την απομόνωση και παρασκευή του ιωδίου σε βιομηχανική κλίμακα (Πίνακας 23.2).

Οι υπόγειες άλμες αποτελούν δεξαμενές θαλασσινού νερού στο υπέδαφος, οι οποίες είτε προϋπάρχουν,

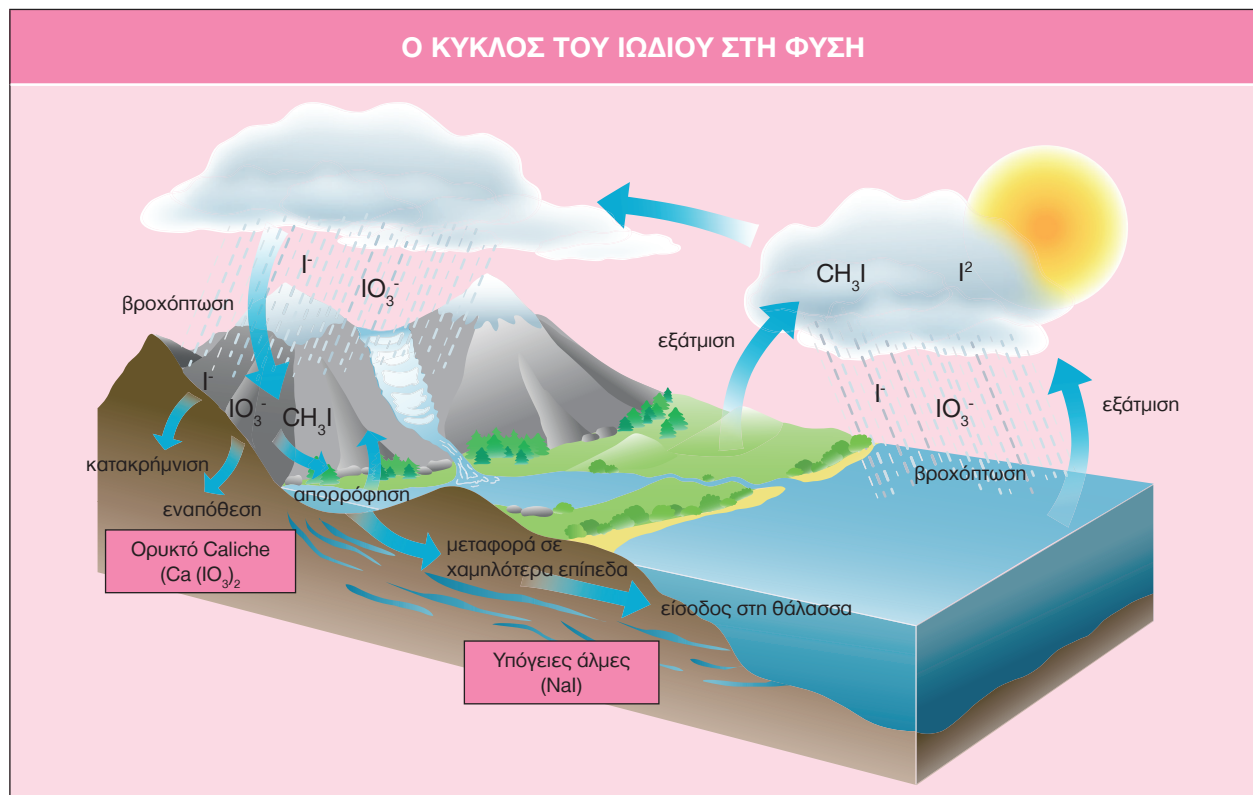
λόγω γεωλογικών σχηματισμών που εγκλωβίζουν θαλασσινό νερό, είτε δημιουργούνται ως απόρροια της εισόδου του θαλασσινού νερού στους υδροφόρους ορίζοντες. Οι υπόγειες άλμες αποτελούν την κύρια πηγή βιομηχανικής απομόνωσης και παρασκευής ιωδίου. Οι άλμες με την υψηλότερη περιεκτικότητα ιωδίου ανευρίσκονται στην Ιαπωνία, τις ΗΠΑ, την Ινδονησία, το Τουρκμενιστάν, το Αζερμπαϊτζάν και την Ρωσία, καθιστώντας τις χώρες αυτές ως τους κύριους παραγωγούς ιωδίου παγκοσμίως (Πίνακας 23.3).

Το caliche αποτελεί ένα ορυκτό μίγμα ανθρακικού ασβεστίου, νιτρικού νατρίου, νιτρικού καλίου και μικρών ποσοτήτων αλάτων ιωδίου, χλωρίου και βορίου. Τεράστιες ποσότητες caliche εντοπίζονται στις άνυδρες περιοχές της Χιλής (έρημος Atacama) και του Περού. Η ύπαρξη αλάτων ιωδίου στο caliche οφείλεται στην εξάτμιση θαλασσινού νερού που κάλυπτε τις περιοχές αυτές, πριν την ερημοποίησή τους.

## Μεταβολισμός Ιωδίου

### Απορρόφηση Ιωδίου

Το ιώδιο στις τροφές και στο εμπλουτισμένο με ιώδιο άλας, ανευρίσκεται ως ανόργανο ιώδιο και σε διάφορες χημικές μορφές, συμπεριλαμβανομένων ιωδιούχων και ιωδικών ενώσεων. Η απορρόφηση του ιωδίου λαμβάνει



Εικόνα 23.1: Ο Κύκλος του Ιωδίου στη φύση.

ΠΗΓΕΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΙΩΔΙΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΑΝΑ ΠΗΓΗ		
Προέλευση	Χημική ένωση Ιωδίου	Τυπική συγκέντρωση
Υπόγειες άλμες	NaI	30–150 ppm
Ορυκτό caliche	Ca(IO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	400 ppm

*Πηγή: 2016 USGS Mineral Commodity Summary (Minerals.usgs.gov, 2019)*

Πίνακας 23.2: Πηγές βιομηχανικής παρασκευής ιωδίου και συγκεντρώσεις ανά πηγή.

ΑΠΟΘΕΜΑΤΑ ΙΩΔΙΟΥ ΑΝΑ ΠΕΡΙΟΧΗ		
Προέλευση	Περιοχή	Αποθέματα Ιωδίου (x 1.000 τόνους)
Υπόγειες άλμες	Ιαπωνία	5.000
	ΗΠΑ	250
	Ινδονησία	100
	Τουρκμενιστάν,	360
	Αζερμπαϊτζάν, Ρωσία	5.000
Ορυκτό caliche	Χιλή	1.800
Φύκια	Κίνα	4

*Πηγή: 2016 USGS Mineral Commodity Summary (Minerals.usgs.gov, 2019)*

Πίνακας 23.3: Αποθέματα Ιωδίου ανά περιοχή.

χώρα στο λεπτό έντερο, υπό μορφή ιωδιούχου ανιόντος (I<sup>-</sup>). Το ιωδικό ανιόν ανάγεται σε ιωδιούχο στην επιφάνεια του γαστρικού και εντερικού βλεννογόνου και εν συνεχεία απορροφάται <sup>(6)</sup>. Η απορρόφηση γίνεται μέσω ενεργητικής μεταφοράς από τον Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> (NIS) συμμεταφορέα της ψηκτροειδούς παρυφής των εντεροκυττάρων. Η γενετική έκφραση του Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> συμμεταφορέα ρυθμίζεται από το ιώδιο <sup>(7)</sup>. Στην απορρόφηση του ιωδίου πιθανόν συμμετέχουν και άλλοι μεταφορείς όπως ο SMVT (Sodium Dependent Multivitamin dependent Transporter / εξαρτώμενος από το νάτριο μεταφορέας πολυβιταμινών) ή ο CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator / Ρυθμιστής της δι-αμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης).

Η αποτελεσματικότητα απορρόφησης του ιωδίου υπερβαίνει το 90% (περίπου 92 %) <sup>(8)</sup>. Το ποσοστό αυτό μειώνεται επί παρουσίας χουμικών οξέων στο πόσιμο νερό <sup>(8)</sup>, και θειοκυανικών, ισοθειοκυανικών, νιτρικών, φθοριούχων, ασβεστίου, μαγνησίου και σιδήρου στα τρόφιμα και το νερό <sup>(9)</sup>.

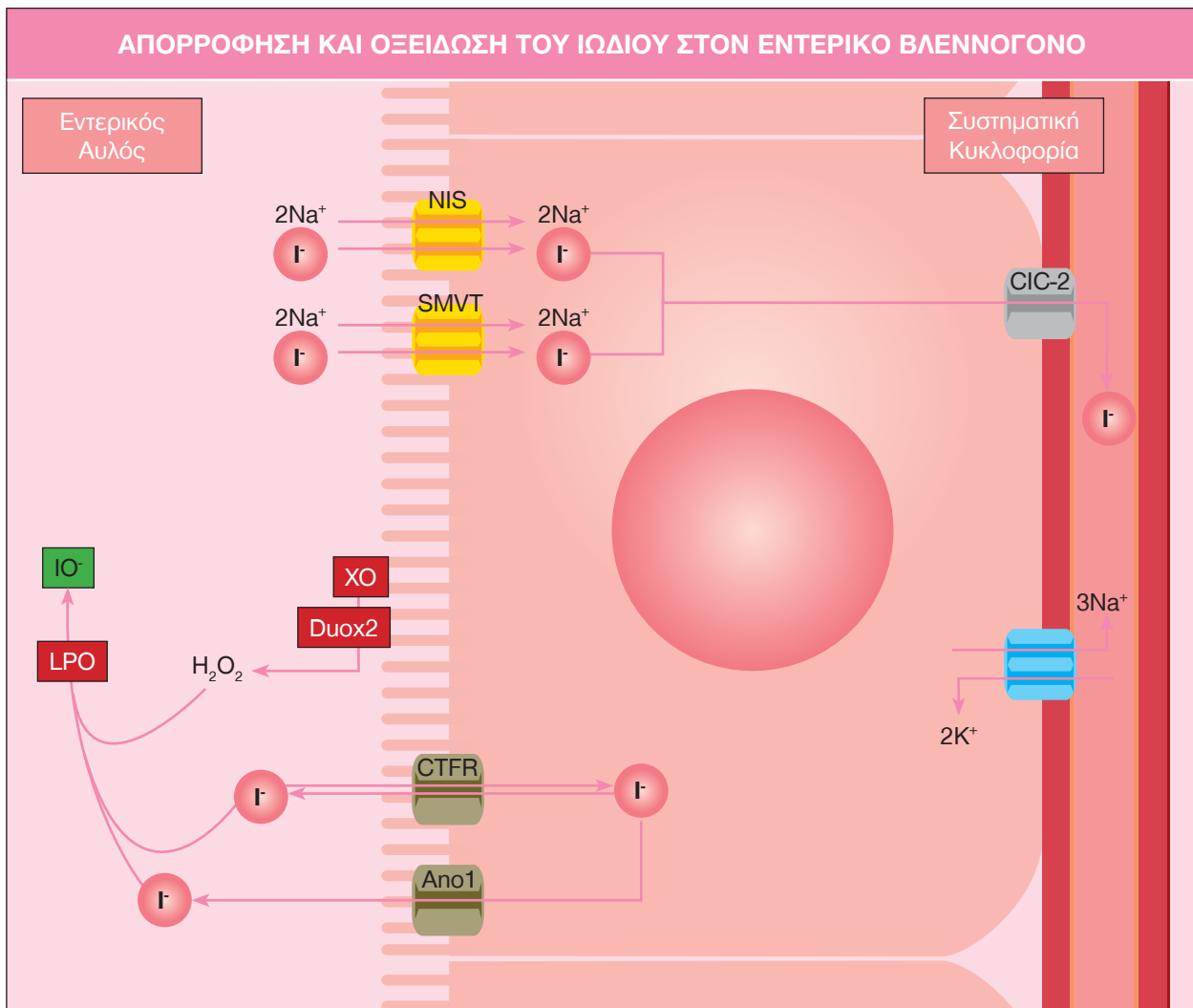
Δεν έχει καθοριστεί με ποιο τρόπο το ιώδιο εξέρχεται των εντεροκυττάρων από την βασεοπλευρική μεμβράνη και εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία. Πιθανώς η έξοδος του ιωδίου από τα εντεροκύτταρα γίνεται μέσω των καναλιών ClC-2.

Αξίζει να επισημανθεί ότι ένα μέρος του ιωδίου που ανευρίσκεται εντός του εντερικού αυλού οξειδώνεται σε IO<sup>-</sup> με την επίδραση της LPO (λακτοϋπεροξειδάση). Το IO<sup>-</sup> διαθέτει βακτηριοστατικές ιδιότητες, συμμετέχοντας στον ρόλο που διαδραματίζει ο εντερικός βλεννογόνος ως τμήμα της εγγενούς (έμφυτης) ανοσίας. Το H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> που απαιτείται για την οξειδωση του ιωδίου στον εντερικό βλεννογόνο παρέχεται από την οξειδάση της ξανθίνης και την διπλή οξειδάση-2 (DUOX-2) **(Εικόνα 23.2)**.

Εκτός του εντερικού βλεννογόνου, οξειδωση του ιωδίου και παραγωγή IO<sup>-</sup> συμβαίνει και στον στοματικό και τον γαστρικό βλεννογόνο. Η οξειδωση του ιωδίου στον στοματικό βλεννογόνο γίνεται με την επίδραση της μυελοϋπεροξειδάσης και της σιελικής υπεροξειδάσης και στον γαστρικό βλεννογόνο με την επίδραση της γαστρικής υπεροξειδάσης.

### Συστηματική κυκλοφορία Ιωδίου

Το ιώδιο στην συστηματική κυκλοφορία συνιστάται σε ανόργανο ιώδιο και ιώδιο που ανευρίσκεται σε οργανικές ενώσεις. Η συνολική συγκέντρωση του ιωδίου του πλάσματος σε ευθυρεοειδικά άτομα κυμαίνεται από 40 έως περίπου 80 μg / L <sup>(10,11)</sup>.



**Εικόνα 23.2: Απορρόφηση και οξείδωση του ιωδίου στον εντερικό βλεννογόνο.** Η οξείδωση του ιωδίου σε  $\text{IO}_3^-$  γίνεται με την επίδραση της LPO (λακτοϋπεροξειδάση). Το  $\text{H}_2\text{O}_2$  που απαιτείται για την οξείδωση του ιωδίου στον εντερικό βλεννογόνο παρέχεται από την οξειδάση της ξανθίνης (XO) και την διπλή οξειδάση -2 (DUOX-2). Το παραγόμενο  $\text{IO}_3^-$  διαθέτει βακτηριοστατικές ιδιότητες, συμμετέχοντας στον ρόλο που διαδραματίζει ο εντερικός βλεννογόνος ως τμήμα της εγγενούς (έμφυτης) ανοσίας. Η απορρόφηση του ιωδίου γίνεται μέσω ενεργητικής μεταφοράς από τον  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  (NIS) συμμεταφορέα της ψηκτροειδούς παρυφής των εντεροκυττάρων. Στην απορρόφηση του ιωδίου πιθανόν συμμετέχουν και άλλοι μεταφορείς όπως ο SMVT ή ο CFTR. Η έξοδος του ιωδίου από τα εντεροκύτταρα γίνεται πιθανώς μέσω των καναλιών CIC-2.

Συγκεντρώσεις μεταξύ 80 και 250  $\mu\text{g} / \text{L}$  εμφανίζονται συνήθως επί υπερθυρεοειδισμού, ενώ συγκεντρώσεις άνω των 250  $\mu\text{g} / \text{L}$  προκύπτουν συνήθως ως υπερφόρτωση ιωδίου από χρήση ιωδιωμένων φαρμάκων (κυρίως ενδαγγειακώς χορηγούμενων ιωδιωμένων σκιαγραφικών ουσιών).

Η πλειοψηφία των οργανικών ενώσεων που περιέχουν ιώδιο είναι <sup>(10)</sup>:

- η T4 (περιέχει 10 φορές περισσότερο ιώδιο από την T3),
- η T3,
- η ανάστροφη ή αντίστροφη T3 (rT3),
- η μονοϊωδοτυροσίνη (MIT),
- και η διϊωδοτυροσίνη (DIT).

Η συγκέντρωση του ανόργανου ιωδίου του πλάσματος (ως ιωδιούχο ανιόν/ $\text{I}^-$ ) είναι ανάλογη με τη διατροφική πρόσληψη και κυμαίνεται από 2 έως 6  $\mu\text{g} / \text{L}$  σε συνηθισμένη διατροφική πρόσληψη κάτω των 200  $\mu\text{g}$  ημερησίως <sup>(12)</sup>.

### Ιστική κατανομή, αποθήκευση και απέκκριση Ιωδίου

Σε ενήλικες με φυσιολογικό status ιωδίου, η μέση συνολική ποσότητα ιωδίου του οργανισμού κυμαίνεται από 10 ως 20 mg, εκ των οποίων το 70-80% βρίσκεται στον θυρεοειδή, ο οποίος περιέχει κατά μέσο όρο, 8-15 mg ιωδίου (ενδοθυρεοειδική δεξαμενή ιωδίου). Το υπόλοιπο ιώδιο του οργανισμού κατανέμεται στο γαστρικό

βλεννογόνο, στο εξωκυττάριο υγρό, στους σιελογό- νους αδένες, στις γαστρικές εκκρίσεις, στο χοριοειδές πλέγμα, στους νεφρούς και στους γαλακτοφόρους μαστικούς αδένες (στις θηλάζουσες γυναίκες). Το ιώδιο του εξωκυττάριου χώρου αποτελεί την εξωθυροειδική δεξαμενή ιωδίου (**Εικόνα 23.3**).

Καθημερινά προσλαμβάνονται ενεργητικά από τον θυροειδή περίπου 120 μg ιωδίου (απόλυτο ποσό προσλαμβανόμενου ιωδίου, Absolute Iodine Uptake /AIU), και κατανέμονται στην ενδοθυροειδική δεξαμενή. Η ποσότητα του ιωδίου που συγκεντρώνεται στον θυροειδή αδένα εξαρτάται από την πρόσληψη του ιωδίου και από την ποσότητα που ήδη υπάρχει στον θυροειδή και ουσιαστικά αντανakλά στις ανάγκες σύνθεσης θυροειδικών ορμονών. Το μεγαλύτερο μέρος του ιωδίου στον φυσιολογικό θυροειδή βρίσκεται ενσωματωμένο στην θυροσφαιρίνη (Tg). Η περιεκτικότητα ιωδίου στο φυσιολογικό μόριο της θυροσφαιρίνης ποικίλλει από 0,1% <sup>(13)</sup> μέχρι 1,1% <sup>(14)</sup> και συναρτάται από την πρόσληψη ιωδίου. Αξίζει να σημειωθεί ότι, παρά το γεγονός ότι η συγκέντρωση του ιωδίου στον θυροειδή κυμαίνεται σε ένα μεγάλο εύρος (0,9 έως 20,2 mg <sup>(15)</sup> / 2 έως 16 mg <sup>(16)</sup>), οι συγκεντρώσεις αυτές είναι φυσιολογικές στα πλαίσια ευθυροειδισμού. Η συγκέντρωση ιωδίου του θυροειδούς κατά τη γέννηση είναι περίπου 100-300 μg και αυξάνεται προοδευτικά σε τέσσερα έως έξι χρόνια σε περίπου 0,8-1 mg <sup>(17)</sup>.

Από την ενδοθυροειδική δεξαμενή ιωδίου:

- 60 μg ιωδίου περίπου επιστρέφουν ημερησίως στην εξωθυροειδική δεξαμενή, προερχόμενα από

την αποϊώδωση των μονο- και διωδοτυροσινών και από την ενδοθυροειδική μετατροπή της T4 σε T3 (δείτε βιοσύνθεση θυροειδικών ορμονών).

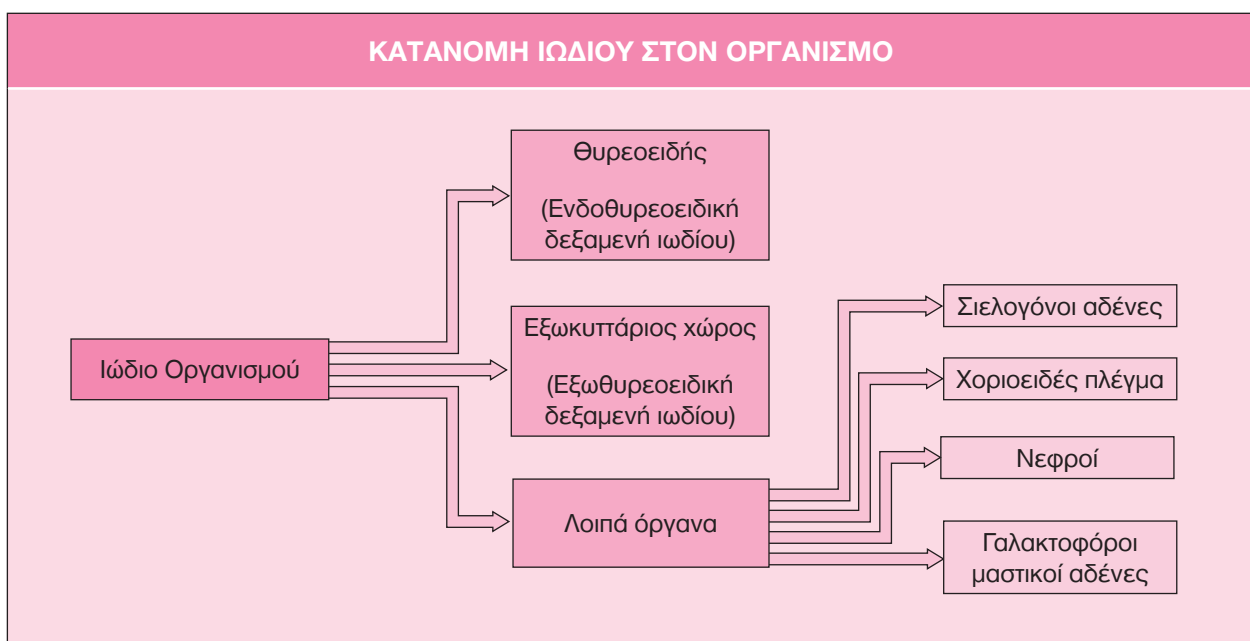
- και 60 μg ιωδίου περίπου εκκρίνονται στην κυκλοφορία υπό μορφή T4 και T3, και εισέρχονται στην περιφερική δεξαμενή θυροειδικών ορμονών (όπου αντιστοιχούν συνολικά περίπου 600 μg ορμονικού ιωδίου υπό μορφή T4 και T3).

Από το ποσό των 60 μg ιωδίου που εκκρίνονται ημερησίως από τον θυροειδή υπό μορφή T4 και T3:

- περίπου 48 μg επιστρέφουν στην εξωθυροειδική δεξαμενή του μη ορμονικού ή ανόργανου ιωδίου
- και 12 μg απεκκρίνονται με τα κόπρανα.

Περίπου 110 μg (97% περίπου της ημερήσιας πρόσληψης) αποβάλλονται από τούς νεφρούς και με τον τρόπο αυτό διατηρείται ένα φυσιολογικό ημερήσιο ισοζύγιο <sup>(27-29)</sup>. Η νεφρική κάθαρση ιωδίου κυμαίνεται από 30 ως 36 mL ανά λεπτό σε ευθυροειδικά άτομα. Η νεφρική κάθαρση ιωδίου μειώνεται σημαντικά σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή στο μυξοίδημα <sup>(31,32)</sup> και αυξάνεται επί πολυουρίας. Υπολογίζεται ότι η αύξηση του όγκου ούρων 24ώρου κατά ένα λίτρο, προκαλεί επιπλέον ημερήσιες απώλειες ιωδίου κατά περίπου 15 μg <sup>(32)</sup>. Η ποσότητα του ιωδίου των ούρων (ακόμα και σε τυχαίο δείγμα ούρων) αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της διατροφικής πρόσληψης ιωδίου, καθώς η νεφρική οδός αποτελεί την κύρια οδό απέκκρισης του ιωδίου.

Μια μικρή ποσότητα ιωδίου αποβάλλεται και μέσω της



Εικόνα 23.3: Κατανομή Ιωδίου στον οργανισμό.



εφίδρωσης. Εν αντιθέσει με την απέκκριση ιωδίου μέσω των ούρων, η απέκκριση μέσω της εφίδρωσης δεν εξαρτάται από την διατροφική πρόσληψη και ως εκ τούτου δεν συμμετέχει στην ομοιοστασία του ιωδίου. Αντιθέτως εξαρτάται άμεσα από την ποσότητα του παραγόμενου ιδρώτα, κάτι που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανεπάρκεια ιωδίου σε εκσεσημασμένη εφίδρωση (π.χ. έντονη άσκηση ή διαμονή σε θερμά και υγρά περιβάλλοντα), παρά την αντιρροπιστική μείωση της νεφρικής απέκκρισης <sup>(33)</sup>.

Ο μεταβολισμός του ιωδίου στον οργανισμό απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 23.4**.

## Πρόσληψη Ιωδίου από τον θυρεοειδή και βιοσύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών

### Θυρεοειδής αδένας

Ο θυρεοειδής αδένας αποτελεί έναν από τους μεγαλύτερους ενδοκρινείς αδένες του ανθρώπινου σώματος. Στα ενήλικα άτομα ζυγίζει 20-25 gr, ενώ στα νεογνά 1,5 gr και προοδευτικά αυξάνεται μέχρι την ηλικία των 16-19 ετών <sup>(24)</sup>. Η ονομασία του προέρχεται από την ελληνική λέξη «θυρεός» (θυρεός = ασπίδα) καθώς το σχήμα του προσομοιάζει με ασπίδα.

Αποτελείται από 2 λοβούς (5-6 cm), που βρίσκονται τοποθετημένοι αριστερά και δεξιά από τη μεσαία γραμμή της τραχείας. Περιβάλλονται από μία ινοελαστική κάψα και συνδέονται μεταξύ τους με τον ισθμό (12-15 mm). Σε ένα ποσοστό περίπου 10% ανευρίσκεται και ένας τρίτος λοβός, ο πυραμοειδής, ο οποίος αποτελεί υπόλειμμα του θυρεογλωσσικού πόρου. Πέριξ του θυρεοειδούς αδένος και δίπλα στους άνω και κάτω πόλους των 2 λοβών του εντοπίζονται οι παραθυρεοειδείς αδένες (συνήθως 4).

Ο θυρεοειδής αδένας αποτελείται από εκατομμύρια μικρά θυλάκια, που προσομοιάζουν με κυψέλες, τα θυρεοειδικά θυλάκια (**Εικόνα 23.5**).

Τα θυρεοειδικά θυλάκια συνιστούν τη βασική δομική μονάδα του θυρεοειδούς, και επενδύονται από 2 είδη κυβοειδών επιθηλιακών κύτταρων (τα θυλακικά (κύρια) και τα παραθυλακικά ή κύτταρα C).

Το εσωτερικό των θυλακίων είναι γεμάτο από μια εκκριντική ουσία που ονομάζεται κολλοειδές, κύριο συστατικό του οποίου είναι μια μεγάλη πρωτεΐνη η θυρεοσφαιρίνη. Κάθε μόριο θυρεοσφαιρίνης περιέχει περίπου 140 μόρια τυροσίνης, τα οποία αποτελούν το κύριο υπόστρωμα που συνδέεται με ιώδιο για τον σχηματισμό των θυρεοειδικών ορμονών (**Εικόνα 23.5**).

## Βιοσύνθεση και έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών

Η βιοσύνθεση και έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών πραγματοποιείται σε τέσσερα διαδοχικά στάδια <sup>(18)</sup> (**Εικόνα 23.6**):

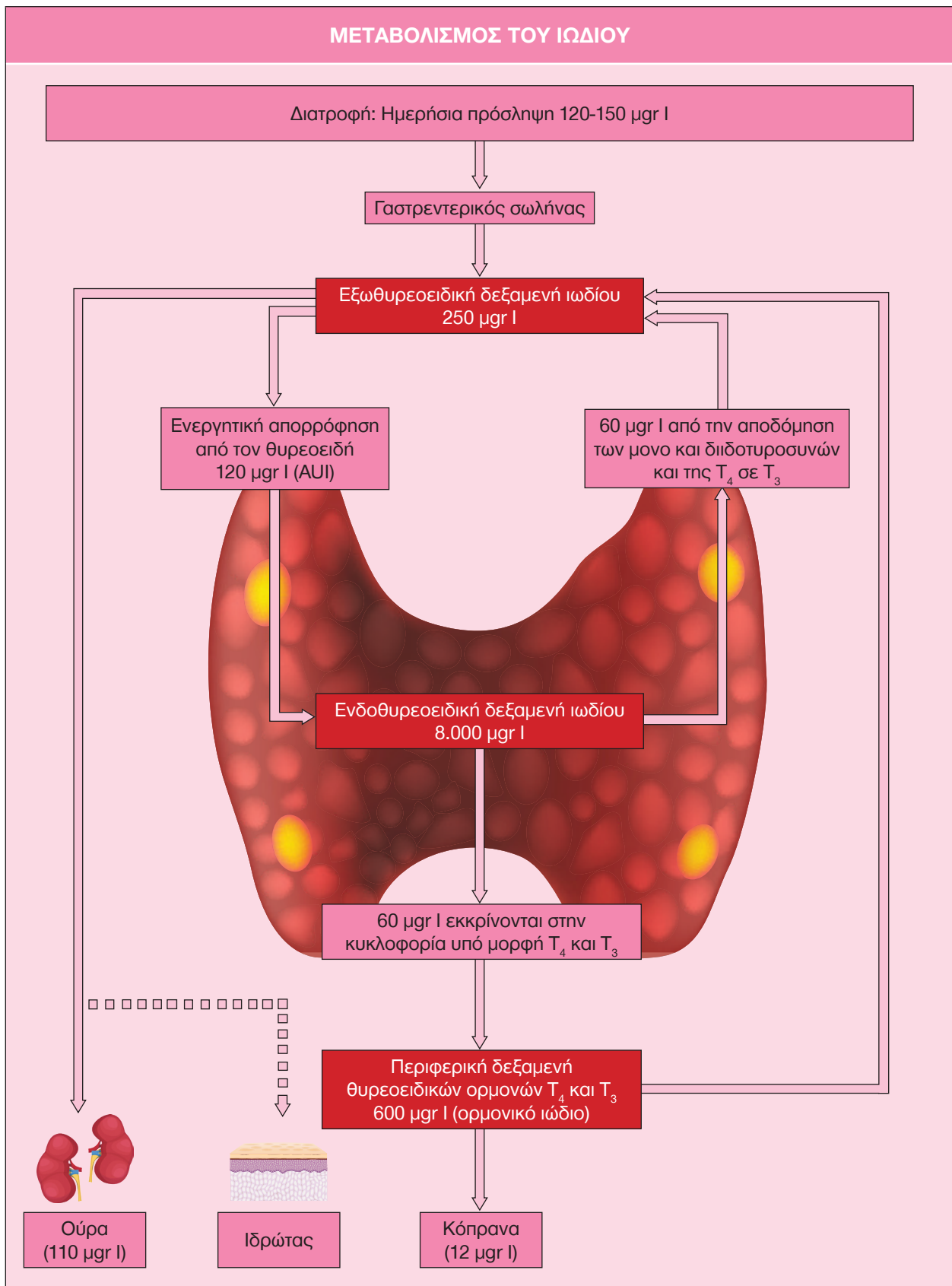
### 1° στάδιο - Είσοδος Ιωδίου στο εσωτερικό του θυλακικού κυττάρου

Βασική προϋπόθεση για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών είναι η πρόσληψη και μεταφορά του ιωδίου από τον εξωκυττάριο χώρο στο εσωτερικό των θυλακικών κυττάρων, μέσω του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  (NIS). Η πρόσληψη γίνεται ως ιόν ιωδίου ( $\text{I}^-$ ) και προάγεται από την θυρεοτροπίνη (TSH).

Το ιώδιο στο κυτταρόπλασμα του θυλακικού κυττάρου αποτελεί την δεξαμενή ιωδίου. Για τον σχηματισμό φυσιολογικών ποσοτήτων θυροξίνης απαιτείται η πρόσληψη 50 mg ιωδίου περίπου τον χρόνο ή 1 mg περίπου την εβδομάδα.

Η δραστηριότητα του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  είναι ευαίσθητη στην ανασταλτική επίδραση μιας ευρείας κατηγορίας χημικών ουσιών (ανασταλτές του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+/\text{I}^-$ ). Οι ανασταλτές του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  αποτελούν είτε επιμολυντές τροφίμων, όπως είναι τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCB), τα οργανοφωσφορικά και τα οργανοχλωρικά παρασιτοκτόνα και τα παραπροϊόντα διοξίνης των χημικών οργανοχλωρικών, είτε ανευρίσκονται φυσιολογικά σε τροφές, όπως είναι τα θειοκυανικά, τα ισοθειοκυανικά, οι κυανογλυκοσίδες (υδρολύονται στο έντερο σχηματίζοντας κυανίδια και εν συνεχεία μεταβολίζονται σε θειοκυανικά), τα γλυκοσινολικά (υδρολύονται σχηματίζοντας ισοθειοκυανικά) και τα νιτρικά άλατα. Αυτές οι ουσίες μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την πρόσληψη ιωδίου από τα θυλακικά κύτταρα και την βιοσύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών, ιδιαίτερα επί χαμηλής διατροφικής πρόσληψης ιωδίου <sup>(19,20)</sup>. Τα θειοκυανικά ανευρίσκονται εν αφθονία και στον καπνό του τσιγάρου, εξηγώντας την βρογχοκηλογόνο δράση του καπνίσματος <sup>(21,22)</sup>.

Ένας από τους σημαντικότερους βρογχοκηλογόνους επιμολυντές τροφίμων είναι το υπερχλωρικό ανιόν. Το υπερχλωρικό ανιόν προκύπτει από την διάλυση στο νερό του υπερχλωρικού άλατος, ενός οξειδωτικού παράγοντα που ανευρίσκεται σε προωθητικά πυραύλων, αερόσακους, πυροτεχνήματα, ζιζανιοκτόνα και λιπάσματα. Ως αποτέλεσμα της ανθρώπινης δραστηριότητας, το υπερχλωρικό άλας μπορεί να επιμολύνει το πόσιμο νερό και πολλά τρόφιμα <sup>(96)</sup>. Η χρόνια έκθεση σε συγκεντρώσεις υπερχλωρικού σε επίπεδα μεγαλύτερα από 20 μg ανά kg σωματικού βάρους ημερησίως αναστέλλει την πρόσληψη ιωδίου από τον θυρεοειδή



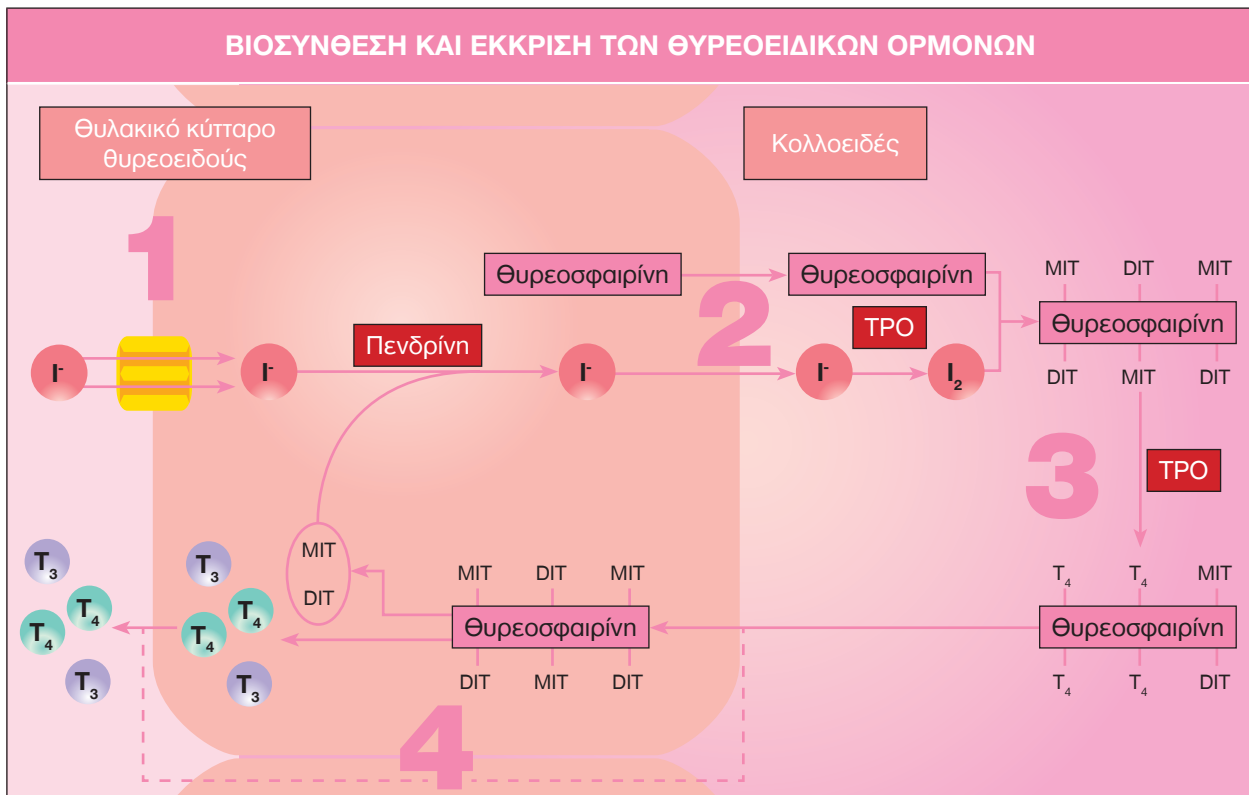
Εικόνα 23.4: Σχηματική απεικόνιση μεταβολισμού του Ιωδίου.

### ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΒΑΣΙΚΗ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ



Εικόνα 23.5: Ανατομία και βασική ιστολογία θυρεοειδούς αδένα.

### ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ



Εικόνα 23.6: Βιοσύνθεση και έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών. **1° στάδιο:** Είσοδος Ιωδίου στο εσωτερικό του θυλακικού κυττάρου, **2° στάδιο:** Είσοδος Ιωδίου στο κολλοειδές και οξειδωση, **3° στάδιο:** Σχηματισμός MIT/DIT και θυρεοειδικών ορμονών, **4° στάδιο:** Απελευθέρωση των  $T_3$  και  $T_4$  στην συστηματική κυκλοφορία.

αδένα και μπορεί να προκαλέσει υποθυρεοειδισμό<sup>(97)</sup>. Ο Οργανισμός Προστασίας Περιβάλλοντος των ΗΠΑ (US Environment Protection Agency -EPA) συνιστά ότι η ημερήσια έκθεση σε υπερκλωρικό άλας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 0,7 μg ανά kg σωματικού βάρους για την προστασία του πιο ευαίσθητου πληθυσμού, όπως επί παραδείγματι είναι τα έμβρυα εγκύων γυναικών που ενδέχεται να έχουν ανεπάρκεια ιωδίου ή/και υποθυρεοειδισμό<sup>(98)</sup>. Μεταξύ όλων των ηλικιακών ομάδων, τα παιδιά ηλικίας δύο ετών έχουν την υψηλότερη εκτιμώμενη ημερήσια πρόσληψη υπερκλωρικού άλατος με 0,35-0,39 μg ανά kg σωματικού βάρους. Η μέση εκτιμώμενη ημερήσια πρόσληψη υπερκλωρικού άλατος σε ενήλικες των ΗΠΑ κυμαίνεται μεταξύ 0,08 και 0,11 μg ανά kg σωματικού βάρους<sup>(37)</sup>.

Μετά την είσοδο του ιωδίου στο εσωτερικό του θυλακικού κυττάρου, ακολουθεί η μεταφορά του από τη βασική μεμβράνη, προς την κορυφαία επιφάνεια του κυττάρου με τη βοήθεια μιας πρωτεΐνης μεταφοράς που ονομάζεται πενδρίνη. Μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί αυτή την πρωτεΐνη προκαλούν το σύνδρομο Pendred που χαρακτηρίζεται από υποθυρεοειδισμό και νευροαισθητική κώφωση.

## 2° στάδιο - Είσοδος Ιωδίου στο κολλοειδές και οξειδωση

Το ιώδιο αποσύρεται συνεχώς από την δεξαμενή ιωδίου και εισέρχεται στο κολλοειδές, για να συνδεθεί με την θυρεοσφαιρίνη. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η μετατροπή των ιόντων ιωδίου σε οξειδωμένη μορφή. Η οξείδωση προάγεται από την θυρεοειδική υπεροξειδάση (TPO), παρουσία του  $H_2O_2$  (παράγεται υπό την επίδραση του συστήματος NADPH-οξειδάσης). Η υπεροξειδάση βρίσκεται στην κορυφή της κυτταρικής μεμβράνης των θυλακικών κυττάρων ή στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου που γειτονεύει με αυτή, εξασφαλίζοντας την συνεχή ύπαρξη οξειδωμένου ιωδίου στο σημείο του κυττάρου στο οποίο προβάλλει το μόριο της θυρεοσφαιρίνης βγαίνοντας από την συσκευή Golgi.

## 3° στάδιο - Σχηματισμός MIT/DIT και θυρεοειδικών ορμονών

Το ιώδιο που έχει εισέλθει στο κολλοειδές και έχει υποστεί οξείδωση, ενσωματώνεται (οργανοποίηση ιωδίου) στις θέσεις 3' ή 5' της τυροσίνης της θυρεοσφαιρίνης σχηματίζοντας την MIT και DIT αντίστοιχα. Η σύνδεση του ιωδίου με το μόριο της θυρεοσφαιρίνης ονομάζεται οργάνωση της θυρεοσφαιρίνης. Από τη σύζευξη ενός μορίου MIT και ενός DIT ή δύο μορίων DIT (υπό την επίδραση της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης, TPO) σχηματίζονται οι ορμόνες T3 και T4 αντίστοιχα, σε σύμπλοκη μορφή με την θυρεοσφαιρίνη. Περίπου το 1/3 του ιωδίου στην θυρεοσφαιρίνη είναι ως T3 και T4, ενώ το υπόλοιπο ως MIT και DIT. Συντίθεται, επίσης, και μία

μικρή ποσότητα ενός παραγώγου 3,3',5'-τριιωδοθυρονίνης, η ανάστροφη T3 (rT3), η οποία όμως δεν έχει βιολογική δραστηριότητα. Σε καταστάσεις υποσιτισμού ή σοβαρής ασθενείας μπορεί να παραχθούν μεγαλύτερα ποσά rT3 σε σχέση με την T3, για λόγους εξοικονόμησης ενέργειας. Μετά την ολοκλήρωση σύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών, κάθε μόριο θυρεοσφαιρίνης περιέχει 5-6 μόρια T4, ενώ 1 μόριο T3 αντιστοιχεί σε 3-4 μόρια θυρεοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα η αναλογία T4/T3 να είναι περίπου 18/1. Συχνά οι θυρεοειδικές ορμόνες αποθηκεύονται με αυτή τη μορφή για αρκετούς μήνες. Πρακτικά η αποθηκευμένη ποσότητα μπορεί να καλύψει τις ανάγκες του οργανισμού για διάστημα 1-3 μηνών. Ως εκ τούτου ακόμη και σε ολική αναστολή της σύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών, κλινικά τα αποτελέσματα της αναστολής δεν γίνονται αντιληπτά για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα.

Η T4 αν και αποτελεί το κυριότερο προϊόν της θυρεοειδικής ορμονικής σύνθεσης έχει πολύ μικρή βιολογική δραστηριότητα σε σχέση με την T3. Η T3 η οποία συντίθεται τόσο στον θυρεοειδή όσο και στους περιφερικούς ιστούς, από την αποϊωδίωση της T4 είναι η κύρια ενεργός θυρεοειδική ορμόνη. Περίπου το 84% της T4 που εκκρίνεται από τον θυρεοειδή υπόκειται σε 5-> και 5-αποϊωδίωση και μετατρέπεται σε T3 και στην ανενεργό μορφή rT3 αντίστοιχα, στους περιφερικούς ιστούς. Η ενδοθυρεοειδική παραγωγή T3 ενώ είναι ελάχιστη υπό φυσιολογικές συνθήκες, καθίσταται σημαντική στην σοβαρή ιωδοπενία. Στην ιωδοπενία παρατηρείται αύξηση της σύνθεσης και έκκρισης T3 από τον θυρεοειδή αδένα με σκοπό την διατήρηση μιας ευμεταβολικής κατάστασης<sup>(25)</sup>.

## 4° στάδιο - Απελευθέρωση των T3 και T4 στην συστηματική κυκλοφορία

Η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών στην συστηματική κυκλοφορία περιλαμβάνει την αρχική ενδοκυττάρωση του συμπλόκου T3/T4 και θυρεοσφαιρίνης στο κυτταρόπλασμα του θυλακικού κυττάρου, υπό την επίδραση της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH). Εκεί το σύμπλοκο υφίσταται ενζυμική πρωτεόλυση, κατόπιν συγχώνευσης του με τα λυσοσωμάτια, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση και έκκριση των T3 και T4. Με τον ίδιο μηχανισμό γίνεται και η αποϊωδιοποίηση των μορίων MIT και DIT, οπότε το ιώδιο που ελευθερώνεται μπορεί στη συνέχεια να επαναχρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση νέων θυρεοειδικών ορμονών, δημιουργώντας με τον τρόπο αυτό έναν αποτελεσματικό ενδοθυρεοειδικό μηχανισμό ανακύκλωσης ιωδίου<sup>(23)</sup>.

## Συστηματική κυκλοφορία θυρεοειδικών ορμονών

Μετά την είσοδό τους στην κυκλοφορία το σύνολο σχεδόν (>99%) των θυρεοειδικών ορμονών συνδέονται με

διάφορες πρωτεΐνες του πλάσματος και κυρίως με την θυρεοδεσμευτική σφαιρίνη (Thyroxin Binding Globulin (TBG). Μικρότερη ποσότητα θυρεοειδικών ορμονών συνδέεται με την τρανσθυρετίνη (Transthyretin -TTR) και την αλβουμίνη. Η T3 συνδέεται με τις πρωτεΐνες μεταφοράς σε μικρότερο βαθμό από την T4. Στην συνέχεια η μισή ποσότητα της T4 που συνδέθηκε με τις πρωτεΐνες του πλάσματος απελευθερώνεται στους ιστούς ανά περίπου 6 μέρες, ενώ η μισή ποσότητα της T3 απελευθερώνεται στους ιστούς ανά περίπου 1,3 μέρες (λόγω μικρότερης ικανότητας σύνδεσης με τις πρωτεΐνες). Βιολογικά δραστικό, αποτελεί μόνο το ελεύθερο κλάσμα των θυρεοειδικών ορμονών.

Η TBG παράγεται στο ήπαρ και η σύνθεσή της ρυθμίζεται από διάφορους παράγοντες. Τα οιστρογόνα και οι θυρεοειδικές ορμόνες αυξάνουν την παραγωγή της, όπως και η λήψη μεθαδόνης και ηρωίνης, ενώ τα ανδρογόνα και τα γλυκοκορτικοειδή την μειώνουν. Ορισμένα φάρμακα επίσης, όπως τα σαλικυλικά, η φαινυτοΐνη και η δικλοφαινάκη, τα οποία δομικά προσομοιάζουν με το μόριο των θυρεοειδικών ορμονών, μπορεί να συναγωνίζονται τις τελευταίες για την σύνδεσή τους με την TBG και να τις εκτοπίζουν (Πίνακας 23.4).

Οι αλλαγές στα επίπεδα της TBG επηρεάζουν το ολικό ποσό των κυκλοφορούντων θυρεοειδικών ορμονών (κυρίως την ολική T4 και λιγότερο την ολική T3), αλλά το ελεύθερο κλάσμα τελικά παραμένει σταθερό λόγω της φυσιολογικής παλινδρομής ρύθμισης του υποθάλαμο-υποφυσιακού-θυρεοειδικού άξονα, η οποία ασκείται από την ελεύθερη μορφή των ορμονών.

## Περιφερικός μεταβολισμός θυρεοειδικών ορμονών

Υπολογίζεται ότι περίπου 100 μg θυρεοειδικών ορμονών εκκρίνονται καθημερινά από το θυρεοειδή αδένιο στην συστηματική κυκλοφορία. Η συντριπτική πλειοψηφία των παραγόμενων ορμονών αφορά στην T4, ένα 20% αφορά στην T3 και ένα πολύ μικρότερο ποσοστό αφορά στην rT3. Η T4 αποτελεί πρόδρομο μόριο και μέσω αποϊώδωσης στους περιφερικούς ιστούς, παράγεται η βιολογικά δραστική μορφή, η T3.

Το βήμα αυτό καταλύεται από ένζυμα γνωστά ως αποϊωδιονάσες της ιωδοθυρονίνης (DIOs) τα οποία περιέχουν σελήνιο και αφαιρούν το ιώδιο από το μόριο της θυροξίνης (Πίνακας 23.5). Οι αποϊωδιονάσες της ιωδοθυρονίνης διακρίνονται σε 3 ισομορφές 1, 2, και 3 οι οποίες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το σημείο δράσης τους, τη ρύθμιση της δράσης τους, το υπόστρωμα και την κινητική των αντιδράσεων που καταλύουν. Οι DIO1 και DIO3 είναι διαμεμβρανικές, ενώ η DIO2 βρίσκεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο.

Η DIO1 εκφράζεται σε υψηλές ποσότητες στο ήπαρ, τους νεφρούς, το θυρεοειδή και θύμο αδένιο και είναι υπεύθυνη για το μεγαλύτερο ποσοστό της κυκλοφορούσας T3 στον ανθρώπινο οργανισμό. Η DIO2 εκφράζεται κυρίως στο θυρεοειδή αδένιο, το κεντρικό νευρικό σύστημα, το θύμο αδένιο, την καρδιά, το μυϊκό και το λιπώδη ιστό, ενώ η DIO3 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στους ιστούς των νεογνών (Πίνακας 23.5).

### ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΤΗΣ TBG

#### Παράγοντες που αυξάνουν τη συγκέντρωση της TBG

- Οιστρογόνα
- Θυρεοειδικές ορμόνες
- Μεθαδόνη
- Ηρωίνη

#### Παράγοντες που μειώνουν τη συγκέντρωση της TBG

- Ανδρογόνα
- Γλυκοκορτικοειδή
- Υποσιτισμός

#### Παράγοντες που ανταγωνίζονται την σύνδεση των θυρεοειδικών ορμονών με την TBG

- Φαινυτοΐνη
- Δικλοφαινάκη
- Σαλικυλικά

Πίνακας 23.4: Παράγοντες που επηρεάζουν τη συγκέντρωση της TBG.

ΑΠΟΪΩΔΙΟΝΑΣΕΣ ΤΗΣ ΙΩΔΟΘΥΡΟΝΙΝΗΣ			
Τύπος	DIO1	DIO2	DIO3
<b>Έκφραση</b>	Ήπαρ, νεφροί, θυρεοειδής, θύμος	Θυρεοειδής , κεντρικό νευρικό σύστημα, θύμος αδένας, καρδιά, μυϊκός και λιπώδης ιστός	Εγκέφαλος, πλακούντας
<b>Βιολογικός ρόλος</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• αποϊώδωση της θυροξίνης (T<sub>4</sub>) με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της T<sub>3</sub> (είναι η κατεξοχική υπεύθυνη για τη συστηματική παραγωγή της T<sub>3</sub>)</li> <li>• αποϊώδωση της T<sub>4</sub> με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της ανάστροφης T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>)</li> <li>• την αποϊώδωση της ανάστροφης T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>) με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της T<sub>2</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• αποϊώδωση της θυροξίνης (T<sub>4</sub>) με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της T<sub>3</sub></li> <li>• αποϊώδωση της ανάστροφης T<sub>3</sub> με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της T<sub>2</sub></li> </ul> <p>(η παραγόμενη T<sub>3</sub> ασκεί την αρνητική παλινδρομη ρύθμιση στον υποθάλαμο και στην υπόφυση)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• αποϊώδωση της T<sub>4</sub> με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της ανάστροφης T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>)</li> <li>• αποϊώδωση της T<sub>3</sub> με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της T<sub>2</sub></li> </ul>
<p>The diagram illustrates the enzymatic conversion of Thyroxine (T<sub>4</sub>) to Triiodothyronine (T<sub>3</sub>) and 3,3'-Diiodo-L-thyronine (3,3'-T<sub>2</sub>). Thyroxine (T<sub>4</sub>) is converted to Triiodothyronine (T<sub>3</sub>) by DIO1 and DIO2, and to 3,3'-Diiodo-L-thyronine (3,3'-T<sub>2</sub>) by DIO1 and DIO3. Additionally, Thyroxine (T<sub>4</sub>) is converted to Reverse Triiodothyronine (rT<sub>3</sub>) by DIO1 and DIO3, and Reverse Triiodothyronine (rT<sub>3</sub>) is converted to 3,3'-Diiodo-L-thyronine (3,3'-T<sub>2</sub>) by DIO1 and DIO2.</p>			

Πίνακας 23.5: Ταξινόμηση, έκφραση και βιολογικός ρόλος των αποϊωδιονασών της ιωδοθυρονίνης.

Η κυτταρική πρόσληψη των θυρεοειδικών ορμονών πραγματοποιείται με ενεργητική μεταφορά. Υπάρχουν διαφορετικοί μεταφορείς για την T4, την T3 και την rT3, με εξαίρεση την υπόφυση, όπου οι θυρεοειδικές ορμόνες χρησιμοποιούν τους ίδιους υποδοχείς. Στους διαμεμβρανικούς αυτούς υποδοχείς περιλαμβάνονται μέλη των οικογενειών του οργανικού πολυπεπτιδίου μεταφοράς ανιόντων (OATP) και του μονοκαρβοξυλικού μεταφορέα (MCT). Ο μεταφορέας MCT8 είναι ειδικός για τις θυρεοειδικές ορμόνες, με προτίμηση την T3. Παρουσιάζει υψηλή έκφραση στο ήπαρ και στον εγκέφαλο και κατανέμεται ευρέως στους υπόλοιπους ιστούς. Το γονίδιο MCT8 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα X και μεταλλάξεις του έχουν πρόσφατα συσχετιστεί με σοβαρή μορφή φυλοσύνδετης ψυχοκινητικής καθυστέρησης και αυξημένα επίπεδα T3.

## Ρύθμιση σύνθεσης θυρεοειδικών ορμονών

Η ρύθμιση της θυρεοειδικής λειτουργίας και της έκκρισης των θυρεοειδικών ορμονών βρίσκεται υπό τον έλεγχο του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-θυρεοειδής αδένας (ΥΥΘ). Πιο αναλυτικά, η έκκριση της TRH (εκλυτική ορμόνη της θυρεοτρόπου ορμόνης) από τον υποθάλαμο διεγείρει τα κύτταρα του προσθίου λοβού της υπόφυσης, τα οποία με τη σειρά του εκκρίνουν TSH κατά ώσεις. Στη συνέχεια η TSH δρα σε ειδικούς υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη των θυρεοειδικών κυττάρων, οι οποίοι ανήκουν στην οικογένεια των G-πρωτεϊνών και διεγείρουν την αδενυλική κυκλάση, με αποτέλεσμα την ενδοκυττάρια αύξηση του cAMP και της πρωτεϊνικής κινάσης A. Μέσω του μηχανισμού αυτού, η TSH διεγείρει την ορμονογένεση (λειτουργία) των θυρεοειδικών κυττάρων.

Η TSH διεγείρει όλα τα στάδια της ορμονικής παραγωγής καθώς:

1. Αυξάνει την δραστηριότητα του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  και ως εκ τούτου αυξάνει τη δεξαμενή ιωδίου.
2. Αυξάνει το μέγεθος και την εκκριτική ικανότητα θυρεοσφαιρίνης από τα επιθηλιακά κύτταρα των θυλακίων. Επίσης αυξάνει τον αριθμό των κυττάρων και τα τρέπει από κυβοειδή σε κυλινδρικά.
3. Αυξάνει την ιωδίωση της τυροσίνης και της σύζευξή της για τον σχηματισμό των θυρεοειδικών ορμονών.
4. Αυξάνει την πρωτεόλυση της θυρεοσφαιρίνης και την απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών.

Η TSH διαθέτει επίσης και διεγερτική μεταγραφική δράση σε γονίδια που μετέχουν στην αύξηση και στον πολλαπλασιασμό των θυρεοειδικών κυττάρων, προκαλώντας έτσι υπερπλασία και υπερτροφία του θυρεοειδούς

(τροφική δράση). Η τροφική της δράση μεσολαβείται μέσω της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης C και αύξησης του ενδοκυττάρου ασβεστίου. Η τελευταία οδός ενεργοποιείται από υψηλότερα επίπεδα της TSH. Εκτός της TSH, αυξητική δράση στα κύτταρα του θυρεοειδούς διαθέτουν επίσης και άλλοι παράγοντες, όπως ο ινσουλινομορφος αυξητικός παράγοντας 1 (IGF-1), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας καθώς και η ινσουλίνη.

Κύριο ανασταλτικό ρόλο στην έκκριση της TSH έχουν τα επίπεδα των ελεύθερων T3 και T4 του πλάσματος (μηχανισμός παλίνδρομης ρύθμισης), ωστόσο σε μικρότερο βαθμό επηρεάζει η ντοπαμίνη, η σωματοστατίνη, η περίσσεια γλυκοκορτικοειδών και οι κυτταροκίνες, όπως η IL-1, η IL-6 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF-α). Αντίθετα, τα οιστρογόνα έχουν διεγερτικό ρόλο στην έκκριση της TSH.

Η εύρυθμη λειτουργία του άξονα ΥΥΘ διατηρεί τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών εντός των φυσιολογικών ορίων (ευθυρεοειδική κατάσταση).

Επιγραμματικά, η σύνθεση και ο ρυθμός παραγωγής των θυρεοειδικών ορμονών εξαρτάται από τους παρακάτω παράγοντες:

1. Το ιώδιο.
2. Τα ενδοθυρεοειδικά ενζυμικά συστήματα.
3. Την TRH και την TSH (διεγείρει όλα τα στάδια της ορμονικής παραγωγής).
4. Τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα (παλίνδρομη δράση στην TSH).
5. Την δράση των ιστών, που μετατρέπουν την T4 σε T3 ή rT3.

## Βιολογικός ρόλος Ιωδίου

Ο βιολογικός ρόλος του ιωδίου είναι ταυτόσημος με τη φυσιολογική σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών και ως εκ τούτου με τις οργανικές λειτουργίες οι οποίες ρυθμίζονται από αυτές<sup>(84)</sup>.

Οι δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών διακρίνονται σε γενομικές και μη γενομικές<sup>(104)</sup>.

**Γενομικές δράσεις:** Όπως συμβαίνει και με τις στεροειδικές ορμόνες, οι δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών ασκούνται μέσω σύνδεσης με ειδικούς υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών (TRs) στον πυρήνα του κυττάρου. Οι υποδοχείς αυτοί, έχουν υψηλή συγγένεια σύνδεσης με την T3, ανήκουν στην οικογένεια των πυρηνικών μεταγραφικών παραγόντων και ρυθμίζουν την

έκφραση γονιδίων στα κύτταρα στόχους. Αναγνωρίζονται δύο διαφορετικοί υπότυποι υποδοχέων, TRα και TRβ, οι οποίοι κωδικοποιούνται από τα αντίστοιχα γονίδια THRA και THRB. Μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών οδηγούν στα κλινικά σύνδρομα αντίστασης στις θυρεοειδικές ορμόνες.

**Μη γενομικές δράσεις:** Πέραν των γενομικών δράσεων, οι θυρεοειδικές ορμόνες ασκούν άμεσες δράσεις χωρίς να απαιτείται γονιδιακή έκφραση πρωτεϊνών. Οι μη γενομικές δράσεις περιλαμβάνουν:

- τη διέγερση μεταφοράς γλυκόζης και αμινοξέων εντός των κυττάρων,
- την αύξηση της δραστηριότητας της  $Ca^{2+}$ -ATPασας και
- την αύξηση μεταφοράς ιόντων νατρίου.

Οι ορμόνες του θυρεοειδούς, δεν ασκούν τη δράση τους μόνο επί ενός οργάνου στόχου, άλλα σε όλα τα κύτταρα και τους ιστούς του ανθρώπινου σώματος και ως εκ τούτου χαρακτηρίζονται, από ένα ευρύ φάσμα δράσεων <sup>(104)</sup>.

## Δράσεις στο βασικό μεταβολικό ρυθμό

Μία από τις κύριες δράσεις των θυρεοειδών ορμονών είναι η αύξηση του βασικού μεταβολικού ρυθμού και της κατανάλωσης οξυγόνου για την παραγωγή θερμότητας. Αυτό επιτυγχάνεται με την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν αποσυζευκτικές πρωτεΐνες στα μιτοχόνδρια. Παράλληλα, οι θυρεοειδικές ορμόνες αυξάνουν την ερυθροποίηση διεγείροντας την παραγωγή ερυθροποιητίνης, ώστε μακροπρόθεσμα να διατηρούνται τα επίπεδα οξυγόνου στα φυσιολογικά όρια. Τέλος, αυξάνουν την εφίδρωση ως αντιρροπιστική απάντηση στην αυξημένη θερμογένεση.

## Καρδιαγγειακές δράσεις

Οι ορμόνες του θυρεοειδούς αυξάνουν την καρδιακή παροχή, μέσω της μείωσης των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και της αύξησης του όγκου παλμού. Επίσης, ευοδώνουν την απαντητικότητα των κυττάρων στις κατεχολαμίνες, ασκώντας έτσι συνεργική δράση στην καρδιακή λειτουργία (θετική ινότροπη και χρονότροπη δράση).

## Επίδραση στην εμβρυϊκή ανάπτυξη

Κατά την εμβρυϊκή και νεογνική περίοδο, οι θυρεοειδικές ορμόνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΚΝΣ. Μέχρι την 11η εβδομάδα της ενδομητρίου ζωής, το αναπτυσσόμενο έμβρυο εξαρτάται άμεσα από τη μικρή ποσότητα θυροξίνης που δέχεται από τη μη-

τρική κυκλοφορία μέσω του πλακούντα. Κατά το 2ο τρίμηνο της κύησης, ο θυρεοειδής αδένας του εμβρύου γίνεται πλήρως λειτουργικός. Η φυσιολογική ανάπτυξη των νευρώνων του φλοιού του εγκεφάλου και της παρεγκεφαλίδας, καθώς και η επαρκής μυελινοποίηση των νευρικών ινών, εξαρτώνται άμεσα από τις θυρεοειδικές ορμόνες. Η ανεπάρκεια ή η πλήρης απουσία των τελευταίων κατά την ενδομήτρια ζωή ή μετά τη γέννηση, αν δε διαγνωστεί εγκαίρως και δεν αντιμετωπιστεί με θεραπεία υποκατάστασης, προκαλεί αναπόφευκτα μη αναστρέψιμη διανοητική καθυστέρηση (κρετινισμός).

## Επίδραση στον ενδιάμεσο μεταβολισμό

### Μεταβολισμός υδατανθράκων

Ο μεταβολισμός των υδατανθράκων επηρεάζεται άμεσα από τις ορμόνες του θυρεοειδούς, μέσω της αύξησης της απορρόφησης γλυκόζης από το γαστρεντερικό σωλήνα, και έμμεσα, μέσω της αύξησης της ευαισθησίας των ιστών στις κατεχολαμίνες, την ινσουλίνη και την αυξητική ορμόνη. Το τελικό αποτέλεσμα των δράσεων αυτών είναι η αύξηση της γλυκογονόλυσης και της νεογλυκογένεσης στο ήπαρ και η χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τα λιπώδη, ηπατικά και μυϊκά κύτταρα.

### Μεταβολισμός πρωτεϊνών

Ο μεταβολισμός των πρωτεϊνών (σύνθεση και αποδόμηση) επηρεάζεται από τις θυρεοειδικές ορμόνες κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Μικρή αύξηση της T4 ασκεί αναβολική δράση, ενώ σε καταστάσεις θυρεοτοξίκωσης κυριαρχεί ο καταβολισμός των πρωτεϊνών, κυρίως στους μύες, γεγονός που οδηγεί σε σημαντική απώλεια βάρους.

### Μεταβολισμός λίπους

Οι θυρεοειδικές ορμόνες επηρεάζουν, τόσο τη λιπογένεση όσο και τη λιπόλυση. Ευνοείται κυρίως η τελευταία, ενώ ταυτόχρονα αυξάνεται η οξειδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Ένα μέρος της λιπολυτικής δράσης οφείλεται στην ενίσχυση της δραστηριότητας των κατεχολαμινών στο λιπώδη ιστό (β-αδρενεργική δράση). Η χοληστερόλη ελαττώνεται από τις θυρεοειδικές ορμόνες, αφού διευκολύνεται έμμεσα η ηπατική πρόσληψη χοληστερόλης, μέσω αύξησης της σύνθεσης των υποδοχέων των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών στο ήπαρ.

## Σκελετική ανάπτυξη και ωρίμανση

Οι δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών είναι συνεργικές των αντίστοιχων της αυξητικής ορμόνης (GH). Συνεπώς, είναι ουσιώδεις για τη φυσιολογική ανάπτυξη και ωρίμανση των οστών και για την τελική ανάπτυξη του φυσιολογικού αναστήματος των ενηλίκων. Οι φυσι-



ολογικές ποσότητες των ορμονών αυτών είναι, επίσης, απαραίτητες για τη σωστή λειτουργία του νευρικού και καρδιαγγειακού συστήματος, του γαστρεντερικού σωλήνα και, τέλος, για τη σωστή ανάπτυξη των δοντιών, του δέρματος και των θυλάκων των τριχών.

## Επίδραση στο γαστρεντερικό σύστημα

Η δράση των θυρεοειδικών ορμονών στο γαστρεντερικό σύστημα εστιάζεται στη ρύθμιση της κινητικότητας του εντέρου. Λόγω αυτής της δράσης, οι ασθενείς που πάσχουν από υποθυρεοειδισμό εμφανίζουν δυσκοιλιότητα, ενώ εκείνοι με υπερθυρεοειδισμό παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα κενώσεων.

## Ιώδιο και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Ιωδίου

Στις Η.Π.Α και τον Καναδά η Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) έχει καθορίσει συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) για το ιώδιο <sup>(3)</sup> (Πίνακας 23.6).

Για τον καθορισμό των διατροφικών συστάσεων χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές μέθοδοι και δεδομένα ανά ηλικιακή ομάδα <sup>(3)</sup>:

- Για τον καθορισμό της EAR (εκτιμώμενης μέσης απαίτησης) ιωδίου σε παιδιά 1-8 ετών χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από μελέτες ισοζυγίου.
- Για τον καθορισμό της EAR (εκτιμώμενης μέσης απαίτησης) ιωδίου σε παιδιά και εφήβους 8-18 ετών χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από Ευρωπαϊκές χώρες τα οποία αφορούσαν στην διατροφική πρόσληψη και τη νεφρική απέκκριση ιωδίου σε σχέση με τον επιπολασμό βρογχοκήλης.
- Για τον καθορισμό της EAR (εκτιμώμενης μέσης

απαίτησης) ιωδίου στους ενήλικες χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από μελέτες που αφορούσαν στην συσσώρευση ραδιενεργού ιωδίου στο θυρεοειδή.

- Για τον καθορισμό της EAR (εκτιμώμενης μέσης απαίτησης) ιωδίου στην κύηση χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από μελέτες ισοζυγίου και μελέτες συμπληρωματικής χορήγησης ιωδίου κατά την διάρκεια της κύησης και δεδομένα που αφορούσαν στην κατά προσέγγιση συγκέντρωση του ιωδίου στον θυρεοειδή του νεογνού.
- Ο καθορισμός της EAR (εκτιμώμενης μέσης απαίτησης) ιωδίου στην γαλουχία έγινε βάσει του αθροίσματος της μέσης απαίτησης του ιωδίου σε έφηβες και ενήλικες γυναίκες και της μέσης απώλειας ιωδίου στο μητρικό γάλα.

Στην Ευρωπαϊκή ένωση η EFSA <sup>(35)</sup>, έχει καθορίσει επίπεδα επαρκούς πρόσληψης (Adequate Intake - AI) για το ιώδιο (Πίνακας 23.7).

Ο καθορισμός των επιπέδων επαρκούς πρόσληψης έγινε λόγω της αδυναμίας καθορισμού πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς (τιμή αναφοράς πληθυσμιακής πρόσληψης/ Population Reference Intake/ P.R.I.).

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό της επαρκούς ημερήσιας πρόσληψης αφορούσαν την διατροφική πρόσληψη και τη νεφρική απέκκριση ιωδίου σε πληθυσμούς με χαμηλό επιπολασμό βρογχοκήλης.

### Διατροφικές πηγές Ιωδίου

Τα θαλασσινά αποτελούν την πλουσιότερη διατροφική πηγή ιωδίου, καθώς διαθέτουν την ικανότητα συγκέντρωσης ιωδίου από το θαλασσινό νερό. Ορισμένοι τύποι βρώσιμων φυκιών (π.χ. wakame) είναι επίσης πολύ πλούσιοι σε ιώδιο <sup>(36)</sup>. Η περιεκτικότητα σε ιώδιο των φυτικών τροφίμων εξαρτάται από την συγκέντρωση

### ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΙΩΔΙΟΥ

Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	19-30 έτη	31-50 έτη	51-70 έτη	>70 έτη
Άνδρες	110 µg*	170 µg*	90 µg	90 µg	120 µg	150 µg	150 µg	150 µg	150 µg	150 µg
Γυναίκες	110 µg*	170 µg*	90 µg	90 µg	120 µg	150 µg	150 µg	150 µg	150 µg	150 µg
Κύηση						220 µg	220 µg	220 µg		
Γαλουχία						290 µg	290 µg	290 µg		

\*\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη 0-6 μηνών και βρέφη 7-12 μηνών στα οποία έχει προστεθεί στερεά τροφή.

Πηγή: Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc, Washington, DC: National Academy Press, 2001.

Πίνακας 23.6: Συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη Ιωδίου σύμφωνα με το FNB.

ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΙΩΔΙΟΥ (ADEQUATE INTAKE - AI)	
Ηλικία	Επαρκής Ημερήσια Πρόσληψη (Adequate Intake - AI)
7-11 μήνες	70 µg
1-3 έτη	90 µg
4-10 έτη	90 µg
11-14 έτη	120 µg
15-17 έτη	130 µg
>18έτη	150 µg
Κύηση	200 µg
Γαλουχία	200 µg

*Πηγή: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iodine. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA Journal 2014;12(5):3660*

**Πίνακας 23.7: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Ιωδίου σύμφωνα με την EFSA.**

του ιωδίου στο έδαφος, από το είδος του φυτού (λόγω διαφορετικής βιοδιαθεσιμότητας) και από την επεξεργασία που έχει υποστεί. Στις ΗΠΑ, τα γαλακτοκομικά προϊόντα συμβάλλουν έως και στο 90% της συνολικής εκτιμώμενης πρόσληψης του ιωδίου στα βρέφη, στο 70% περίπου στα παιδιά ηλικίας 2-10 ετών, στο 53% - 63% στους εφήβους (ηλικίας 14-16 ετών) και στο 50% περίπου στους ενήλικες <sup>(37)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι η περιεκτικότητα των γαλακτοκομικών προϊόντων σε ιώδιο μπορεί να ποικίλει αναλόγως της εποχής του χρόνου. Στο Ηνωμένο Βασίλειο και τη Βόρεια Ευρώπη, τα επίπεδα ιωδίου στα γαλακτοκομικά προϊόντα τείνουν να είναι χαμηλότερα το καλοκαίρι, όταν τα βοοειδή βόσκουν σε βοσκότοπους με χαμηλότερη συγκέντρωση ιωδίου εδάφους <sup>(3)</sup>.

Λοιπές επαρκείς διατροφικές πηγές ιωδίου περιλαμβάνουν τα αυγά, τα φρούτα, τα προϊόντα σιτηρών και τα πουλερικά <sup>(37)</sup>. Τα επεξεργασμένα τρόφιμα μπορούν να συμβάλουν στην ημερήσια πρόσληψη ιωδίου εάν εμπλουτιστούν με ιωδιούχο ασβέστιο ή ιωδιούχο κάλιο ή εάν αλατιστούν με ιωδιούχο αλάτι. Στις ΗΠΑ, δεν χρησιμοποιείται ιωδιούχο αλάτι στην παρασκευή επεξεργασμένων τροφίμων και προϊόντων γρήγορου φαγητού, ενώ και η βιομηχανία τροφίμων δεν απαιτείται να αναγράφει την περιεκτικότητα του ιωδίου στη συσκευασία των τροφίμων <sup>(38)</sup>.

Σε ορισμένες χώρες μια σημαντική κάλυψη των ημερήσιων αναγκών σε ιώδιο γίνεται μέσω προγραμμάτων εμπλουτισμού του πόσιμου νερού (Σικελία) και του νερού άρδευσης με ιώδιο, ενώ σε κάποιες χώρες έχουν

επιχειρήσει την ιωδίωση βασικών στοιχείων της διατροφής όπως το τσάι (Κίνα), τη ζάχαρη (Σουδάν, Γουατεμάλα), το ρύζι, το ιχθυέλαιο, τα φυτικά έλαια και λίπη, το σιτάρι, το αλεύρι αραβόσιτου και διάφορα καρυκεύματα <sup>(40,41)</sup>. Τέλος, μια ακόμα αποτελεσματική τακτική είναι ο εμπλουτισμός των ζωοτροφών, η οποία συνεπάγεται την αύξηση της περιεκτικότητας σε ιώδιο όλων των παραγόμενων γαλακτοκομικών προϊόντων που στη συνέχεια προορίζονται για ανθρώπινη κατανάλωση (δείτε: Πρόληψη ιωδοπενίας στον γενικό πληθυσμό).

### Ιωδιούχο αλάτι

Το ιωδιούχο αλάτι αποτελεί την πιο αποτελεσματική, επιτυχημένη και με χαμηλό κόστος στρατηγική λύση για την πρόληψη και αντιμετώπιση της ανεπάρκειας ιωδίου σε παγκόσμια κλίμακα. Περίπου το 75% των νοικοκυριών παγκοσμίως καταναλώνει ιωδιούχο επιτραπέζιο αλάτι, με αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του αριθμού των ιωδοπενικών χωρών, από 110 το 1993 σε μόλις 19 το 2017 (δείτε: Πρόληψη Ιωδοπενίας στον γενικό πληθυσμό).

### Ιώδιο στα συμπληρώματα διατροφής

Το ιώδιο ανευρίσκεται σε συμπληρώματα διατροφής συνήθως ως ιωδιούχο κάλιο, το οποίο συνήθως αποδίδει 77% στοιχειακού ιωδίου <sup>(39)</sup>. Η συνθέστερη δόση ιωδίου σε πολυβιταμίνες κυμαίνεται από 75 ως 150 µg. Η δόση αυτή ακόμη και σε πληθυσμούς με επαρκή διατροφική πρόσληψη ιωδίου, είναι εξαιρετικά απίθανο να προκαλέσει διαταραχές λόγω περίσσειας ιωδίου.

## Ανεπάρκεια Ιωδίου (Ιωδοπενία-ID) και Ιωδοπενικές διαταραχές (IDD-Iodine Deficiency Disorders, IDD)

### Αξιολόγηση status Ιωδίου του οργανισμού

#### Συγκέντρωση Ιωδίου ούρων

Η συγκέντρωση του ιωδίου των ούρων αντιστοιχεί στο >90% της διατροφικής πρόσληψης ιωδίου και ως εκ τούτου αποτελεί έναν άριστο δείκτη της πρόσφατης διατροφικής πρόσληψης (Πίνακας 23.8). Επιπροσθέτως χρησιμοποιείται και ως βιοδείκτης του status του ιωδίου του οργανισμού. Η συγκέντρωση του ιωδίου προσδιορίζεται κατά προτίμηση σε ούρα 24ώρου ως  $\mu\text{g}$  ιωδίου / ημέρα ή ως  $\mu\text{g}$  ιωδίου/L ούρων ή σε σχέση με την κρεατινίνη ούρων ( $\mu\text{g}$  ιωδίου/g κρεατινίνης) <sup>(42)</sup>. Επειδή η συλλογή ούρων 24ώρου είναι δύσκολη στον γενικό πληθυσμό, η συγκέντρωση του ιωδίου μπορεί να μετρηθεί και σε απλό δείγμα ούρων. Σε αυτή την περίπτωση απαιτούνται 10 δείγματα ούρων, από τα οποία προκύπτει

ο μέσος όρος της συγκέντρωσης ιωδίου <sup>(1)</sup>. Σε ενήλικες, μια μέση συγκέντρωση ιωδίου ούρων 100 $\mu\text{g}$  / L αντιστοιχεί σε διατροφική πρόσληψη ιωδίου 150  $\mu\text{g}$  / ημέρα (WHO / FAO, 2004) <sup>(43)</sup>. Στον **πίνακα 23.8** καταγράφεται η εκτιμώμενη διατροφική πρόσληψη ιωδίου, σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ., στις διάφορες ηλικιακές ομάδες με βάση την ενδιάμεση απέκκριση ιωδίου στα ούρα.

#### Μέτρηση TSH και θυρεοσφαιρίνης (Tg) ορού

Η μέτρηση της TSH στον ορό αποτελεί την εξέταση εκλογής της θυρεοειδικής λειτουργίας. Δευτερευόντως μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένας έμμεσος δείκτης του status ιωδίου του οργανισμού μαζί με τον προσδιορισμό της θυρεοσφαιρίνης (Tg) ορού, καθώς:

- Η ιωδοπενία επάγει την αύξηση των επιπέδων της TSH, κυρίως στα νεογνά και λιγότερο ή και καθόλου στους ενήλικες <sup>(44)</sup>.
- Τα επίπεδα της Tg παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με την σοβαρότητα της ιωδοπενίας. Σε επάρκεια ιωδίου η συγκέντρωση Tg ορού είναι μικρότερη από 10  $\mu\text{g}/\text{L}$ .

Η μέτρηση της συγκέντρωσης των T4 και T3 του ορού

### ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΙΩΔΙΟΥ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ ΙΩΔΙΟΥ ΣΤΑ ΟΥΡΑ (WHO, 2007)

Πληθυσμιακή ομάδα	Ενδιάμεση απέκκριση ιωδίου στα ούρα ( $\mu\text{g}$ ημερησίως)	Διατροφική πρόσληψη ιωδίου
<b>&lt; 2 ετών</b>	<100	Ανεπαρκής
	>100	Επαρκής
<b>&gt; 6 ετών<sup>a</sup></b>	<20	Ανεπαρκής
	20-49	Ανεπαρκής
	50-99	Ανεπαρκής
	100-199	Επαρκής
	200-299	Περισσότερο από επαρκής
	>300	Υπερβολική <sup>b</sup>
<b>Έγκυες</b>	<150	Ανεπαρκής
	150-249	Επαρκής
	250-499	Περισσότερο από επαρκής
	>500	Υπερβολική <sup>b</sup>
<b>Θηλάζουσες</b>	<100	Ανεπαρκής
	>100	Επαρκής

<sup>a</sup>Συμπεριλαμβανομένων των ενήλικων πλην των εγκύων και θηλαζουσών γυναικών

<sup>b</sup>Ο όρος «υπερβολική» σημαίνει ότι υπερβαίνει την ποσότητα που απαιτείται για την πρόληψη και διόρθωση της ανεπάρκειας ιωδίου

**Πίνακας 23.8:** Εκτίμηση της διατροφικής πρόσληψης Ιωδίου σε διάφορες ηλικιακές ομάδες με βάση την ενδιάμεση τιμή απέκκρισης ιωδίου στα ούρα.

είναι λιγότερο ευαίσθητη μέθοδος για την εκτίμηση του status ιωδίου του οργανισμού. Εξαίρεση αποτελεί η μέτρηση της T4 κατά την διάρκεια της κύησης, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως έμμεσος δείκτης ιωδοπενίας.

### Προσδιορισμός μεγέθους θυρεοειδούς αδένος

Ο προσδιορισμός του μεγέθους του θυρεοειδούς αδένος γίνεται κλινικά μέσω ψηλάφησης και απεικονιστικά με υπερηχογράφημα θυρεοειδούς. Αποτελεί χρήσιμο δείκτη της μακροπρόθεσμης διατροφικής πρόσληψης ιωδίου καθώς επί ιωδοπενίας αυξάνεται το μέγεθος του (βρογχοκήλη) (δείτε: Κλινική εικόνα ιωδοπενίας).

### Παγκόσμιος επιπολασμός ιωδοπενίας

Η ιωδοπενία, που οφείλεται στην παρατεταμένη διαιτητική έλλειψη ιωδίου, θεωρείται ως το μεγαλύτερο πρόβλημα δημόσιας υγείας του 20ου αιώνα, καθώς προκαλεί βρογχοκήλη, υποθυρεοειδισμό, εγκεφαλικές διαταραχές και κρετινισμό. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, πάνω από 2,2 δισεκατομμύρια άνθρωποι παρουσιάζουν διατροφική πρόσληψη ιωδίου μικρότερη της απαιτούμενης και σχεδόν 50 εκατομμύρια εξ αυτών υφίστανται κάποιου βαθμού εγκεφαλική βλάβη σχετιζόμενη με την ΙD.

Η ιωδοπενία πλήττει κυρίως τις απομακρυσμένες από την θάλασσα, ορεινές περιοχές (π.χ. Άλπεις, Ιμαλίας, Άνδεις), τις πρώην Σοβιετικές Δημοκρατίες, την κεντρική Ασία, την Ινδία, την Κίνα, την Λατινική Αμερική, καθώς επίσης χώρες της Ανατολικής Μεσογείου, τμήματα της Ανατολικής Ευρώπης και την Αφρική. Χαρακτηριστικά, ο επιπολασμός της ιωδοπενικής βρογχοκήλης στα παιδιά που ζουν στις ορεινές περιοχές του Καυκάσου αγγίζει το 95-100% <sup>(45)</sup>.

Τα υψηλά ποσοστά ανεπάρκειας ιωδίου στις παραπάνω περιοχές οφείλονται:

1. στο ότι, το αλάτι που καταναλώνεται είναι ορυκτό αλάτι και όχι θαλασσινό και ως εκ τούτου είναι ιδιαίτερα φτωχό σε ιώδιο
2. και στο ότι βάσει νομοθεσίας στις συγκεκριμένες χώρες ο εμπλουτισμός του επιτραπέζιου αλατιού (αλάτι που προορίζεται για ανθρώπινη χρήση) είτε δεν προβλέπονταν είτε ήταν ανεπαρκής <sup>(1)</sup>.

Η ιωδοπενία δεν αποτελεί φαινόμενο που πλήττει μόνο τις χώρες χαμηλού ή και μεσαίου εισοδήματος, αφού πρόσφατα δεδομένα φανερώνουν ότι ανεπτυγμένα κράτη όπως η Αυστραλία, η Νέα Ζηλανδία και το Ηνωμένο Βασίλειο αντιμετωπίζουν και πάλι ήπια διατροφική ανεπάρκεια ιωδίου <sup>(46)</sup>.

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί τεράστια πρόοδος στην καταπολέμηση της ιωδοπενίας σε παγκόσμια κλίμακα με αποτέλεσμα την σημαντική μείωση του αριθμού των ιωδοπενικών χωρών, από 110 που το 1993 σε μόλις 19 το 2017 (Εικόνα 23.7).

### Ιωδοπενία και Ελλάδα

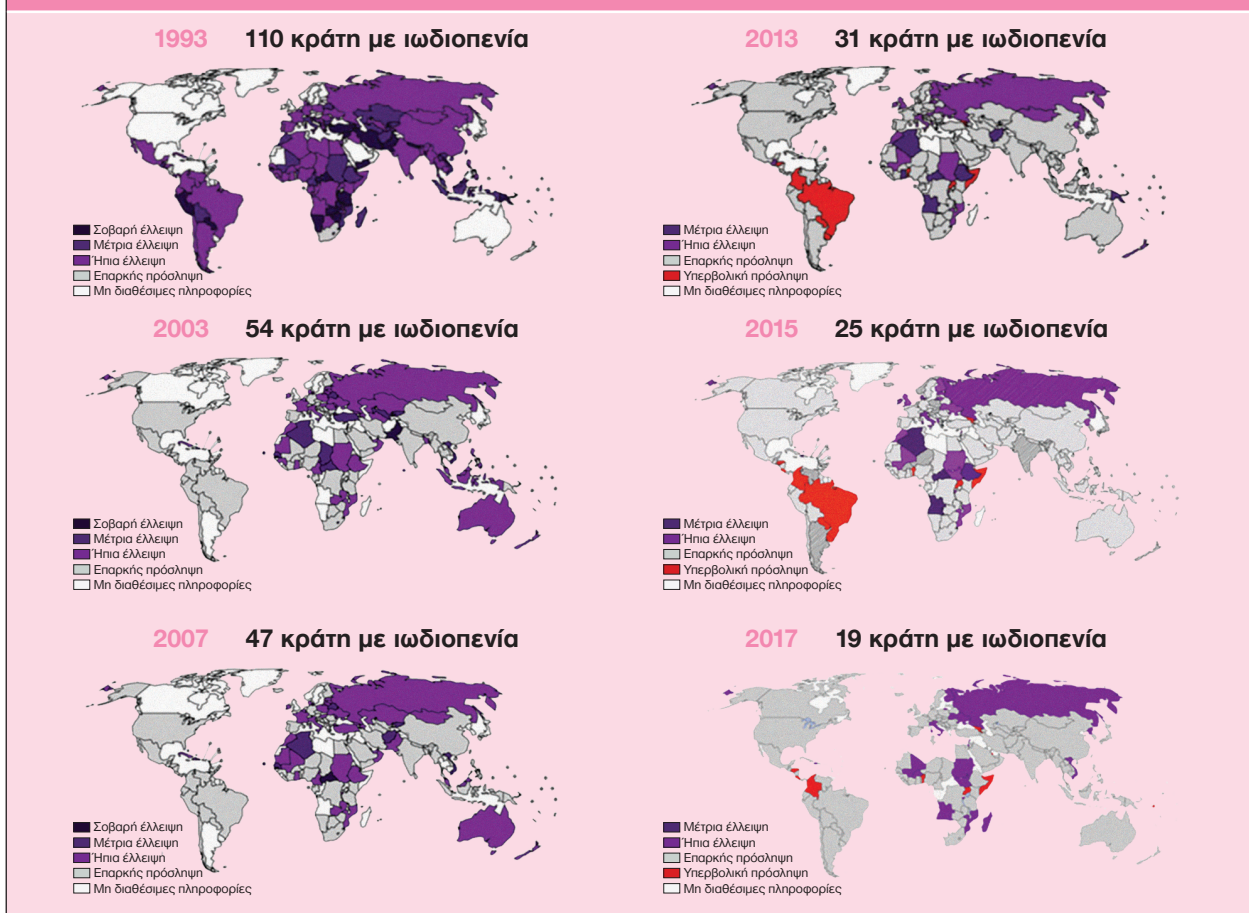
Τα πρώτα διαθέσιμα δεδομένα που αφορούν την πρόσληψη του ιωδίου στην Ελλάδα προέρχονται από τη δεκαετία του 60 όπου σε πολλές περιοχές της Ελλάδας (ιδιαίτερως ορεινές) διαπιστώνονταν έλλειψη ιωδίου <sup>(47)</sup>. Έκτοτε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν ότι η χώρα είναι ιωδοεπαρκής <sup>(48-50)</sup>. Αυτή η αλλαγή στο διατροφικό status ιωδίου οφείλεται στη βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών και στην χρήση και κατανάλωση ιωδιωμένου αλατιού.

### Άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ιωδοπενίας

Εκτός των ατόμων που διαβιούν σε ιωδοπενικές περιοχές, άτομα που εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση ιωδοπενίας είναι:

1. **Άτομα με οριακό status ιωδίου, τα οποία καταναλώνουν τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε βρογχοκηλογόνες ουσίες.** Οι ουσίες αυτές μειώνουν δραστηριότητα του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  με αποτέλεσμα να επηρεάζουν σημαντικά την πρόσληψη ιωδίου από τα θυλακικά κύτταρα και την βιοσύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών, ιδιαίτερα επί χαμηλής διατροφικής πρόσληψης ιωδίου <sup>(19,20)</sup>. Βρογχοκηλογόνες ουσίες είναι τα θειοκυανικά, τα ισοθειοκυανικά, οι κυανογλυκοσιδές (υδρολύονται στο έντερο σχηματίζοντας κυανίδια εν συνεχεία μεταβολίζονται σε θειοκυανικά), τα γλυκοσινολικά (υδρολύονται σχηματίζοντας ισοθειοκυανικά) και τα νιτρικά άλατα. Τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε βρογχοκηλογόνες ουσίες είναι η σόγια, το λάχανο, το μπρόκολο, το κουνουπίδι και άλλα σταυρανθή λαχανικά.
2. **Άτομα με οριακό status ιωδίου που εμφανίζουν συγχρόνως ανεπάρκεια σιδήρου ή/και βιταμίνης A <sup>(51)</sup>.** Η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ιωδοπενίας σε άτομα με οριακή πρόσληψη ιωδίου και ταυτόχρονη ανεπάρκεια σιδήρου ή/και βιταμίνης A, οφείλεται στον ρόλο που διαδραματίζει ο σίδηρος και η βιταμίνη A στην παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών και τον μεταβολισμό του ιωδίου. Η βαριά σιδηροπενία μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό του θυρεοειδούς με πολλαπλούς μηχανισμούς:
  - Τροποποιώντας την έκκριση της TSH από την υπόφυση.

## ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΣ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΙΩΔΟΠΕΝΙΑΣ (1993-2017)



**Εικόνα 23.7: Παγκόσμιος Επιπολασμός της ιωδοπενίας την περίοδο 1993-2017.** Παρατηρείστε την σημαντική μείωση του αριθμού των κρατών με ιωδοπενία, απόρροια της αύξησης των προγραμμάτων ιωδίωσης.

(Πηγή: [odineGlobalNetwork/www.ign.org](http://odineGlobalNetwork/www.ign.org))

- Μειώνοντας την δραστικότητα της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης και ως εκ τούτου την παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών.
- Μειώνοντας στο ήπαρ την μετατροπή της T4 σε T3, αυξάνοντας τον μεταβολισμό της T3 και μειώνοντας την σύνδεση της T3 με πυρηνικούς υποδοχείς<sup>(99)</sup>.
- μειώνει την πρόσληψη ιωδίου από τον θυρεοειδή,
- μειώνει τη σύνθεση και ιωδίωση της θυρεοσφαιρίνης,
- και αυξάνει την συγκέντρωση των θυρεοειδικών ορμονών στην συστηματική κυκλοφορία<sup>(102)</sup>.

Υπολογίζεται μάλιστα ότι η σιδηροπενική αναιμία συνυπάρχει στο 25% των πασχόντων από ενδημική βρογχοκίλη<sup>(51)</sup> και η διόρθωση της βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ιωδίου στη μείωση του μεγέθους του θυρεοειδούς<sup>(100)</sup>.

Η ανεπάρκεια βιταμίνης Α:

- αυξάνει τη σύνθεση και την έκκριση της θυρεοειδούς ορμόνης (TSH) από την υπόφυση,
- αυξάνει το μέγεθος του θυρεοειδούς αδένου,

Η βαρύτητα της ανεπάρκειας της βιταμίνης Α σχετίζεται ανάλογα με τον κίνδυνο βρογχοκίλης και την συγκέντρωση της κυκλοφορούσας TSH σε ιωδοπενικά παιδιά<sup>(101)</sup>, ενώ χορήγηση βιταμίνης Α σε ιωδοπενικά παιδιά είτε ως μονοθεραπεία<sup>(103)</sup>, είτε σε συνδυασμό με ιώδιο<sup>(101)</sup> μειώνει το μέγεθος της βρογχοκίλης και την συγκέντρωση της κυκλοφορούσας TSH.

- 3. Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας:** Δεδομένα από τη μελέτη NHANES 2007-2010 (National

Health and Nutrition Examination Survey) στις ΗΠΑ έδειξαν ότι το 37,3% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (ηλικίας 15-44 ετών) είχαν συγκεντρώσεις ιωδίου στα ούρα χαμηλότερες από 100 µg/L, αντανακλώντας μια δυνητικά ανεπαρκή διατροφική πρόσληψη ιωδίου <sup>(52)</sup>.

**4. Έγκυες γυναίκες:** Κατά την εγκυμοσύνη αυξάνεται ο κίνδυνος ανεπάρκειας ιωδίου λόγω:

- αυξημένης παραγωγής θυρεοειδικών ορμονών,
- αυξημένης νεφρικής απώλειας ιωδίου,
- αυξημένων απαιτήσεων ιωδίου του κυήματος.

**5. Θηλάζουσες γυναίκες:** Οι θηλάζουσες εμφανίζουν αυξημένες απαιτήσεις σε ιώδιο, λόγω απέκκρισης του ιωδίου στο μητρικό γάλα <sup>(53,54)</sup>.

Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ιωδοπενίας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, σε γυναίκες που κυοφορούν και σε γυναίκες που θηλάζουν αντικατοπτρίζεται στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες (Φεβρουάριος 2015) της **ATA (American Thyroid Association)** και του **US Council for Responsible Nutrition's**.

Σύμφωνα με αυτές, όλες οι πολυβιταμίνες που απευθύνονται σε γυναίκες που σκοπεύουν να κυοφορήσουν ή είναι έγκυες ή βρίσκονται στην γαλουχία πρέπει να περιέχουν τουλάχιστον 150 µg Ιωδίου, καθώς οι γυναίκες αυτές διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διατροφικής ανεπάρκειας ιωδίου.

**6. Βρέφη που τρέφονται με αποκλειστικό θηλασμό και βρέφη κατά την περίοδο του απογαλακτισμού:** Η συνολική συγκέντρωση ιωδίου στο σώμα του νεογνού είναι μόλις 300 µg, γεγονός που καθιστά τα νεογέννητα εξαιρετικά ευάλωτα στην ανεπάρκεια σε περίπτωση που η διατροφική πρόσληψη ιωδίου της μητέρας είναι υποβέλτιστη <sup>(55)</sup>. Αντίστοιχα αυξημένο κίνδυνο διατρέχουν τα βρέφη κατά την διάρκεια του απογαλακτισμού εάν σιτίζονται με φόρμουλα η οποία δεν περιέχει ιώδιο <sup>(56)</sup>.

**7. Άτομα που ακολουθούν δίαιτες με συγκεκριμένους διατροφικούς περιορισμούς:** Δίαιτες που αποκλείουν τα θαλασσινά και δίαιτες χαμηλές σε αλάτι περιέχουν πολύ μικρή ποσότητα ιωδίου <sup>(3)</sup>. Οι αποκλειστικά χορτοφάγοι διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας ιωδίου <sup>(57)</sup>. Έχουν περιγραφεί προσφάτως και 2 περιπτώσεις βρογχοκήλης και υποθυρεοειδισμού σε 2 παιδιά που ακολουθούσαν δίαιτες με αυστηρούς περιορισμούς στα πλαίσια αντιμετώπισης πωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας <sup>(58)</sup> και αλλεργιών <sup>(59)</sup>.

## Επιπτώσεις της ιωδοπενίας στον άνθρωπο

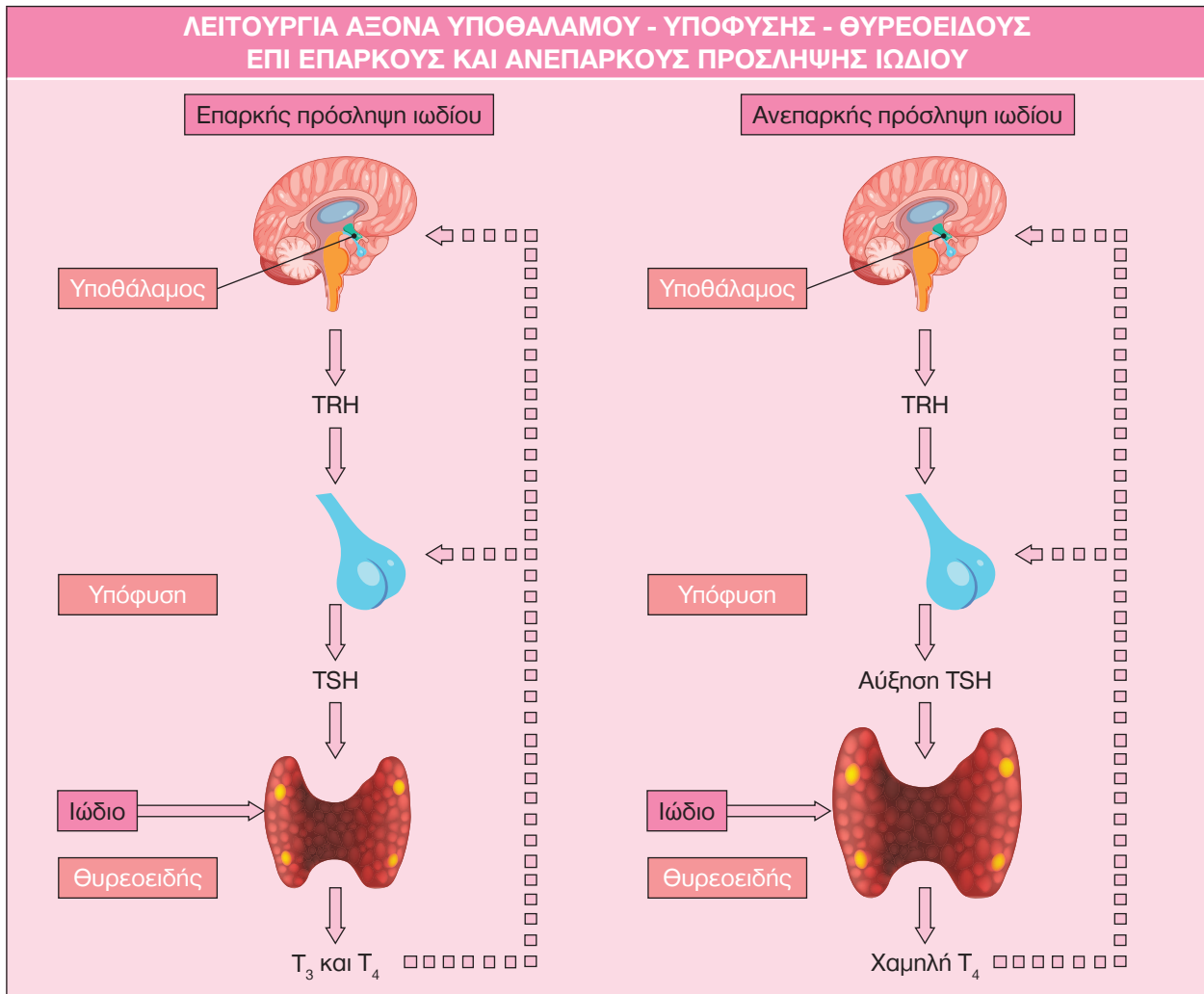
Όταν η διαιτητική πρόσληψη ιωδίου είναι ανεπαρκής για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών του θυρεοειδούς, προκύπτει ένας αριθμός φυσιολογικών διαδικασιών για την αποκατάσταση της επαρκούς παραγωγής και της διατήρησης του ευθυρεοειδικού status του οργανισμού.

Πιο συγκεκριμένα αυξάνεται η έκκριση της TRH από τον υποθάλαμο και η έκκριση της TSH από την υπόφυση. Η TSH διεγείρει την αύξηση του μεγέθους και την μεταβολική δραστηριότητα των θυλακικών κυττάρων του θυρεοειδούς αυξάνοντας την πρόσληψη ιωδίου και τη σύνθεση και έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών. Η αύξηση της TSH σε συνδυασμό με την μείωση των επιπέδων ιωδίου στα θυλακικά κύτταρα του θυρεοειδούς οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή T3 σε σχέση με την T4. Η T3 είναι 20-100 φορές πιο βιολογικά ενεργή από την T4 και απαιτεί λιγότερα άτομα ιωδίου για τη βιοσύνθεση της. Η αυξημένη παραγωγή T3 έχει ως αποτέλεσμα την διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων βιοδραστικότητας των θυρεοειδικών ορμονών και του ευθυρεοειδικού status του οργανισμού παρά τη μείωση της T4. Εκτός αυτών το ιώδιο που προκύπτει από την αποϊωδιοποίηση των θυρεοειδικών ορμονών στο ήπαρ, επανεισάγεται στην συστηματική κυκλοφορία και επαναπροσλαμβάνεται από τον θυρεοειδή αδένα για την περαιτέρω σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών. Η αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα και η υπερπλασία των θυλακικών κυττάρων οδηγούν στην αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς και την εμφάνιση της βρογχοκήλης (**Εικόνα 23.8**).

Εκτός της αντιδραστικής αύξησης της TSH, στην αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς συμμετέχει ένας δεύτερος, τοπικός μηχανισμός. Συγκεκριμένα, η ποσότητα ιωδίου του πλάσματος εξαρτάται άμεσα από την διατροφική πρόσληψη ιωδίου. Όταν αυτή μειώνεται, μειώνεται αντίστοιχα και το ιώδιο του πλάσματος με αποτέλεσμα ο θυρεοειδής να καθαρίζει μεγαλύτερο όγκο πλάσματος ώστε η απόλυτη τιμή του ιωδίου που λαμβάνει να παραμένει σε κάποιο βαθμό σταθερή. Αυτή η αύξηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς δρα αθροιστικά της συστηματικής επίδρασης της TSH, προκαλώντας αύξηση του μεγέθους του.

Αν και οι παραπάνω μηχανισμοί αρκούν αρχικά για την διατήρηση του ευθυρεοειδικού status του οργανισμού, εάν η διατροφική έλλειψη ιωδίου συνεχιστεί, ο ασθενής καθίσταται υποθυρεοειδικός.

Η βρογχοκήλη αρχικά είναι διάχυτη, αλλά εν συνεχεία γίνεται οζώδης. Σε ορισμένες περιπτώσεις μερικά οζίδια μπορεί να αυτονομηθούν ως προς την παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών, ανεξάρτητα από το επίπεδο της TSH



**Εικόνα 23.8: Λειτουργία άξονα υποθάλαμου - υπόφυσης - θυρεοειδούς επί επαρκούς και ανεπαρκούς πρόσληψης Ιωδίου.** Η ανεπαρκής πρόσληψη Ιωδίου προκαλεί αύξηση της έκκρισης της TRH από τον υποθάλαμο και της έκκριση της TSH από την υπόφυση. Η TSH διεγείρει την αύξηση του μεγέθους και την μεταβολική δραστηριότητα των θυλακικών κυττάρων του θυρεοειδούς αυξάνοντας την πρόσληψη Ιωδίου και τη σύνθεση και έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών. Η αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα και η υπερπλασία των θυλακικών κυττάρων οδηγούν στην αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς και την εμφάνιση της βρογχοκίλης.

του πλάσματος. Αυτά τα αυτόνομα οξείδια έχει αποδειχθεί ότι περιέχουν συχνά μεταλλάξεις όσον αφορά στον TSH υποδοχέα. Προκειμένου να διατηρηθεί ευθυρεοειδικός ο ασθενής, τα γύρω των οξείδων θυλακικά κύτταρα μειώνουν την παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών. Εν τέλει όμως η αντιδραστική αυτή μείωση δεν επαρκεί με αποτέλεσμα την κλινική εμφάνιση υπερθυρεοειδισμού (τοξική πολυοξείδης βρογχοκίλη).

Οι επιπτώσεις της ανεπάρκειας ιωδίου περιγράφονται με τον γενικό όρο ιωδοπενικές διαταραχές (Iodine Deficiency Disorders, IDD) και η κλινική τους σημασία εξαρτάται από την βαρύτητα και την περίοδο της ζωής στην οποία εμφανίζεται η ιωδοπενία (Πίνακας 23.9).

Μια ιδιαίτερη πληθυσμιακή ομάδα η οποία εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο ιωδοπενίας, είναι οι έγκυες. Κατά

την εγκυμοσύνη αυξάνονται οι ανάγκες σε ιώδιο λόγω αυξημένης παραγωγής θυρεοειδικών ορμονών, αυξημένης νεφρικής απώλειας ιωδίου και αυξημένων απαιτήσεων ιωδίου του κυήματος<sup>(60,61)</sup>. Ως εκ τούτου οι έγκυες γυναίκες αφενός μεν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ιωδοπενίας, αφετέρου η ιωδοπενία προκαλεί ευκολότερα κλινικό υποθυρεοειδισμό, συγγενή υποθυρεοειδισμό στο νεογνό, καθυστερημένη νοητική (κρετινισμός) και σωματική ανάπτυξη (νανισμός)<sup>(60)</sup>.

## Πρόληψη ιωδοπενίας στον γενικό πληθυσμό

### Ιωδιούχο άλας

Το ιωδιούχο αλάτι αποτελεί την πιο αποτελεσματική και χαμηλού κόστους στρατηγική λύση για την πρόληψη και

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΙΩΔΟΠΕΝΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ	
<b>Έμβρυο</b>	Ενδομήτριος θάνατος. Συγγενείς ανωμαλίες. <b>Νευρολογικός κρετινισμός:</b> διανοπτική καθυστέρηση, στραβισμός, κώφωση, βωβότητα, σπαστική διπληγία. <b>Υποθυρεοειδικός κρετινισμός:</b> διανοπτική καθυστέρηση, νανισμός, υποθυρεοειδισμός, ψυχοκινητικές διαταραχές
<b>Νεογνό/Βρέφος</b>	Αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα. Συγγενής υποθυρεοειδισμός. Καθυστερημένη νοπτική και σωματική ανάπτυξη (κρετινισμός και νανισμός, αντίστοιχα).
<b>Παιδί και έφηβος</b>	Καθυστερημένη νοπτική και σωματική ανάπτυξη.
<b>Ενήλικος</b>	Βρογχοκήλη και οι επιπλοκές της.
<b>Όλες οι ηλικίες</b>	Βρογχοκήλη. Υποθυρεοειδισμός. Μειωμένη νοπτική λειτουργία.

*Πηγή: Hetzel, 1983; Laurberg et al., 2000; Stanbury et al., 1998*

**Πίνακας 23.9:** Κλινικές εκδηλώσεις ιωδοπενικών διαταραχών αναλόγως της ηλικίας εμφάνισης.

αντιμετώπιση της ανεπάρκειας ιωδίου σε παγκόσμια κλίμακα, καθώς:

- το αλάτι καταναλώνεται σε ευρεία κλίμακα από όλες τις πληθυσμιακές ομάδες σε όλα τα κράτη, με μικρές εποχικές διακυμάνσεις,
- η παραγωγή του αλατιού περιορίζεται σε γενικές γραμμές σε λίγα σημεία, γεγονός που διευκολύνει τον καλύτερο ποιοτικό έλεγχο της παραγωγικής διαδικασίας,
- η τεχνολογία για την ιωδίωση του αλατιού είναι καλά αναπτυγμένη, χαμηλού κόστους και εφαρμόζεται εύκολα και σε λιγότερο αναπτυγμένες χώρες,
- η ιωδίωση του αλατιού δεν επηρεάζει τις γευστικές ιδιότητες του αλατιού και επομένως γίνεται εύκολα αποδεκτή από τους καταναλωτές.

Το 1994 ο Π.Ο.Υ. σε συνεργασία με τη UNICEF πρότεινε την γενικευμένη ιωδίωση του επιτραπέζιου αλατιού ως την κύρια στρατηγική για την αντιμετώπιση της ιωδοπενίας στον γενικό πληθυσμό<sup>(63)</sup>. Σήμερα η ιωδίωση του άλατος εφαρμόζεται σε 138 από τις 197 χώρες, εκ των οποίων σε 117 χώρες συνιστά υποχρεωτικό μέτρο βάσει νομοθεσίας, ενώ στις υπόλοιπες (όπως π.χ. στις ΗΠΑ) είναι προαιρετικό **(Εικόνα 23.9)**. (Πηγή: <https://fortificationdata.org>)

#### Λοιπές στρατηγικές

Οι διατροφικοί περιορισμοί της χρήσης του άλατος από συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες, όπως είναι οι

πάσχοντες από υπέρταση και από καρδιαγγειακά νοσήματα, και ο περιορισμός της κατανάλωσης αλατιού από διάφορες πληθυσμιακές ομάδες, οδήγησε στην ανάγκη εύρεσης κι άλλων εναλλακτικών τρόπων πρόληψης της ιωδοπενίας. Οι σημαντικότεροι εξ αυτών είναι η κατανάλωση συμπληρωμάτων ιωδίου καθώς και ιωδιούχου ελαίου. Πρόκειται για δύο αποτελεσματικές στρατηγικές, για τις οποίες ο Π.Ο.Υ. έχει εκδώσει σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες (ημερήσια βήση για τα συμπληρώματα και σε ετήσια για τα έλαια)<sup>(1)</sup>. **(Πίνακας 23.10)**.

Άλλες στρατηγικές πρόληψης της ιωδοπενίας στον γενικό πληθυσμό περιλαμβάνουν τον εμπλουτισμό του πόσιμου νερού και βασικών στοιχείων της διατροφής όπως το τσάι (Κίνα), η ζάχαρη (Σουδάν, Γουατεμάλα), το ρύζι, το ιχθυέλαιο, τα φυτικά έλαια και λίπη, το σιτάρι, το αλεύρι αραβόσιτου και τα διάφορα καρυκεύματα<sup>(40,41)</sup>. Τέλος, μια ακόμα αποτελεσματική τακτική είναι ο εμπλουτισμός των ζωοτροφών, η οποία συνεπάγεται την αύξηση της περιεκτικότητας σε ιώδιο όλων των παραγόμενων γαλακτοκομικών προϊόντων που προορίζονται για ανθρώπινη κατανάλωση.

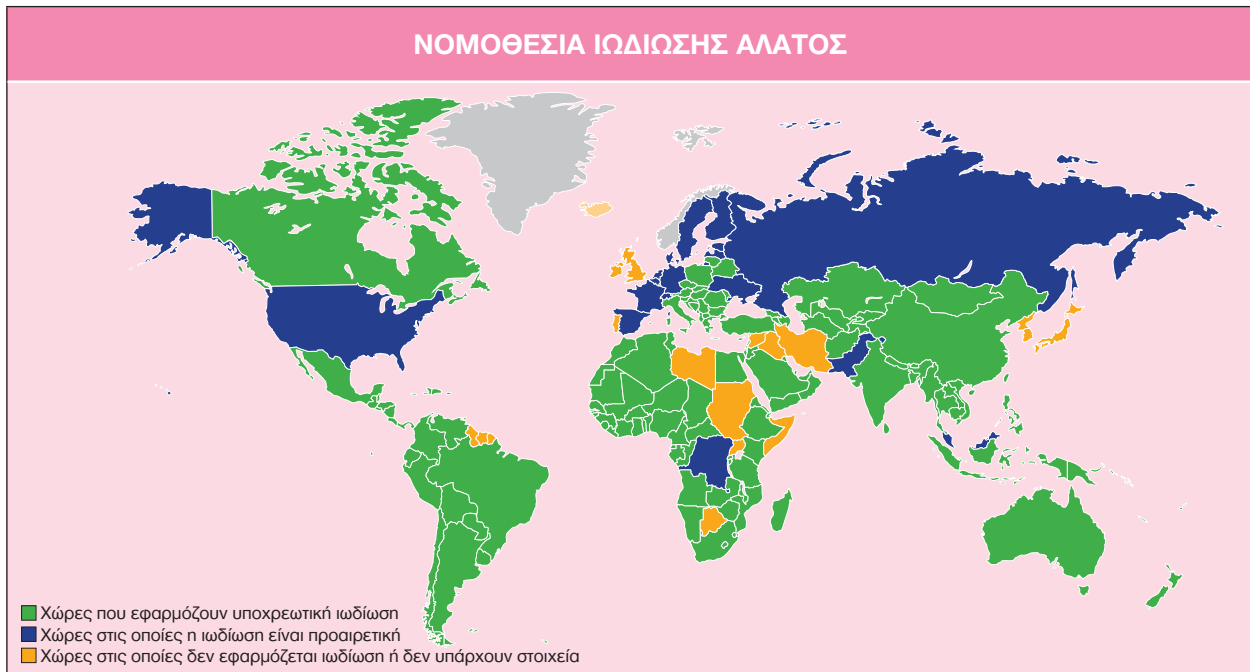
## Ιώδιο στην κλινική πράξη

### A) Ιώδιο και πρόληψη νοσημάτων

#### Ιώδιο και κύηση

Η επάρκεια ιωδίου κατά την διάρκεια της κύησης είναι εξαιρετικά σημαντική τόσο για την πορεία της κύησης, όσο και για την φυσιολογική ενδομήτριο ανάπτυξη του





**Εικόνα 23.9: Νομοθεσία ιωδίωσης αλάτος σε παγκόσμια κλίμακα (2019).**

Παγκοσμίως 138 χώρες εφαρμόζουν ιωδίωση του αλάτος. Εξ αυτών υποχρεωτική ιωδίωση εφαρμόζεται σε 117 και προαιρετική σε 21 χώρες (Πηγή: <https://fortificationdata.org>)

εμβρύου. Οι συνέπειες της ανεπάρκειας ιωδίου κατά τη διάρκεια της κύησης οφείλονται στη μειωμένη σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο. Πιο συγκεκριμένα, κατά την εγκυμοσύνη αυξάνονται οι ανάγκες σε ιώδιο λόγω αυξημένης παραγωγής θυρεοειδικών ορμονών, αυξημένης νεφρικής απώλειας ιωδίου και αυξημένων απαιτήσεων ιωδίου του κυήματος<sup>(60,61)</sup>. Ως εκ τούτου οι έγκυες γυναίκες αφενός μεν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ιωδοπενίας, αφετέρου η ιωδοπενία προκαλεί ευκολότερα κλινικό υποθυρεοειδισμό. Η μητρική υποθυροξιναιμία (χαμηλά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα) συνεπάγεται τη μείωση της μεταφοράς θυροξίνης από τη μητέρα προς το έμβρυο, μέσω του πλακούντα, καθόλη την διάρκεια της κύησης. Η σημαντικότερη κλινική επίπτωση της μητρικής υποθυροξιναιμίας προκύπτει κατά τη διάρκεια της πρώιμης φάσης της εμβρυϊκής ανάπτυξης (πρώτο και δεύτερο τρίμηνο). Κατά το διάστημα αυτό η παροχή θυρεοειδικών ορμονών στον αναπτυσσόμενο εμβρυϊκό εγκέφαλο προέρχεται σχεδόν αποκλειστικά από τη μητέρα, καθώς ο εμβρυϊκός θυρεοειδής δεν έχει αναπτυχθεί πριν την 16η-20η εβδομάδα κύησης<sup>(64)</sup>. Οι μακροχρόνιες συνέπειες της εμβρυϊκής υποθυροξιναιμίας που λαμβάνει χώρα κατά τα πρώιμα στάδια της κύησης είναι η αύξηση του κινδύνου αποβολών, προεκλαμψίας, πρόωρου τοκετού, θνησιγενών νεογνών, νεογνών χαμηλού βάρους γέννησης<sup>(62)</sup>. Μια ακραία κλινική εκδήλωση της εμβρυϊκής υποθυροξιναιμίας είναι ο κρετινισμός, ο οποίος αποτελεί μια σοβαρή και μη αναστρέψιμη νευρολογική διαταραχή που προκαλεί

διανοητική καθυστέρηση λόγω της περιορισμένης εγκεφαλικής ανάπτυξης του εμβρύου κατά την κύηση. Άλλες σπανιότερες κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν την σπαστική διπληγία, τον στραβισμό και κώφωση-βωβότητα στο νεογνό.

Παρά το γεγονός ότι οι ιωδοπενικές διαταραχές είναι ασυνήθεις στον ανεπτυγμένο κόσμο, η διαταραχή της φυσιολογικής ενδομήτριας ανάπτυξης μπορεί να εμφανιστεί και επί ήπιας/μέτριας (υποκλινικής) ανεπάρκειας ιωδίου κατά την κύηση. Σε μια πρόσφατη (2019) μετα-ανάλυση 6.180 ζευγών μητέρων/παιδιών από τις Κάτω Χώρες, την Ισπανία και το Ηνωμένο Βασίλειο διαπιστώθηκε χαμηλότερη αξιολόγηση λεκτικής νοημοσύνης (Verbal Scale-IQ) σε παιδιά ηλικίας 1,5 - 8 ετών των οποίων οι μητέρες είχαν χαμηλότερο status ιωδίου στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης<sup>(65)</sup>.

Ο καθοριστικός ρόλος του ιωδίου στην φυσιολογική ενδομήτρια ανάπτυξη φαίνεται και από το γεγονός ότι οι διατροφικές συστάσεις (RDA/AI) κατά την διάρκεια της κύησης είναι υψηλότερες, σε σύγκριση με αυτές των ενήλικων γυναικών (**Πίνακες 23.6 και 23.7**). Επιπροσθέτως αρκετοί οργανισμοί υγείας έχουν συντάξει συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την συμπληρωματική χορήγηση ιωδίου προ της σύλληψης και κατά την διάρκεια της κύησης. Οι οδηγίες αυτές αφορούν και στην περίοδο της γαλουχίας καθώς η συνολική συγκέντρωση ιωδίου στο σώμα του νεογνού είναι μόλις 300 μg ιωδίου, γεγονός που καθιστά τα νεογνίδια εξαιρετικά ευάλωτα στην ανεπάρκεια ιωδί-

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΚΑΙ ΕΤΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΙΩΔΙΟΥ ΑΠΟ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ, ΕΓΚΥΕΣ, ΘΗΛΑΖΟΥΣΕΣ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑ (WHO, 2007)		
Πληθυσμιακή ομάδα	Ημερήσια δόση ιωδιούχων συμπληρωμάτων (μg/d)	Ετήσια δόση συμπληρώματος ιωδιούχου ελαίου (mg/y)
Έγκυες γυναίκες	250	400
Θηλάζουσες γυναίκες	250	400
Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (15-49)	150	400
Παιδιά <2 ετών <sup>a, b</sup>	90	200

<sup>a</sup>Για παιδιά ηλικίας 0-6 μηνών, η πρόσληψη ιωδίου πρέπει να πραγματοποιείται αποκλειστικά μέσω του μητρικού γάλακτος, υπό την προϋπόθεση ότι το βρέφος θηλάζει αποκλειστικά και η θηλάζουσα μητέρα προσλαμβάνει συμπλήρωμα ιωδίου σύμφωνα με τις παραπάνω οδηγίες.

<sup>b</sup>Οι συγκεκριμένες τιμές ιωδίου ισχύουν για τις περιπτώσεις όπου δεν είναι διαθέσιμα τρόφιμα εμπλουτισμένα με ιώδιο, οπότε και η διαιτητική πρόσληψη ιωδίου απαιτείται για παιδιά ηλικίας 7-24 μηνών.

**Πίνακας 23.10:** Συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού υγείας σχετικά με την πρόσληψη Ιωδίου από συμπληρώματα διατροφής και ιωδιούχα έλαια.

ου σε περίπτωση που η διατροφική πρόσληψη ιωδίου της μητέρας είναι υποβέλτιστη <sup>(55)</sup>. Πιο συγκεκριμένα η Αμερικανική Ένωση για τον θυρεοειδή (ATA - American Thyroid Association) <sup>(66)</sup>, το US Council for Responsible Nutrition <sup>(67)</sup> και η Αμερικανική εταιρεία Παιδιατρικής <sup>(67)</sup> συστήνουν σε όλες τις γυναίκες που σκοπεύουν κυοφορήσουν, που είναι έγκυες και που βρίσκονται στην γαλουχία να λαμβάνουν συμπλήρωμα διατροφής με 150 μg Ιωδίου (υπό μορφή Ιωδιούχου καλίου).

Ενώ ο ρόλος του ιωδίου στην φυσιολογική ενδομήτριο ανάπτυξη είναι αναμφισβήτητος και παρά το γεγονός ότι υπάρχουν δεδομένα που σχετίζουν την υποκλινική ανεπάρκεια ιωδίου με την διαταραχή της ενδομήτριας ανάπτυξης του εγκεφάλου και των γνωστικών λειτουργιών στην εξωμήτριο ζωή, η συμμόρφωση στις συστάσεις που αφορούν στην συμπληρωματική πρόσληψη ιωδίου φαίνεται να είναι χαμηλή. Επιπροσθέτως ένα μεγάλος αριθμός πολυβιταμινών που απευθύνονται σε έγκυες δεν περιέχει καθόλου ιώδιο <sup>(68)</sup>. Σύμφωνα με δεδομένα από την επιδημιολογική μελέτη NHANES 2011-2014, το 72,2% των εγκύων και το 75% των θηλαζουσών στις ΗΠΑ έλαβαν συμπλήρωμα διατροφής κατά την διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, αλλά μόνο το 17,8% των εγκύων και το 19% των θηλαζουσών έλαβαν συμπλήρωμα διατροφής που περιέχει ιώδιο <sup>(68)</sup>. Αρκετοί παρασκευαστές συμπληρωμάτων διατροφής μάλιστα, στα πλαίσια της προώθησης των σκευασμάτων τους, τα διαφημίζουν ως «μη περιέχοντα ιώδιο», ποντάροντας πιθανώς στην άγνοια πολλών επαγγελματιών υγείας σχετικά με τον ρόλο του ιωδίου στην φυσιολογική ανά-

πτυξη του νευρικού συστήματος ή στον φόβο του καταναλωτή σχετικά με τον ρόλο του ιωδίου στον θυρεοειδή (δείτε Ασφάλεια λήψης ιωδίου).

### Ανάπτυξη γνωστικών λειτουργιών κατά την παιδική ηλικία

Η επίδραση της σοβαρής ανεπάρκειας ιωδίου στη νευρολογική ανάπτυξη των παιδιών είναι καλά τεκμηριωμένη. Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών καταδεικνύουν ότι η χρόνια, μέτρια έως σοβαρή ανεπάρκεια ιωδίου, στα παιδιά, μειώνει το IQ κατά περίπου 12-13,5 μονάδες <sup>(70)</sup>, ενώ η συμπληρωματική χορήγηση ιωδίου σε παιδιά που διαβιούν σε ιωδοπενικές περιοχές είναι ασφαλής, επηρεάζει θετικά τη σωματική και πνευματική ανάπτυξη και μειώνει τη θνησιμότητα <sup>(71)</sup>.

Τα αποτελέσματα της ήπιας ανεπάρκειας ιωδίου κατά την παιδική ηλικία είναι πιο δύσκολο να ποσοτικοποιηθούν. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι η ήπια ανεπάρκεια ιωδίου σχετίζεται με ανεπαίσθητα νευροαναπτυξιακά ελλείμματα και ότι η συμπληρωματική χορήγηση ιωδίου μπορεί να βελτιώσει τη γνωστική λειτουργία <sup>(64,72)</sup>. Σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη του 2009, 184 παιδιά ηλικίας 10-13 ετών στη Νέα Ζηλανδία με μέση συγκέντρωση ιωδίου ούρων 63 μg/L έλαβαν συμπληρώματα ιωδίου (150 μg ημερησίως) ή εικονικό φάρμακο για 28 εβδομάδες <sup>(72)</sup>. Η συμπληρωματική χορήγηση ιωδίου βελτίωσε σημαντικά το status ιωδίου (η μέση συγκέντρωση ιωδίου ούρων αυξήθηκε στα 145 μg/L) και βελτίωσε σημαντικά τα μέτρα

της αντιληπτικής συλλογιστικής και τη συνολική γνωστική βαθμολογία σε σύγκριση με τα παιδιά που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η διόρθωση της ήπιας ανεπάρκειας ιωδίου στα παιδιά θα μπορούσε να βελτιώσει ορισμένους δείκτες γνωστικών λειτουργιών, ιδιαίτερα σε παιδιά με ήπια ανεπάρκεια ιωδίου.

### Πρόληψη από επαγόμενο από ραδιενέργεια καρκίνο του θυρεοειδούς (Radiation Induced Thyroid Cancer)

Μετά το πυρηνικό ατύχημα του Τσερνομπίλ, παρατηρήθηκε μια άνευ προηγουμένου αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου του θυρεοειδούς στην Λευκορωσία, την Ουκρανία και την Ρωσία. Ο μηχανισμός της καρκινογένεσης περιλαμβάνει την αυξημένη πρόσληψη και συσσώρευση του ραδιενεργού ιωδίου ( $^{131}\text{I}$ ) από τον θυρεοειδή αδένα. Αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης επαγόμενου από ραδιενέργεια καρκίνου του θυρεοειδούς διατρέχουν τα παιδιά και τα άτομα με ανεπάρκεια ιωδίου, καθώς σε αυτούς προκαλείται ακόμη μεγαλύτερη συσσώρευση ραδιενεργού ιωδίου στον θυρεοειδή <sup>(73-75)</sup>.

Η από του στόματος λήψη ιωδιούχου καλίου (KI) προσφέρει αποτελεσματική προστασία από την ακτινοβολία του θυρεοειδούς μετά από τυχαία έκθεση σε ραδιενεργό ιώδιο <sup>(74-76)</sup>. Η προστατευτική δράση του KI βασίζεται σε 2 μηχανισμούς:

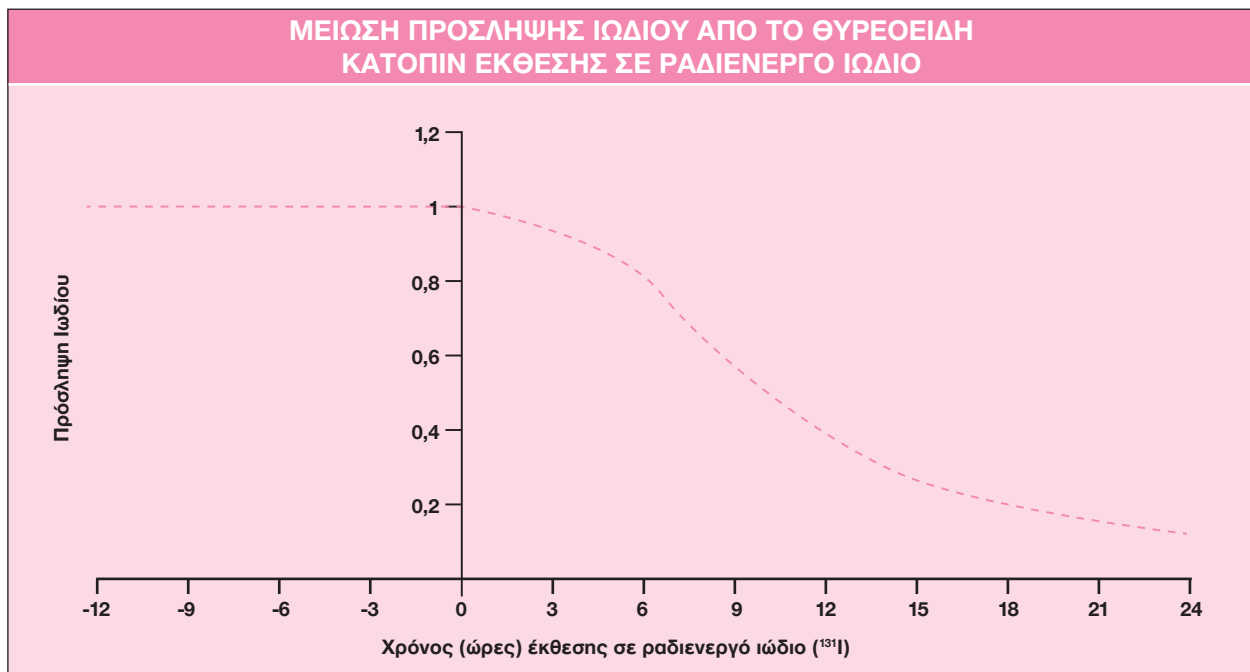
1. Το ιώδιο ανταγωνίζεται το ραδιενεργό ιώδιο μέσω

του ενεργού συστήματος μεταφοράς ιωδίου στον θυρεοειδή.

2. Μια ποσότητα ραδιενεργού ιωδίου μπορεί να διεισδύσει στον αδένα με διάχυση. Στην περίπτωση αυτή το ιώδιο αποτρέπει την ανακύκλωση του οργανικού ραδιενεργού ιωδίου στον θυρεοειδή. Η αναστολή της οργανοποίησης του ιωδίου και της ορμονικής σύνθεσης πάνω από μια συγκέντρωση ιωδίου πλάσματος 15-28  $\mu\text{g} / \text{dl}$  είναι γνωστή ως το φαινόμενο Wolff-Chaikoff και μπορεί να παίξει συμπληρωματικό προστατευτικό ρόλο εμποδίζοντας την αποθήκευση οργανικού ραδιενεργού ιωδίου στον θυρεοειδή.

Σε ενήλικες με φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς, η από του στόματος πρόσληψη φαρμακολογικών δόσεων ιωδιούχου καλίου (130 mg) λίγο πριν την έκθεση στο ραδιενεργό ιώδιο μπλοκάρει το 95% τουλάχιστον της πρόσληψης του ραδιενεργού ιωδίου από τον θυρεοειδή και μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς <sup>(75)</sup>. Ακόμη όμως και επί καθυστερημένης λήψης της προφυλακτικής δόσης του ιωδιούχου καλίου (έως και 4 ώρες μετά την έκθεση) μειώνεται το 50% της πρόσληψης του ραδιενεργού ιωδίου από τον θυρεοειδή **(Εικόνα 23.10)**.

Εάν η έκθεση στο ραδιενεργό ιώδιο παραμένει μετά το πέρας 24 ωρών, απαιτούνται επαναληπτικές ημερήσιες δόσεις των 15 mg KI για την διατήρηση του αποκλεισμού του ραδιενεργού ιωδίου από τον θυρεοειδή σε ένα επίπεδο άνω του 90%.



Εικόνα 23.10: Σχηματική παράσταση της μείωσης πρόσληψης του Ιωδίου (ως Ιωδιούχο Κάλιο) από τον θυρεοειδή, με την πάροδο του χρόνου από την έκθεση σε ραδιενεργό Ιώδιο.

Η αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής χορήγησης ΚΙ σε άτομα που εκτίθενται σε ραδιενεργό ιώδιο φαίνεται από τη μειωμένη αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του θυρεοειδούς στην Πολωνία, όπου εφαρμόστηκε ευρεία και συστηματική προφυλακτική χορήγηση ΚΙ μετά το πυρηνικό ατύχημα του Τσερνομπίλ, εν αντιθέσει με γειτονικές χώρες (Λευκορωσία, Ουκρανία) στις οποίες αντίστοιχα προγράμματα δεν εφαρμόστηκαν <sup>(77)</sup>.

Το δοσολογικό σχήμα της άπαξ προφυλακτικής χορήγησης ιωδιούχου καλίου προ της έκθεσης σε ραδιενεργό ιώδιο αναγράφεται στον **Πίνακα 23.11**.

Οι αντενδείξεις χορήγησης των υψηλών δόσεων του ιωδιούχου καλίου στα πλαίσια πρόληψης της έκθεσης του θυρεοειδούς στο ραδιενεργό ιώδιο είναι:

1. Ιστορικό ύπαρξης ή ύπαρξη ενεργούς θυρεοειδοπάθειας.
2. Ύπαρξη γνωστής υπερευαισθησίας στο ιώδιο.
3. Ερπητοειδής δερματίτιδα.
4. Υποσυμπληρωματική αγγειίτιδα.

## B) Ιώδιο και θεραπεία νοσημάτων

### Ινοκυστική μαστοπάθεια

Η ινοκυστική μαστοπάθεια (επίσης γνωστή ως ινοκυστική νόσος των μαστών) αποτελεί μια καλοήθης, φυσιολογική παραλλαγή στην κατάσταση των μαστών που σχετίζεται με την ανταπόκριση αυτών στις μεταβολές των οιστρογόνων και της προγεστερόνης κατά την διάρκεια της εμμήνου ρύσεως. Η ορμονική διέγερση προκαλεί διόγκωση των γαλακτοφόρων πόρων και κατακράτηση υγρών, με αποτέλεσμα το στήθος να είναι οίδηματώδες, βαρύ, επώδυνο στην ψηλάφηση και γεμάτο μικρούς όζους σαν χάντρες λόγω πάχυνσης των ιστών του μαστού καθώς και μικρές ή μεγάλες πολυάριθμες κύστεις που δημιουργούνται λόγω απόφραξης ή διάτασης των γαλακτοφόρων πόρων.

Αν και η αιτιολογία της ινοκυστικής μαστοπάθειας είναι άγνωστη, φαίνεται ότι υπάρχει μια συσχέτιση με την λειτουργία του θυρεοειδούς, καθώς σε ορισμένες μελέτες παρατήρησης περιγράφηκε συσχέτιση μεταξύ των καλοθών παθήσεων του μαστού (συμπεριλαμβανομένης της ινοκυστικής μαστοπάθειας) και των θυρεοειδοπαθειών. Πιο συγκεκριμένα η συχνότητα των παθήσεων του μαστού (συμπεριλαμβανομένης της ινοκυστικής μαστοπάθειας) ήταν μεγαλύτερη σε γυναίκες με οζώδη βρογχοκίλη (54,9%) και θυρεοειδίτιδα Hashimoto (47,4%) από ό,τι σε ευθυρεοειδικές γυναίκες (29,2%) <sup>(78)</sup>. Επιπροσθέτως ο επιπολασμός της θυρεοειδικής αυτοανοσίας και του υποθυρεοειδισμού βρέθηκε να είναι σημαντικά υψηλότερος σε γυναίκες με καλοήθεις παθήσεις του μαστού σε σύγκριση με τους μάρτυρες <sup>(79, 80)</sup>. Ενδιαφέρον είναι επίσης το γεγονός ότι η διόρθωση του υποθυρεοειδισμού σε γυναίκες με καλοήθεις παθήσεις του μαστού βρέθηκε να βελτιώνει ορισμένα συμπτώματα, όπως η μαστωδυνία και οι εκκρίσεις από την θηλή <sup>(79)</sup>.

Η μελέτη του ρόλου του ιωδίου στην ινοκυστική μαστοπάθεια, στηρίχθηκε στις παραπάνω παρατηρήσεις καθώς και στο γεγονός ότι η χορήγηση οιστρογόνων σε ανεπαρκή στο ιώδιο ποντίκια προκαλούσε την εμφάνιση αλλοιώσεων που προσομοίαζαν αυτών της ινοκυστικής μαστοπάθειας <sup>(81)</sup>. Σε μια παλαιότερη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, η χορήγηση 70 έως 90 μg I/kg σωματικού βάρους σε 56 γυναίκες με ινοκυστική μαστοπάθεια για 6 μήνες οδήγησε σε μείωση της μαστωδυνίας στο 65% των πασχουσών γυναικών <sup>(82)</sup>. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε μια πρόσφατη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 111 γυναίκες με μαστωδυνία λόγω ινοκυστικής μαστοπάθειας. Στην μελέτη αυτή οι συμμετάσχουσες τυχαιοποιήθηκαν σε 4 γκρουπ και έλαβαν 0 μg, 1.500 μg, 3.000 μg και 6.000 μg ιωδίου αντίστοιχα ημερησίως <sup>(83)</sup>. Όλες οι συμμετάσχουσες που έλαβαν ιώδιο περιέγραψαν μείωση της μαστωδυνίας με το όφελος να είναι δόσοεξαρτώμενο. Καμία από τις χορηγούμενες δόσεις ιωδίου δεν συσχετίστηκε με σοβαρές

#### ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΧΗΜΑ ΤΗΣ ΑΠΑΞ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΙΩΔΙΟΥΧΟΥ ΚΑΛΙΟΥ ΠΡΟ ΤΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΕ ΡΑΔΙΕΝΕΡΓΟ ΙΩΔΙΟ

Ηλικία	Ποσότητα Ιωδιούχου καλίου	Ποσότητα στοιχειακού Ιωδίου	Ταμπλέτα των 100 mg στοιχειακού Ιωδίου
Έως 1 μήνα	130 mg	100 mg	1
1 μήνα - 3 ετών	65 mg	50 mg	1/2
3 - 12 ετών	32 mg	25 mg	1/4
>12 ετών	16 mg	12,5 mg	1/8

\*στον παρόντα πίνακα παραλήφθηκε το δοσολογικό σχήμα του Ιωδικού Καλίου (ΚΙΟ<sub>3</sub>), καθώς αποτελεί ισχυρό ερεθιστικό του γαστρεντερικού και δεν συνιστάται.

Πηγή: *Guidelines for Iodine Prophylaxis following Nuclear Accidents, Update 1999. WorldHealthOrganization. Geneva 1999*

**Πίνακας 23.11: Δοσολογικό σχήμα της άπαξ προφυλακτικής χορήγησης Ιωδιούχου Καλίου προ της έκθεσης σε ραδιενεργό Ιώδιο.**

ανεπιθύμητες ενέργειες ή διαταραχές στην λειτουργία του θυρεοειδούς.

Για τον προσδιορισμό του μηχανισμού και της θεραπευτικής δράσης του ιωδίου στην ινοκυστική μαστοπάθεια απαιτείται η διεξαγωγή μεγαλύτερης κλίμακας κλινικών μελετών. Εκτός αυτού, οι δόσεις ιωδίου που χρησιμοποιούνται σε αυτές τις μελέτες (1,5 - 6 mg ημερησίως) είναι υψηλότερες από το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης (UL) και ως εκ τούτου απαιτείται ιατρική παρακολούθηση στην χορήγηση τους.

## Ασφάλεια λήψης Ιωδίου

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

#### Διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας

Ο οργανισμός διαθέτει προστατευτικούς μηχανισμούς έναντι της περίσσειας ιωδίου, προκειμένου να διατηρείται η ομοιοστασία των θυρεοειδικών ορμονών. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν το φαινόμενο Wolff-Chaikoff, τον μεταφορέα νατρίου-ιωδίου, την αναστολή απέκκρισης θυρεοειδικών ορμονών από το κολλοειδές, κ.α.). Η συνεισφορά και η αποτελεσματικότητα των μηχανισμών αυτών στην αντιμετώπιση της περίσσειας ιωδίου ποικίλει (Πίνακας 23.12).

Ο πλέον μελετημένος μηχανισμός από τους ανωτέρω, είναι το φαινόμενο Wolff-Chaikoff. Το φαινόμενο Wolff-Chaikoff αποτελεί έναν τοπικό αυτορυθμιστικό μηχανισμό του μεταβολισμού του ιωδίου, ο οποίος ενεργοποιείται, όταν η παροχή ιωδίου αυξηθεί αρκετά (15-20 φορές πάνω από το φυσιολογικό). Η ενδοκυττάρια αύξηση του ιωδίου αναστέλλει το NIS και, κατά συνέπεια, την πρόσληψη ιωδίου και την οργανοποίηση του στα θυρεοειδικά θυλάκια, με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών. Το φαινόμενο αυτό διαρκεί μερικές ημέρες και στη συνέχεια ακολουθεί το λεγόμενο φαινόμενο διαφυγής, κατά το οποίο η οργανοποίηση του ενδοθυρεοειδικού ιωδίου και η σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα. Το φαινόμενο διαφυγής είναι αποτέλεσμα της μείωσης του ανόργανου ιωδίου εντός του θυρεοει-

δούς, λόγω της προηγηθείσας αναστολής του NIS <sup>(88)</sup>.

Η διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας, απόρροια υπερβολικής πρόσληψης ιωδίου, εμφανίζεται επί υπέρβασης των ανωτέρω μηχανισμών και μπορεί να εκδηλωθεί ως βρογχοκήλη, ως υποθυρεοειδισμός με ή χωρίς την ύπαρξη βρογχοκήλης ή ως υπερθυρεοειδισμός <sup>(87)</sup>. Η κλινική εκδήλωση εξαρτάται από το αρχικό (προ της έναρξης λήψης ιωδίου) και το παρόν status ιωδίου καθώς και από την προϋπάρχουσα θυρεοειδική λειτουργία.

#### 1. Κίνδυνος επαγόμενου από Ιώδιο υπερθυρεοειδισμού (iodine induced hyperthyroidism- IIH) σε άτομα με ανεπάρκεια Ιωδίου

Σε ηλικιωμένους με πολυοζώδη βρογχοκήλη, που διαμένουν σε ιωδοπενικές περιοχές, η πρόσληψη μικρών ποσοτήτων ιωδίου (150-200 mg ημερησίως) αυξάνει ελαφρώς τον κίνδυνο επαγόμενου από ιώδιο υπερθυρεοειδισμού (IIH). Όπως προαναφέρθηκε σε ορισμένες περιπτώσεις ενδημικής οζώδους βρογχοκήλης μερικά οζίδια μπορεί να αυτονομηθούν ως προς την παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών, (ανεξάρτητα από το επίπεδο της TSH του πλάσματος). Αυτά τα αυτόνομα οζίδια περιέχουν συχνά μεταλλάξεις του TSH υποδοχέα. Σε αυτούς τους ασθενείς η ξαφνική αποκατάσταση των επιπέδων ιωδίου μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών από τα αυτόνομα οζίδια (τοξική πολυοζώδης βρογχοκήλη) και πρόκληση υπερθυρεοειδισμού <sup>(89)</sup>. Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι το όφελος των προγραμμάτων ιωδίωσης υπερτερεί κατά πολύ του κινδύνου IIH σε πληθυσμούς με έλλειψη ιωδίου <sup>(3)</sup>.

#### 2. Κίνδυνος επαγόμενης από Ιώδιο βρογχοκήλης και υποθυρεοειδισμού σε άτομα με επάρκεια Ιωδίου

Σε άτομα με επάρκεια ιωδίου η υπερβολική πρόσληψη ιωδίου αναστέλλει την παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών, οδηγώντας σε ανταντακλαστική αύξηση παραγωγής της TSH και βρογχοκήλη. Η αύξηση των επιπέδων της TSH εμφανίζεται σε χρόνια πρόσληψη ιωδίου που υπερβαίνει τα 750 mg ημερησίως στα παιδιά και τα 1.700 mg ημερησίως στους ενήλικες. Στην Ιαπωνία, όπου λόγω διατροφικών συνθηκών παρατηρείται αυξημένη

### ΣΥΝΕΙΣΦΟΡΑ ΤΩΝ ΕΞΙΣΟΡΡΟΠΗΤΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΟΜΑΛΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Αντλία Na-I	+++
Φαινόμενο Wolff-Chaikoff	+++ (οξεία και σύντομη)
Αναστολή απέκκρισης θυρεοειδικών ορμονών από το κολλοειδές	++
Ανακατανομή οργανικού Ιωδίου	+
Έκκριση μη ορμονικού Ιωδίου	++

Η συνεισφορά των μηχανισμών κυμαίνεται από σημαντική (+++) έως μικρή (+)

Πίνακας 23.12: Εξισορροπτικοί μηχανισμοί και συνεισφορά τους στη διατήρηση της ομαλής θυρεοειδικής λειτουργίας.

διατροφική πρόσληψη ιωδίου (1.000-3.000 µg ημερησίως) περιγράφεται αυξημένος επιπολασμός επαγόμενης από ιώδιο βρογχοκλήης και υποθυρεοειδισμού <sup>(90)</sup>. Σε αυτές τις περιπτώσεις τόσο η διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας, όσο και το μέγεθος του θυρεοειδούς υποχωρούν με περιορισμό της διατροφικής πρόσληψης ιωδίου <sup>(90)</sup>.

### Λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ανευρίσκονται στην βιβλιογραφία αφορούν σε υψηλές δόσεις ιωδίου (πολύ υψηλότερες αυτών των συμπληρωμάτων διατροφής), οι οποίες αφορούσαν σε άτομα που υπεβλήθησαν σε ακτινολογικό έλεγχο με σκιαγραφικό που περιείχε ιώδιο είτε σε θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, αμιωδαρόνη και διάλυμα ιωδιούχου καλίου. Πιο συγκεκριμένα έχουν περιγραφεί: αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I (όπως κνίδωση και αγγειοίδημα), πολυμυαλγία, επιπεφυκίτιδα, κόρυζα, πυρετός, κεφαλαλγία, διόγκωση σιελογόνων αδένων, υπόταση, ζάλη και δερματικές βλάβες (οζώδες ερύθημα και ακμοειδή εξανθήματα).

### Τοξικότητα

Υπάρχουν λίγες αναφορές στη βιβλιογραφία για οξεία τοξικότητα (δηλητηρίαση) από ιώδιο. Οι αναφορές αυτές αφορούσαν ηθελμημένη (στα πλαίσια απόπειρας αυτοκτονίας) κατάποση διαλύματος Lugol. Η δηλητηρίαση από ιώδιο εκδηλώνεται κλινικά με καύσο στόματος, καυσalgία φάρυγγα και στομάχου, πυρετό, ναυτία, εμετό, διάρροια, αιμολυτική αναιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια με σωληναριακή νέκρωση, ντελίριο, πτώση της αρτηριακής πίεσης και κώμα <sup>(3)</sup>. Από του στόματος πρόσληψη 2.000-3.000 mg (30-40 mg I/kg σωματικού βάρους) ιωδίου είναι συνήθως θανατηφόρος για τον άνθρωπο, αν και έχουν περιγραφεί περιπτώσεις επιβίωσης μετά την λήψη 10-15 γραμμαρίων <sup>(84)</sup>.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Το ιώδιο χορηγείται άφοβα κατά την διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης σεληνίου στην κύηση και στην γαλουχία έχει καθοριστεί στην Ευρώπη (EFSA) στα 600 µg ημερησίως ενώ στις ΗΠΑ (FNB) στα 900 µg για γυναίκες 14-18 ετών και στα 1.100µg για άνω των 19 ετών.

### Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

Τόσο στην Ευρώπη (EFSA) <sup>(84)</sup>, όσο και στις ΗΠΑ (FNB) <sup>(3)</sup>, ο καθορισμός του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης του ιωδίου, έγινε λαμβάνοντας υπόψη μελέτες στις οποίες η μακροχρόνια πρόσληψη ιωδίου διατροφικής

προελεύσεως δεν επηρέασε την θυρεοειδική λειτουργία.

Ο καθορισμός του UL στην Ευρωπαϊκή ένωση, στηρίχθηκε σε μελέτες στις οποίες η μακροχρόνια διατροφική πρόσληψη 1.700 και 1.800 µg ιωδίου ημερησίως από ενήλικες δεν προκάλεσε διαταραχές στην θυρεοειδική λειτουργία τους. Εφαρμόζοντας ως παράγοντα αβεβαιότητας (UF) το 3, προέκυψε ως UL για τους ενήλικες η ποσότητα των 600 µg ιωδίου ημερησίως. Το επίπεδο αυτό ισχύει και για την κύηση και την γαλουχία, καθώς δεν υπάρχουν αναφορές για διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας ακόμη και σε δόσεις που υπερβαίνουν σημαντικά αυτό το επίπεδο. Με προσαρμογή επί της επιφάνειας σώματος (βάρους σώματος <sup>0.75</sup>), καθορίστηκε το UL στις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες (**Πίνακας 23.13**).

Τα ημερήσια επίπεδα ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης ιωδίου στις ΗΠΑ, όπως έχουν καθοριστεί από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB), είναι υψηλότερα των αντίστοιχων της EFSA για άτομα άνω των 3 ετών (**Πίνακας 23.14**).

Τα επίπεδα αυτά δεν ισχύουν για άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με ιώδιο <sup>(85)</sup>. Πρέπει επίσης να τονιστεί, ότι το FNB επισημαίνει πως άτομα που πάσχουν από προϋπάρχουσα θυρεοειδοπάθεια, όπως η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, η νόσος του Graves και η οζώδης βρογχοκλήη ή άτομα που έχουν υποβληθεί σε υπολική θυρεοειδεκτομή, μπορεί να είναι ευαίσθητα στην πρόσληψη ιωδίου σε επίπεδα που θεωρούνται ασφαλή για τον γενικό πληθυσμό και ως εκ τούτου τα ημερήσια επίπεδα ανώτατης ανεκτής πρόσληψης ιωδίου πιθανόν να μην ισχύουν για αυτούς. Αντιθέτως η EFSA δεν έχει κάποια ιδιαίτερη επισήμανση για αυτές τις κατηγορίες πληθυσμού, καθώς θεωρεί ότι πρόσληψη ιωδίου εντός των θεσπισμένων ορίων δεν προκαλεί διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας στον γενικό πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένων των συγκεκριμένων υποομάδων.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO, 1988) <sup>(86)</sup> συστήνει ως βραχυπρόθεσμη ανώτατη ημερήσια ανεκτή πρόσληψη ιωδίου από όλες τις πηγές, συμπεριλαμβανομένων των συμπληρωμάτων διατροφής το 1 mg (17 µg/kg σωματικού βάρους). Σε ιωδοπενικές χώρες με υψηλό επιπολασμό ιωδοπενικών διαταραχών (IDD), η ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 500 µg για την αποφυγή πρόκλησης υπερθυρεοειδισμού <sup>(86,91)</sup>.

### Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις του ιωδίου με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον **πίνακα 23.15**.

### Σίδηρος και Ιώδιο

Η βαριά σιδηροπενία μπορεί να επηρεάσει τον μεταβο-

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΙΩΔΙΟΥ		
Οργανισμός	Ηλικία	μg ημερησίως
EFSA (European Food Safety Authority)	1-3 έτη	200
	4-6 έτη	250
	7-10 έτη	300
	11-14 έτη	450
	15-17 έτη	500
	>18 ετών	600
	Κύηση	600
	Γαλουχία	600

Πίνακας 23.13: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Ιωδίου σύμφωνα με την EFSA.

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΙΩΔΙΟΥ			
Οργανισμός	Ηλικία	μg ημερησίως	
FNB (Food and Nutrition Board)	0-6 μηνών	-*	
	7-12 μηνών	-*	
	1-3 ετών	200	
	4-8 ετών	300	
	9-13ετών	600	
	14-18 ετών	900	
	>19 ετών	1.100	
	Κύηση	14-18 ετών	900
		>19 ετών	1.100
	Γαλουχία	14-18 ετών	900
>19 ετών		1.100	

Πίνακας 23.14: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Ιωδίου σύμφωνα με το FNB.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΙΩΔΙΟΥ	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
<b>Αντιθυρεοειδικά φάρμακα</b>	Η πρόσληψη υψηλών δόσεων ιωδίου (πολύ υψηλότερων του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης) μπορεί να ενισχύσει την αντιθυρεοειδική τους δράση προκαλώντας υποθυρεοειδισμό <sup>(92)</sup> .
<b>Αναστολείς ΜΕΑ</b>	Η πρόσληψη υψηλών δόσεων ιωδίου (πολύ υψηλότερων του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης) αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας <sup>(92)</sup> .
<b>Καλιοσυντηρητικά διουρητικά</b>	
<b>Βαρφαρίνη</b>	Η πρόσληψη φαρμακολογικών δόσεων ιωδίου μπορεί να αυξήσει την αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης <sup>(39)</sup> .
<b>Αμιωδαρόνη</b>	Το μόριο της αμιωδαρόνης περιέχει υψηλή ποσότητα ιωδίου. Η ταυτόχρονη πρόσληψη υψηλών δόσεων ιωδίου (πολύ υψηλότερων του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης) μπορεί να προκαλέσει υποθυρεοειδισμό <sup>(93,94)</sup> .
<b>Λίθιο</b>	Η ταυτόχρονη πρόσληψη υψηλών δόσεων ιωδίου (πολύ υψηλότερων του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης) από άτομα που λαμβάνουν μακροχρονίως λίθιο, αυξάνει τον κίνδυνο υποθυρεοειδισμού <sup>(95)</sup> .
<b>Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα</b>	
<b>Προϊόντα με βάση τη σόγια</b>	Τα προϊόντα με βάση τη σόγια και σταυρανή λαχανικά περιέχουν υψηλή ποσότητα βρογχοκπλογόνων ουσιών, τα οποία εμποδίζουν την φυσιολογική πρόσληψη του ιωδίου από τον θυρεοειδή αδέντα και ως εκ τούτου την φυσιολογική σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών.
<b>Σταυρανή λαχανικά (μπρόκολο, λάχανο, λαχανάκια Βρυξελλών, kale, γογγύλια, ρέβα, κουνουπίδι)</b>	

Πίνακας 23.15: Αλληλεπιδράσεις Ιωδίου.

λισμό του θυρεοειδούς με πολλαπλούς μηχανισμούς:

1. Τροποποιώντας την έκκριση της TSH από την υπόφυση.
2. Μειώνοντας την δραστηριότητα της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης και ως εκ τούτου την παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών.
3. Μειώνοντας στο ήπαρ την μετατροπή της T4 σε T3, αυξάνοντας τον μεταβολισμό της T3 και μειώνοντας την σύνδεση της T3 με πυρηνικούς υποδοχείς <sup>(99)</sup>

Υπολογίζεται ότι η σιδηροπενική αναιμία συνυπάρχει στο 25% των πασχόντων από ενδημική βρογχοκλήλη <sup>(51)</sup>, και η διόρθωση της βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ιωδίου στη μείωση του μεγέθους του θυρεοειδούς <sup>(100)</sup>.

### Βιταμίνη Α και Ιώδιο

Το status της βιταμίνης Α, φαίνεται να επηρεάζει την ανταπόκριση στην προφυλακτική χορήγηση ιωδίου σε

πληθυσμούς με έλλειψη ιωδίου <sup>(101)</sup>. Η ανεπάρκεια βιταμίνης Α:

1. αυξάνει τη σύνθεση και την έκκριση της θυρεοειδούς ορμόνης (TSH) από την υπόφυση,
2. αυξάνει το μέγεθος του θυρεοειδούς αδέντα,
3. μειώνει την πρόσληψη ιωδίου από τον θυρεοειδή,
4. μειώνει τη σύνθεση και ιωδίωση της θυρεοσφαιρίνης,
5. αυξάνει την συγκέντρωση των θυρεοειδικών ορμονών στην συστηματική κυκλοφορία <sup>(102)</sup>.

Η βαρύτητα της ανεπάρκειας της βιταμίνης Α σχετίζεται ανάλογα με τον κίνδυνο βρογχοκλήλης και την συγκέντρωση της κυκλοφορούσης TSH σε ιωδοπενικά παιδιά <sup>(101)</sup>, ενώ χορήγηση βιταμίνης Α σε ιωδοπενικά παιδιά είτε ως μονοθεραπεία <sup>(103)</sup>, είτε σε συνδυασμό με ιώδιο <sup>(101)</sup> μειώνει το μέγεθος της βρογχοκλήλης και την συγκέντρωση της κυκλοφορούσης TSH.



## Βιβλιογραφία

1. WHO/UNICEF/ICCIDD (World Health Organization/United Nations Children's Fund/International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders), 2007. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for program managers. 108 pp.
2. Zimmermann MB and Anderson M, 2011. Prevalence of iodine deficiency in Europe in 2010. *Annales d'endocrinologie*, 72, 164-166.
3. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc, Washington, DC: National Academy Press, 2001.
4. Hetzel B. Towards the global elimination of brain damage due to iodine deficiency. New Dehli: Oxford University Press; 2004.
5. SCF (Scientific Committee on Food), 2002. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Iodine. 15 pp.
6. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev*. 2009 Jun;30(4):376-408.
7. Nicola JP, Basquin C, Portulano C, Reyna-Neyra A, Paroder M and Carrasco N, 2009. The Na<sup>+</sup>/I symporter mediates active iodide uptake in the intestine. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 296, C654-662.
8. Gaitan E, 1990. Goitrogens in food and water. *Annual Review of Nutrition*, 10, 21-39.
9. Ubom GA, 1991. The goitre-soil-water-diet relationship: case study in Plateau State, Nigeria. *Science of the Total Environment*, 107, 1-11.
10. Michalke B, Schramel P and Witte H, 2000. Iodine speciation in human serum by reversed-phase liquid chromatography-ICP-mass spectrometry. *Biological Trace Element Research*, 78, 81-91.
11. Allain P, Berre S, Krari N, Laine-Cesac P, Le Bouil A, Barbot N, Rohmer V and Bigorgne JC, 1993. Use of plasma iodine assay for diagnosing thyroid disorders. *Journal of Clinical Pathology*, 46, 453-455.
12. Vought RL and London WT, 1965. Effect of dietary iodine on serum inorganic and salivary iodine. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 14, 699-707.
13. DeCrombrugge B, Edelhoch H, Beckers C, De-Visscher M. Effects of iodination on sedimentation and iodoamino acid synthesis. *J Biol Chem* 1967;242:5681.
14. Magnusson RP, Taurog A, Dorris ML. Mechanisms of thyroid peroxidase and lactoperoxidase-catalyzed reactions involving iodide. *J Biol Chem* 259:13783-13790, 1984.
15. Milakovic M, Berg G, Eggertsen R, Nystrom E, Olsson A, Larsson A and Hansson M, 2006. Determination of intra thyroidal iodine by X-ray fluorescence analysis in 60- to 65-year-olds living in an iodine-sufficient area. *Journal of Internal Medicine*, 260, 69-75.
16. Jonckheer MH, 1987. Clinical usefulness of thyroid imaging by means of X-ray fluorescence. *Hormone Research*, 26, 42-47
17. Widdowson EM and Spray CM, 1951. Chemical development in utero. *Archives of Disease in Childhood*, 26, 205-214.
18. Τσατσούλης Α, Λάσπα Ε, Φούντας Α. Σύγχρονο εγχειρίδιο ενδοκρινολογίας ,Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών; 2015.
19. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/ World Health Organization), 2011. Evaluation of certain contaminants in food. 72nd report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 959, 115 pp.
20. Mendez W, Jr. and Eftim SE, 2012. Biomarkers of perchlorate exposure are correlated with circulating thyroid hormone levels in the 2007-2008 NHANES. *Environmental Research*, 118, 137-144.
21. Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H and Jorgensen T, 2002. Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Archives of Internal Medicine*, 162, 439-443.
22. Colzani R, Fang SL, Alex S and Braverman LE, 1998. The effect of nicotine on thyroid function in rats. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 47, 154-157.
23. Rokita SE, Adler JM, McTamney PM and Watson JA, Jr., 2010. Efficient use and recycling of the micronutrient iodide in mammals. *Biochimie*, 92, 1227-1235
24. Stevens A, Lowe J. Human histology. Philadelphia: Elsevier/Mosby; 2005.
25. Abrams GM, Larsen PR: Triiodothyronine and thyroxine in the serum and thyroid glands of iodine-deficient rats. *J Clin Invest* 52:2522-2531, 1973.
26. Food and Nutrition Board. Committee on Dietary Allowances. US National Research Council. Iodine. In Recommended dietary allowances, 10th ed. Washington, DC: National Academy Press Publishers, 1989:213
27. Βαγενάκης ΑΤ. Μεταβολισμός του ιωδίου, ανακύκλωση πρόσληψη και ορμονική σύνθεση. *Εντατική Εκπαίδευση στην Ενδοκρινολογία*. 1998:9.
28. Nath SK, Moinier B, Thuillier F, Rongier M and Desjeux JF, 1992. Urinary excretion of iodide and fluoride from supplemented food grade salt. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 62, 66-72.
29. Vought RL and London WT, 1967. Iodine intake, excretion and thyroidal accumulation in healthy subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 27, 913-919.
30. McConeahey WH, Keating FR, Jr., and Power MH, 1951. An estimation of the renal and extrarenal clearance of radioiodide in man. *Journal of Clinical Investigation*, 30, 778-780.
31. Berson SA, Yalow RS, Sorrentino J and Roswit B, 1952. The determination of thyroidal and renal plasma I131 clearance rates as a routine diagnostic test of thyroid dysfunction. *Journal of Clinical Investigation*, 31, 141-158.
32. Johner SA, Shi L and Remer T, 2010. Higher urine volume results in additional renal iodine loss. *Thyroid*, 20, 1391-1397.
33. Smyth PP and Duntas LH, 2005. Iodine uptake and loss - can frequent strenuous exercise induce iodine deficiency? *Hormone and Metabolic Research*, 37, 555-558.
34. Mullur R, Liu Y, Brent G. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiological Reviews*. 2014;94(2):355-382.
35. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iodine. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA Journal* 2014;12(5):3660.
36. Zava TT, Zava DT. Assessment of Japanese iodine intake based on seaweed consumption in Japan: A literature-based analysis. *Thyroid Res*. 2011;4:14.
37. Murray CW, Egan SK, Kim H, Beru N, Bolger PM. US Food and Drug Administration's Total Diet Study: dietary intake of perchlorate and iodine. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2008;18(6):571-580.
38. Leung AM, Braverman LE, Pearce EN. History of U.S. iodine fortification and supplementation. *Nutrients*. 2012;4(11):1740-1746.
39. Hendler SS, Rorvik DM, eds. PDR for Nutritional Supplements. 2nd ed. Montvale: Thomson Reuters; 2008.
40. Land M, Christoforou A, Downs S, Webster J, Billot L, Li M et al. Iodine fortification of foods and condiments, other than salt, for preventing iodine deficiency disorders. *Cochrane Da-*

- tabase of Systematic Reviews. 2013.
41. Allen L. Guidelines on food fortification with micronutrients. Geneva: World Health Organization; 2006.
  42. Laurberg P, Andersen S, Bjarnadottir RI, Carle A, Hreidarsson A, Knudsen N, Ovesen L, Pedersen and Rasmussen L, 2007. Evaluating iodine deficiency in pregnant women and young infants complex physiology with a risk of misinterpretation. *Public Health Nutrition*, 10, 1547-1552;discussion 1553.
  43. WHO/FAO (World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations), 2004. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Human Vitamin and Mineral Requirements, Bangkok, Thailand 21-30 September 1998. 341
  44. Teng et al, 2006. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *New England Journal of Medicine*, 354, 2783-2793.
  45. Many MC, Mestdagh C, van den Hove MF, Deneff JF. In vitro study of acute toxic effects of high iodide doses in human thyroid follicles. *Endocrinology*.1992;131 (2):621-630
  46. Li M et al. Are Australian children iodine deficient? Results of the Australian National Iodine Nutrition Study. *The Medical Journal of Australia*, 2006, 184(4):165-9.
  47. Koutras D, Piperinos G, Mantzos J, Boukis M, Karaiskos K, Hadjiioannou S. Iodine Nutrition and Iodine Deficiency Disorders in Greece: Signs of Improvement. In: Delange F, Dunn J, Glinoe D, ed. by. *Iodine Deficiency in Europe NATO ASI Series (Series A: Life Sciences)*. Boston, MA: Springer; 1993.
  48. DoufasAG, MastorakosG, ChatziioannouS, Tseleni-BalafoutaS, PiperinosG, BoukisMA, MantzosE, CaraiskosCS, MantzosJ, AlevizakiM, KoutrasDA. The predominant form of non-toxic goiter in Greece is now autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol*. 1999;140 (6):505-511.
  49. Markou K, Michalaki M, Makri M, Georgopoulos N, Pagoni C, Sorras K, Alexandrides T, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine intake and thyroid function in villagers and city dwellers in southwestern Greece. *Thyroid*. 1996;1 (Suppl):S79
  50. Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svarna E, Dimoliatis I, Seferiadis K, Tsatsoulis A. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid*. 2003;13 (5):485-489
  51. Hess SY. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;24(1):117-132.
  52. Caldwell KL, Pan Y, Mortensen ME, Makhmudov A, Merrill L, Moye J. Iodine status in pregnant women in the National Children's Study and in U.S. women (15-44 years), National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2010. *Thyroid*. 2013;23(8):927-937.
  53. Kirk AB, Martinelango PK, Tian K, Dutta A, Smith EE, Dasgupta PK. Perchlorate and iodide in dairy and breast milk. *Environ Sci Technol*. 2005;39(7):2011-2017.
  54. 34. Pearce EN, Leung AM, Blount BC, et al. Breast milk iodine and perchlorate concentrations in lactating Boston-area women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1673-1677.
  55. Zimmermann MB. Iodine: it's important in patients that require parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 2009;137(5 Suppl):S36-46.
  56. Andersson M, Aeberli I, Wust N, et al. The Swiss iodized salt program provides adequate iodine for school children and pregnant women, but weaning infants not receiving iodine-containing complementary foods as well as their mothers are iodine deficient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5217-5224.
  57. Leung AM, Lamar A, He X, Braverman LE, Pearce EN. Iodine status and thyroid function of Boston-area vegetarians and vegans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):E1303-1307.
  58. Brooks MJ, Post EM. Acquired hypothyroidism due to iodine deficiency in an American child. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(11-12):1233-1235.
  59. Cheetham T, Plumb E, Callaghan J, Jackson M, Michaelis L. Dietary restriction causing iodine-deficient goitre. *Arch Dis Child*. 2015;100(8):784-786
  60. Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26 Suppl 1:108-117.
  61. Zimmermann MB. Are weaning infants at risk of iodine deficiency even in countries with established iodized salt programs? *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2012;70:137-146.
  62. Stagnaro -Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081-1125.
  63. World Summit for Children – Mid Decade Goal: Iodine Deficiency Disorders. UNICEF–WHO Joint Committee on Health Policy. Geneva, United Nations Children's Fund, World Health Organization, 1994 (JCHPSS/94/2.7).
  64. Melse-Boonstra A, Jaiswal N. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;24(1):29-38.
  65. Levie D, Korevaar TIM, Bath SC, Murcia M, Dineva M, Llop S, Espada M, van Herwaarden AE, de Rijke YB, Ibarluzea JM, Sunyer J, Tiemeier H, Rayman MP, Guxens M, Peeters RP. Association of maternal iodine status with child IQ: A meta-analysis of individual participant data. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:5957-67.
  66. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27:315-89.
  67. Council on Environmental Health, Rogan WJ, Paulson JA, Baum C, Brock-Utne AC, Brumberg HL, et al. Iodine deficiency, pollutant chemicals, and the thyroid: New information on an old problem. *Pediatrics* 2014;133:1163-6.
  68. Patel A, Lee SY, Stagnaro-Green A, MacKay D, Wong AW, Pearce EN. Iodine content of the best-selling United States adult and prenatal multivitamin preparations. *Thyroid* 2019;29:124-7.
  69. Gupta PM, Gahche JJ, Herrick KA, Ershow AG, Potischman N, Perrine CG. Use of iodine-containing dietary supplements remains low among women of reproductive age in the United States: NHANES 2011-2014. *Nutrients* 2018, 10, 422;
  70. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr*. 2009 Feb;89(2):668S-672S.
  71. Angermayr L, Clar C. Iodine supplementation for preventing iodine deficiency disorders in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD003819.
  72. Gordon RC, Rose MC, Skeaff SA, Gray AR, Morgan KM, Ruffman T. Iodine supplementation improves cognition in mildly iodine-deficient children. *Am J Clin Nutr*. 2009 Nov;90(5):1264-1271.
  73. Cardis E, Howe G, Ron E, et al. Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. *J Radiol Prot*. 2006;26(2):127-140.
  74. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. Guidance. Potassium iodide as a thyroid blocking agent in radiation emergencies. December 2001.
  75. World Health Organization. Guidelines for Iodine Prophylaxis following Nuclear Accidentsexternal link disclaimer. 1999.
  76. Nuclear Regulatory Commission.

- Consideration of potassium iodide in emergency plans. Nuclear Regulatory Commission. Final rule. Fed Regist. 2001;66(13):5427-5440.
77. Zanzonico PB, Becker DV. Effects of time of administration and dietary iodine levels on potassium iodide (KI) blockade of thyroid irradiation by <sup>131</sup>I from radioactive fallout. *Health Phys.* 2000;78(6):660-667.
  78. Anil C, Guney T, Gursoy A. The prevalence of benign breast diseases in patients with nodular goiter and Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(9):971-975.
  79. Bhargav PR, Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, Verma AK, Mishra SK. Prevalence of hypothyroidism in benign breast disorders and effect of thyroxine replacement on the clinical outcome. *World J Surg.* 2009;33(10):2087-2093.
  80. Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, et al. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(5):645-649.
  81. Eskin BA, Grotkowski CE, Connolly CP, Ghent WR. Different tissue responses for iodine and iodide in rat thyroid and mammary glands. *Biol Trace Elem Res.* 1995;49(1):9-19.
  82. Ghent WR, Eskin BA, Low DA, Hill LP. Iodine replacement in fibrocystic disease of the breast. *Can J Surg.* 1993;36(5):453-460.
  83. Kessler JH. The effect of supra physiologic levels of iodine on patients with cyclic mastalgia. *Breast J.* 2004;10(4):328-336.
  84. EFSA. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, February 2006
  85. Leung AM, Avram AM, Brenner AV, et al. Potential risks of excess iodine ingestion and exposure: statement by the American Thyroid Association Public Health Committee. *Thyroid.* 2015;25(2):145-146.
  86. WHO (World Health Organisation) (1988). Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. FAS 24, 267-294, WHO, Geneva.
  87. JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (1989). Food Additive Series No. 24, WHO, Geneva.
  88. Leung A, Braverman L. Consequences of excess iodine. *Nature Reviews Endocrinology.* 2013;10(3):136-142.
  89. Laurberg P, Nohr SB, Pedersen KM, et al. Thyroid disorders in mild iodine deficiency. *Thyroid.* 2000;10(11):951-963.
  90. Zava TT, Zava DT. Assessment of Japanese iodine intake based on seaweed consumption in Japan: A literature-based analysis. *Thyroid Res.* 2011;4:14.
  91. AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) (2001). Report from the AFSSA Expert Committee on Human Nutrition. Vitamin and mineral fortification of commonly eaten foods: meeting the nutritional and safety needs of the consumer. 8 November 2001 (transcripted version – 15 January 2002). Case No. 2000-SA-0239. Annex 4b, p 15.
  92. Natural Medicines Comprehensive Database. Iodine.
  93. Ahmed S, Van Gelder IC, Wiesfeld AC, Van Veldhuisen DJ, Links TP. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(3):388-394.
  94. Kurnik D, Loebstein R, Farfel Z, Ezra D, Halkin H, Olchovsky D. Complex drug-drug-disease interactions between amiodarone, warfarin, and the thyroid gland. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(2):107-113.
  95. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9817):721-728.
  96. Council on Environmental Health, Rogan WJ, Paulson JA, et al. Iodine deficiency, pollutant chemicals, and the thyroid: new information on an old problem. *Pediatrics.* 2014;133(6):1163-1166.
  97. US NRC. Health Implications of Perchlorate Ingestion The National Academies Press.
  98. US EPA. Perchlorate and Perchlorate Salts. 02/18/2005. Available at: <http://www.epa.gov/iris/subst/1007.htm>.
  99. Zimmermann MB. The influence of iron status on iodine utilization and thyroid function. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:367-389.
  100. Hess SY, Zimmermann MB, Adou P, Torresani T, Hurrell RF. Treatment of iron deficiency in goitrous children improves the efficacy of iodized salt in Cote d'Ivoire. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(4):743-748.
  101. Zimmermann MB, Wegmuller R, Zeder C, Chaouki N, Torresani T. The effects of vitamin A deficiency and vitamin A supplementation on thyroid function in goitrous children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5441-5447.
  102. Zimmermann MB. Interactions of vitamin A and iodine deficiencies: effects on the pituitary-thyroid axis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2007;77(3):236-240.
  103. Zimmermann MB, Jooste PL, Mabapa NS, et al. Vitamin A supplementation in iodine-deficient African children decreases thyrotropin stimulation of the thyroid and reduces the goiter rate. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(4):1040-1044.
  104. Σύγχρονο εγχειρίδιο ενδοκρινολογίας, Κεφάλαιο 3, σελ 7-9. Αγαθοκλής Τσατσούλης, Ελένη Λάσπα, Αθανάσιος Φούντας.

## 24. Χρώμιο

### Εισαγωγή

Το χρώμιο ανακαλύφθηκε το 1797 από τον Γάλλο χημικό Louis Vauquelin και αποτελεί ένα σχετικά άγνωστο ιχνοστοιχείο. Η ονομασία του οφείλεται στον μεγάλο αριθμό χρωμάτων που έχουν οι ενώσεις του.

Ανευρίσκεται συνήθως σε οξειδωτική κατάσταση +3 (Cr III, τρισθενές χρώμιο) και +6 (Cr VI, εξασθενές χρώμιο). Το τρισθενές χρώμιο αποτελεί την πιο σταθερή οξειδωτική κατάσταση του ιχνοστοιχείου και την μορφή εκείνη που ανευρίσκεται στις τροφές και χρησιμοποιείται από τα βιολογικά συστήματα σχηματίζοντας σχετικά αδρανή σύμπλοκα με πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα<sup>(1)</sup>. Το τρισθενές χρώμιο φαίνεται ότι εμπλέκεται στην δράση της ινσουλίνης και μέσω αυτής στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών. Ο ακριβής μηχανισμός πάντως παραμένει εν πολλοίς άγνωστος και ως εκ τούτου η αναγκαιότητα του χρωμίου για την ομοιοστασία του οργανισμού παραμένει εν αμφιβόλω.

Το εξασθενές χρώμιο προέρχεται από τρισθενές χρώμιο με θέρμανση σε αλκαλικό pH και χρησιμοποιείται ως πηγή χρωμίου για βιομηχανικούς σκοπούς. Είναι εξαιρετικά τοξικό και ταξινομείται στις εισπνεόμενες καρκινογόνες ουσίες<sup>(2)</sup>. Ο οργανισμός διαθέτει προστατευτικούς μηχανισμούς στην έκθεση στο εξασθενές χρώμιο, μέσω των οποίων το εξασθενές χρώμιο ανάγεται σε τρισθενές. Οι σημαντικότεροι εξ αυτών είναι το όξινο περιβάλλον του στομάχου και τα αντιοξειδωτικά συστήματα της συστηματικής κυκλοφορίας<sup>(3-5)</sup>.

## Μεταβολισμός Χρωμίου

### Απορρόφηση Χρωμίου

Η απορρόφηση του τρισθενούς χρωμίου γίνεται από το ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου (δωδεκαδάκτυλο και νήστιδα). Το ποσοστό του τρισθενούς χρωμίου που απορροφάται εξαρτάται από την προέλευση (συμπλήρωμα ή τροφή), την χημική μορφή του (**Πίνακας 24.1**), από την ποσότητα του τρισθενούς χρωμίου του γεύματος, και από την ύπαρξη στο γεύμα ή όχι ουσιών που ενισχύουν (ενισχυτές) ή αναστέλλουν (ανασταλτές) της απορρόφησης. Ενισχυτές της απορρόφησης του χρωμίου είναι η βιταμίνη C και τα οξαλικά<sup>(6,7)</sup>, ενώ ανασταλτής είναι το φυτικό<sup>(7)</sup>.

Από τον **πίνακα 24.1** φαίνεται ότι η απορρόφηση του τρισθενούς χρωμίου είναι υψηλότερη όταν λαμβάνεται ως συμπλήρωμα πικολινικού χρωμίου.

Ο ακριβής μηχανισμός της απορρόφησης του τρισθενούς χρωμίου από τα εντεροκύτταρα και της εισόδου του στη συστηματική κυκλοφορία δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Φαίνεται ότι το τρισθενές χρώμιο εισέρχεται στα εντεροκύτταρα με παθητική διάχυση. Στο εσωτερικό των εντεροκυττάρων συνδέεται με μικρού μεγέθους μόρια που δρουν ως χηλικόι συνδέτες (L-L) και πιθανώς και με άλλα κυτταρικά συστατικά. Το μεγαλύτερο μέρος του χρωμίου μεταφέρεται στην βασοπλευρική μεμβράνη μέσω ενός μη καθορισμένου ενδοκυττάρου μεταφορέα, ως χηλικό σύμπλεγμα, όπου εξερχόμενο του κυττάρου εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία και συνδέεται πρωτίστως με την τρανσφε-

ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΧΡΩΜΙΟΥ ΑΝΑΛΟΓΩΣ ΠΗΓΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΕΩΣ		
Προέλευση Χρωμίου	% απορρόφηση	Βιβλιογραφική Αναφορά
Συμπλήρωμα κλωριδίου του χρωμίου	0,13	Kergetal, 1996
	0,4	Andersonetal, 1983
Συμπλήρωμα πικολινικού χρωμίου	2,8 ± 1,4 (SD)	Gargasetal, 1994
Χρώμιο διατροφής	2,4	Bunkeretal, 1984
	0,5 – 2,01	ATSDR, 1993
	0,4 – 2,5	FNB, 2001
Τρισθενές χρώμιο σε χυμό πορτοκαλιού	0,6	Kergetal, 1996

Πίνακας 24.1: Ποσοστό εντερικής απορρόφησης Χρωμίου αναλόγως πηγής προελεύσεως.

ρίνη. Είναι πιθανόν, ένα μέρος του χρωμίου να αποθηκεύεται ενδοκυτταρίως (Εικόνα 24.1).

### Συστηματική κυκλοφορία, ιστική κατανομή και αποθήκευση Χρωμίου

Μετά την απορρόφηση του από το γαστρεντερικό, το τρισθενές χρώμιο συνδέεται ως επί το πλείστον (95%) με πρωτεΐνες του πλάσματος όπως είναι η τρανσφερίνη<sup>(8,9)</sup>, και μόνο μια μικρή ποσότητα (5% περίπου) ανευρίσκεται σε ελεύθερη μορφή<sup>(10)</sup>.

Όπως προαναφέρθηκε στην εισαγωγή, ο οργανισμός διαθέτει αναγωγικούς μηχανισμούς προστασίας έναντι της έκθεσης σε εξασθενές χρώμιο, ως αποτέλεσμα επιμόλυνσης της διατροφικής αλυσίδας. Ένας εξ αυτών είναι η πρόσληψη του εξασθενούς χρωμίου του πλάσματος από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, η αναγωγή του σε τρισθενές χρώμιο από την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και η σύνδεσή του με την αιμοσφαιρίνη. Ως εκ τούτου μετά την έκθεση σε εξασθενές χρώμιο, ανευρίσκεται χρώμιο τόσο στο πλάσμα, όσο και στα ερυθρά

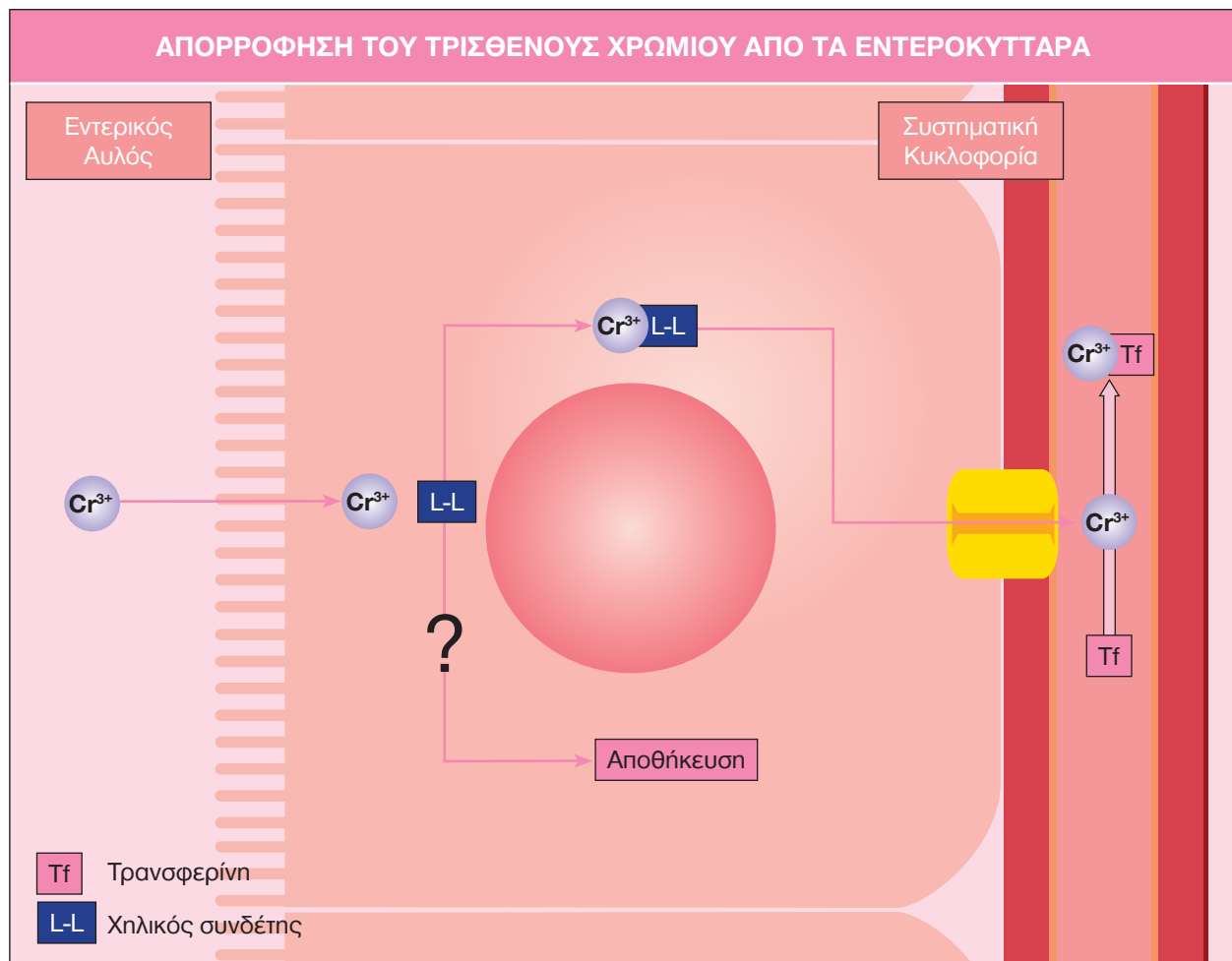
αιμοσφαίρια, ενώ μετά την διατροφική πρόσληψη τρισθενούς χρωμίου, χρώμιο ανευρίσκεται μόνο στο πλάσμα<sup>(11)</sup>.

Το χρώμιο αποθηκεύεται ως επί το πλείστον στο ήπαρ, στον σπλήνα, στους μαλακούς ιστούς και στα οστά<sup>(10)</sup>. Χρώμιο ανευρίσκεται επίσης σε μικρότερες ποσότητες στο δέρμα, την καρδιά, τον εγκέφαλο, τα νεφρά, τους πνεύμονες, το πάγκρεας και τους όρχεις<sup>(12,13)</sup>.

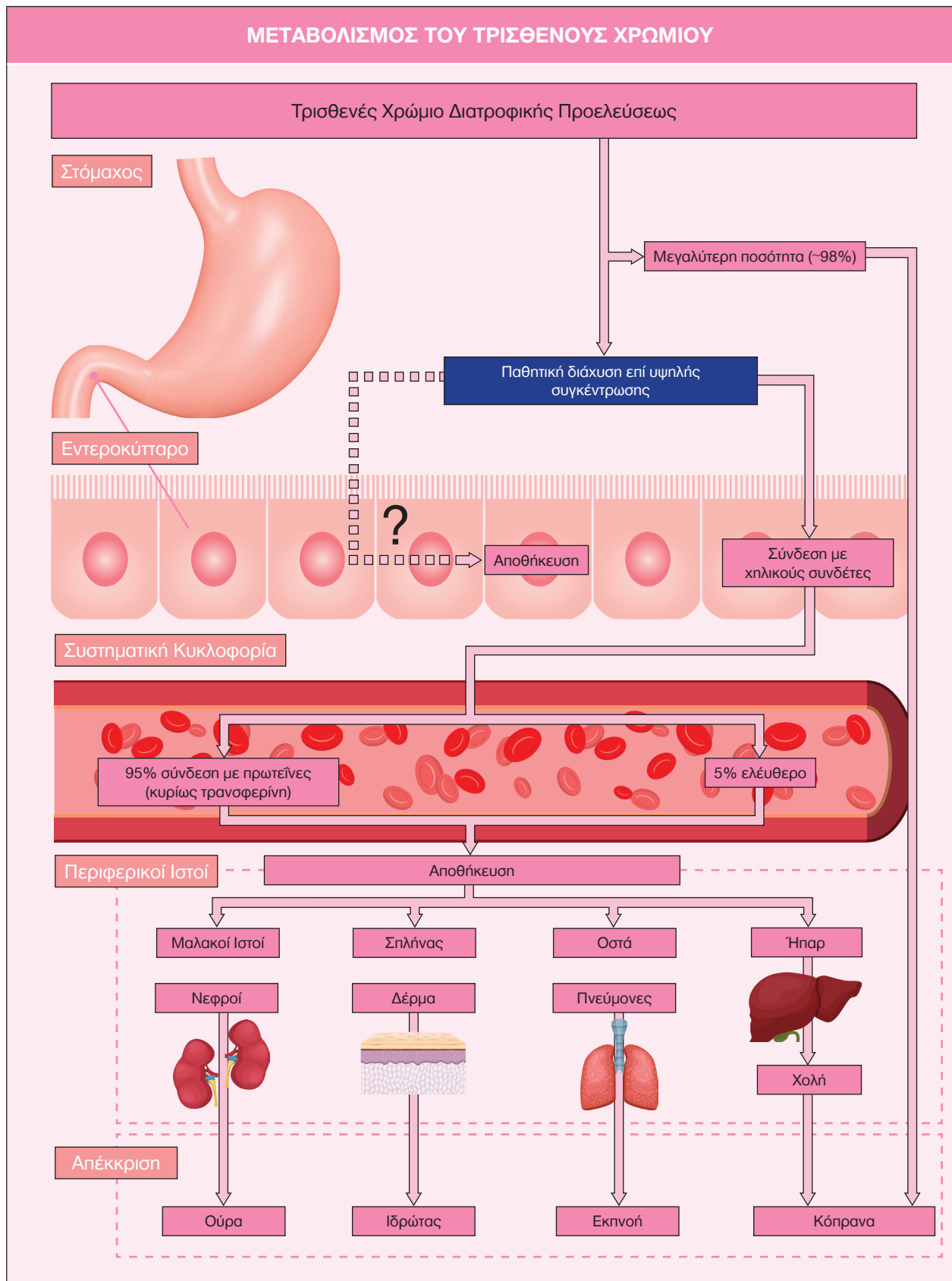
### Απέκκριση Χρωμίου

Η συντριπτική πλειοψηφία του τρισθενούς χρωμίου της διατροφής δεν απορροφάται και αποβάλλεται άμεσα στα κόπρανα<sup>(14,15)</sup>. Μια μικρότερη ποσότητα του χρωμίου των κοπράνων προέρχεται από την χολική έκκριση<sup>(16)</sup>. Η κύρια οδός απέκκρισης του τρισθενούς χρωμίου που εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία είναι μέσω των νεφρών, ενώ μικρότερες ποσότητες αποβάλλονται μέσω της εκπνοής και της εφίδρωσης<sup>(16)</sup>.

Ο μεταβολισμός του χρωμίου απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 24.2**.



Εικόνα 24.1: Σχηματική απεικόνιση της απορρόφησης του τρισθενούς Χρωμίου από τα εντεροκύτταρα.



Εικόνα 24.2: Σχηματική απεικόνιση μεταβολισμού τρισθενούς Χρωμίου.

## Βιολογικός ρόλος Χρωμίου

Ο βιολογικός ρόλος του τρισθενούς χρωμίου δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Φαίνεται πάντως ότι διαδραματίζει ρόλο στην φυσιολογική κυτταρική δράση της ινσουλίνης. Ο προτεινόμενος μηχανισμός αφορά στην δράση του τρισθενούς χρωμίου ως συμπαράγοντα ενός υποστρώματος χαμηλού μοριακού βάρους, το οποίο ονομάζεται LMWCr (Low Molecular Weight Chromium binding substance ) ή χρωμοντουλίνη <sup>(17)</sup>. Η χρωμοντουλίνη φαίνεται ότι ενισχύει τον καταρράκτη σηματοδότησης, ο οποίος προκαλείται μετά την σύνδεση της ινσουλίνης στην εξωκυττάρια α-υποομάδα του υποδοχέα της ινσουλίνης.

Τα γεγονότα που λαμβάνουν χώρα σε κυτταρικό επίπεδο και περιλαμβάνουν τον ρόλο του χρωμίου στο μονοπάτι σηματοδότησης της ινσουλίνης απεικονίζονται σχηματικά στην **εικόνα 24.3** και περιγράφονται αναλυτικά παρακάτω <sup>(18,19)</sup>:

- Αρχικά η ινσουλίνη συνδέεται και ενεργοποιεί μερικώς τον υποδοχέα ινσουλίνης.
- Η ενεργοποίηση του υποδοχέα της ινσουλίνης προκαλεί αυξημένη ενδοκυττάρια είσοδο του χρωμίου.
- Το χρώμιο που εισέρχεται ενδοκυτταρίως ενώνεται με την αποχρωμοντουλίνη (από LMWCr =χρωμοντουλίνη χωρίς χρώμιο) και σχηματίζεται η χρωμοντουλίνη
- Εν συνεχεία η χρωμοντουλίνη συνδέεται με τον υποδοχέα της ινσουλίνης, ενεργοποιώντας την κινάση της τυροσίνης στο ενδοκυττάριο τμήμα του υποδοχέα της ινσουλίνης <sup>(20-22)</sup>. Η ενεργοποίηση της κινάσης της τυροσίνης αποτελεί το πρώτο βήμα της ενδοκυττάριας σηματοδότησης της ινσουλίνης και η ικανότητα της χρωμοντουλίνης να την ενεργοποιεί εξαρτάται άμεσα από την σύνδεση της με το τρισθενές χρώμιο.
- Μόλις τα επίπεδα της ινσουλίνης πέσουν η χρωμοντουλίνη πιθανώς εξέρχεται του κυττάρου ή αποδομείται ώστε να τερματιστεί η δράση της.

Εκτός της ενισχυτικής δράσης του επί του καταρράκτη σηματοδότησης της ινσουλίνης, το τρισθενές χρώμιο φαίνεται ότι δρα και με άλλους τρόπους, ενισχύοντας τις κυτταρικές δράσεις της ινσουλίνης:

1. διαθέτει ανασταλτική δράση επί της φωσφατάσης της τυροσίνης 1B και επί άλλων ανασταλτών του μονοπατιού σηματοδότησης της ινσουλίνης <sup>(17)</sup>, κάτι που μπορεί να σημαίνει την ενίσχυση της δράσης της ινσουλίνης επί καταστάσεων που προκαλούν αντίσταση σε αυτή,

2. αναστέλλει την πρωτεολυτική αποδόμηση της ινσουλίνης <sup>(23)</sup>,
3. μειώνει την βαρύτητα της φλεγμονώδους απόκρισης και του οξειδωτικού στρες που συμβάλλουν εμμέσως στην αντίσταση στην ινσουλίνη <sup>(17,19)</sup>.

Η ινσουλίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών. Πιο συγκεκριμένα:

1. Αυξάνει την είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρα, η οποία στο ήπαρ αποθηκεύεται ως γλυκογόνο, ενώ στα περιφερικά κύτταρα χρησιμοποιείται για παραγωγή ενέργειας.
2. Αυξάνει την είσοδο των αμινοξέων στα κύτταρα, για την παραγωγή πρωτεϊνών, ενώ στο ήπαρ μειώνει τη νεογλυκογένεση, αυξάνοντας τα αμινοξέα του οργανισμού.
3. Αυξάνει τη σύνθεση των λιπαρών οξέων, τόσο στο ήπαρ μέσω της καύσης της γλυκόζης και της παραγωγής ακετυλο-CoA, όσο και στον λιπώδη ιστό μέσω της αναστολής της ορμονοευαίσθητης λιπάσης.

Ως εκ τούτου το χρώμιο μέσω της ινσουλίνης επηρεάζει συνολικά τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών.

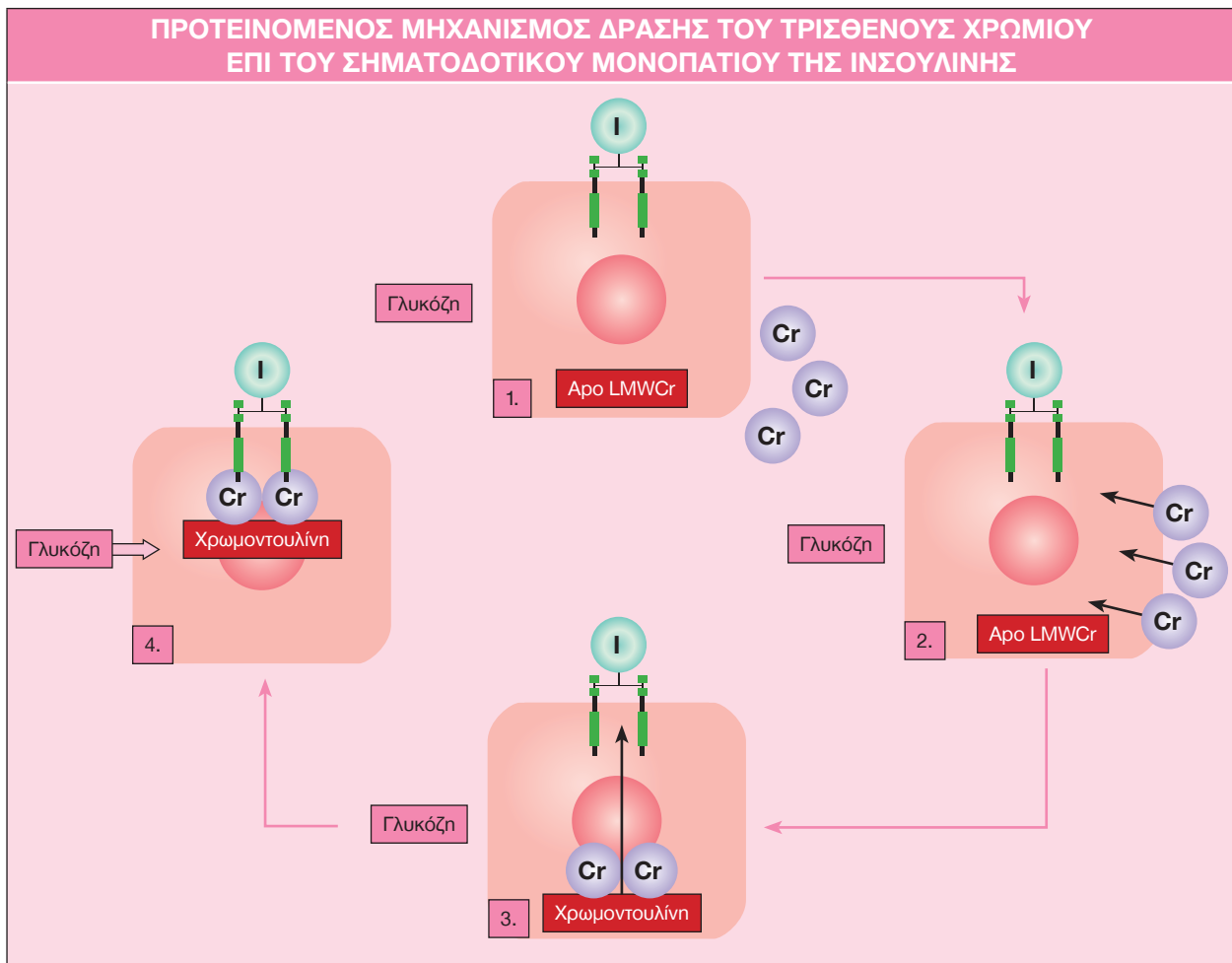
## Χρώμιο και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Χρωμίου

Στις ΗΠΑ (FNB) <sup>(3)</sup> έχουν καθοριστεί επίπεδα επαρκούς πρόσληψης τρισθενούς χρωμίου λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων για τον καθορισμό AR (μέσης απαίτησης) **(Πίνακας 24.2)**.

Στην Ευρώπη η EFSA <sup>(24)</sup> δεν καθόρισε διατροφικές συστάσεις για το χρώμιο, καθώς θεωρεί ότι το χρώμιο δεν αποτελεί βασικό ιχνοστοιχείο για τον ανθρώπινο οργανισμό. Η επιτροπή κατέληξε σε αυτή την απόφαση λόγω έλλειψης επαρκών επιστημονικών δεδομένων για τον ρόλο που διαδραματίζει το χρώμιο στον μεταβολισμό και την ανθρώπινη φυσιολογία. Επιπροσθέτως η επιτροπή σημειώνει ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι ο γενικός πληθυσμός εμφανίζει ανεπάρκεια χρωμίου ή ότι εμφανίζει εξαρτώμενες από το χρώμιο μεταβολικές δυσλειτουργίες (δείτε: Αίτια και κλινική εικόνα ανεπάρκειας Χρωμίου).

Ωστόσο η ίδια επιτροπή ενέκρινε ισχυρισμό υγείας για το χρώμιο («Το χρώμιο συμβάλλει στον φυσιολογικό μεταβολισμό των μακροθρεπτικών συστατικών και στη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης στο



**Εικόνα 24.3:** Σχηματική απεικόνιση του προτεινόμενου μηχανισμού δράσης του τρισθενούς Χρωμίου επί του σηματοδοτικού μονοπατιού της ινσουλίνης.

**1:** η ινσουλίνη συνδέεται και ενεργοποιεί μερικώς τον υποδοχέα ινσουλίνης, **2:** Η ενεργοποίηση του υποδοχέα της ινσουλίνης προκαλεί αυξημένη ενδοκυττάρια είσοδο του χρωμίου, **3:** Το χρώμιο που εισέρχεται ενδοκυττάρως ενώνεται με την αποχρωμοντουλίνη (apo LMWCr =χρωμοντουλίνη χωρίς χρώμιο) και σχηματίζεται η χρωμοντουλίνη, **4:** η χρωμοντουλίνη συνδέεται με τον υποδοχέα της ινσουλίνης, ενεργοποιώντας την κίνηση της τυροσίνης στο ενδοκυττάριο τμήμα του υποδοχέα της ινσουλίνης. Η σύνδεση της χρωμοντουλίνης και η ενεργοποίηση της κίνησης της τυροσίνης στο ενδοκυττάριο τμήμα του υποδοχέα της ινσουλίνης αποτελεί απαραίτητο βήμα για την σωστή λειτουργία του σηματοδοτικού μονοπατιού της ινσουλίνης.

αίμα»<sup>(28)</sup>, κάτι που έρχεται σε ευθεία αντίθεση με την διαπίστωση ότι δεν αποτελεί βασικό ιχνοστοιχείο για τον ανθρώπινο οργανισμό και ως εκ τούτου δεν απαιτείται ο καθορισμός των διατροφικών συστάσεων.

### Διατροφικές πηγές Χρωμίου

Το χρώμιο ανευρίσκεται ευρέως στις τροφές, αλλά η πλειοψηφία των τροφίμων παρέχουν μικρές ποσότητες (λιγότερο από 2 μικρογραμμάρια μg ανά μερίδα). Το κρέας και τα προϊόντα ολικής αλέσεως, καθώς και ορισμένα φρούτα (π.χ. σταφύλια) και λαχανικά (π.χ. μπρόκολο) είναι σχετικά καλές πηγές<sup>(25)</sup>. Αντιθέτως, τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε απλά σάκχαρα (όπως η σακχαρόζη και η φρουκτόζη) έχουν χαμηλή περιεκτικότητα σε χρώμιο<sup>(26)</sup>. Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι

η περιεκτικότητα των τροφίμων σε χρώμιο δεν μπορεί να εκτιμηθεί με λεπτομερή τρόπο, καθώς επηρεάζεται από μεθόδους καλλιέργειας και επεξεργασίας, ως εκ τούτου οι βάσεις δεδομένων της περιεκτικότητας των τροφίμων σε μικροθρεπτικά συστατικά, παρέχουν τιμές μόνο κατά προσέγγιση<sup>(3,25)</sup>.

### Χρώμιο στα συμπληρώματα διατροφής

Το τρισθενές χρώμιο κυκλοφορεί ως συμπλήρωμα διατροφής σε διάφορες χημικές μορφές, όπως το κλωριούχο χρώμιο, το νικωτινικό χρώμιο, το πικολινικό χρώμιο και ζύμες με υψηλή περιεκτικότητα σε χρώμιο. Το χρώμιο ανευρίσκεται είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με άλλα μικροθρεπτικά συστατικά και οι δόσεις στοιχειακού χρωμίου κυμαίνονται συνήθως από 50 έως 200



## ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΧΡΩΜΙΟΥ

Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	19-50 έτη	51-70 έτη	>70 έτη
Άνδρες	0,2 µg	5,5 µg	11 µg	15 µg	25 µg	35 µg	35 µg	30 µg	30 µg
Γυναίκες	0,2 µg	5,5 µg	11 µg	15 µg	21 µg	24 µg	25 µg	20 µg	20 µg
Κύση						29 µg	30 µg		
Γαλουχία						44 µg	45 µg		

Πηγή: IOM (Institute of Medicine), 2001. *Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Food and Nutrition Board. National Academy Press, Washington, D.C., USA, 797 pp.*

Πίνακας 24.2: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Χρωμίου σύμφωνα με το FNB.

µg<sup>(27)</sup>. Το πικολινικό χρώμιο αποτελεί την μορφή χρωμίου με την μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και την μορφή εκείνη με την οποία έχει διεξαχθεί η πλειοψηφία των μελετών που αφορούν στον ρόλο του χρωμίου στο μεταβολικό σύνδρομο και το Σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

## Ανεπάρκεια Χρωμίου

### Αξιολόγηση status Χρωμίου του οργανισμού

Δεν υπάρχουν αξιόπιστοι βιοδείκτες για τον καθορισμό του status του χρωμίου του οργανισμού. Η συγκέντρωση χρωμίου του πλάσματος του ορού και των ούρων αυξάνεται σημαντικά επί συμπληρωματικής λήψης χρωμίου (182–200 µg ημερησίως)<sup>(29-33)</sup>, αλλά δεν φαίνεται ότι αντικατοπτρίζουν την διατροφική πρόσληψη<sup>(24)</sup>.

### Αιτιοπαθογένεια και κλινική εικόνα

Στην βιβλιογραφία περιγράφεται ένας μικρός αριθμός περιπτώσεων περιφερικής νευροπάθειας και διαταραχής της ανοχής της γλυκόζης σε άτομα υπό αποκλειστική παρεντερική διατροφή<sup>(34-39)</sup>. Η συμπτωματολογία αυτή ανεστράφη κατόπιν σημαντικής αύξησης της ποσότητας του χρωμίου που χορηγείτο παρεντερικώς.

Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι εγείρονται ερωτηματικά κατά πόσον η αναφερόμενη συμπτωματολογία οφείλεται σε ανεπάρκεια χρωμίου, καθώς η ποσότητα του χρωμίου που παρείχε το διάλυμα της παρεντερικής διατροφής αναφερόταν σε ορισμένες μόνο από τις ανωτέρω βιβλιογραφικές αναφορές.

Σε αυτές τις βιβλιογραφικές αναφορές, η ποσότητα του χρωμίου κυμαίνονταν μεταξύ 5 και 10 µg ημερησίως. Εάν η ποσότητα του ενδοφλεβίως χορηγούμενου χρωμίου αναχθεί σε χρώμιο που χορηγείται από του στόματος (λαμβάνοντας ως δείκτη αποτελεσματικότητας της απορρόφησης το 5%) η ποσότητα που προκύπτει είναι

100–200 µg ημερησίως. Η ποσότητα αυτή είναι υψηλότερη από την μέση εκτιμώμενη διατροφική πρόσληψη χρωμίου 17 Ευρωπαϊκών χωρών στις οποίες αντίστοιχα δεδομένα είναι διαθέσιμα.

Με βάση τα παραπάνω η EFSA<sup>(24)</sup> θεωρεί ότι είναι ασαφές:

1. εάν στους ασθενείς αυτούς εμφανίστηκε ανεπάρκεια χρωμίου
2. και σε περίπτωση που εμφανίστηκε, κατά πόσον αποτέλεσε την μόνη αιτία διαταραχής της ανοχής της γλυκόζης και της περιφερικής νευροπάθειας.

Επίσης η EFSA θεωρεί ότι είναι ασαφές κατά πόσο μπορεί να προκύψει ξεχωριστή διατροφική ανεπάρκεια χρωμίου στον γενικό πληθυσμό<sup>(24)</sup>. Η διόρθωση της κλινικής συμπτωματολογίας σε ασθενείς υπό ολική παρεντερική σίτιση, με χορήγηση υψηλών ενδοφλεβίων δόσεων χρωμίου, πιθανόν οφείλεται σε φαρμακολογικό μηχανισμό και όχι σε διόρθωση υποκείμενης ανεπάρκειας<sup>(19)</sup>.

Η προσέγγιση αυτή της EFSA καθώς και το γεγονός ότι δεν κατέστη δυνατή η επίτευξη ανεπάρκειας χρωμίου in vitro (σε ζωικά μοντέλα), αποτέλεσαν τα κύρια αίτια βάσει των οποίων η Ευρωπαϊκή επιτροπή δεν θεωρεί το χρώμιο ως απαραίτητο ιχνοστοιχείο για τον ανθρώπινο οργανισμό. Πιο συγκεκριμένα για να θεωρηθεί ένα ανόργανο μικροθρεπτικό συστατικό ως απαραίτητο για τον ανθρώπινο οργανισμό θα πρέπει να πληρούνται τα κάτωθι κριτήρια (IPCS, 2002)<sup>(40)</sup>:

1. Η απουσία του από την δίαιτα (διατροφική ανεπάρκεια) προκαλεί συγκεκριμένες χαρακτηριστικές δομικές και λειτουργικές διαταραχές.
2. Η προσθήκη του στην δίαιτα προλαμβάνει και αναστρέφει αυτές τις διαταραχές.
3. Οι διαταραχές αυτές είναι απόρροια δυσλειτουργί-

ας συγκεκριμένων φυσιολογικών βιοχημικών λειτουργιών.

4. Η δυσλειτουργία αυτών των βιοχημικών λειτουργιών προλαμβάνεται ή αναστρέφεται μέσω αντιμετώπισης της διατροφικής ανεπάρκειας.

## Χρώμιο στην κλινική πράξη

### Χρώμιο και σακχαρώδης διαβήτης τύπου II

Ο ρόλος που διαδραματίζει το χρώμιο στην σηματοδότηση της ινσουλίνης, όπως αυτός καθορίστηκε σε κυτταρικές καλλιέργειες και σε πειράματα σε ποντίκια, σε συνδυασμό με την διαπίστωση ότι πάσχοντες από ΣΔ II είχαν αυξημένη νεφρική απέκκριση χρωμίου, <sup>(41)</sup> οδήγησε στην διεξαγωγή μελετών που αφορούσαν στην αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής χορήγησης χρωμίου σε πάσχοντες από ΣΔ τύπου II. Εν αντιθέσει όμως με τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα που προέκυψαν από μελέτες σε ποντίκια, τα ευρήματα από μελέτες σε ανθρώπους είναι αντικρουόμενα.

Το 1997, διεξήχθη στην Κίνα μια μεγάλη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, η οποία αφορούσε 180 πάσχοντες από ΣΔII στους οποίους χορηγήθηκε συμπληρωματικά χρώμιο σε δόσεις που κυμαίνονταν μεταξύ 200 και 1.000 μg <sup>(42)</sup>. Μετά από 4 μήνες χορήγησης, άτομα που έλαβαν 1.000 μg πικολινικού χρωμίου παρουσίασαν μια μείωση 15-19% της γλυκόζης νηστείας εν συγκρίσει με τα άτομα που έλαβαν placebo. Το όφελος αυτό φαίνεται ότι ήταν δοσοεξαρτώμενο, καθώς στα άτομα που έλαβαν 200 μg πικολινικού χρωμίου, η μείωση δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τα άτομα που έλαβαν placebo. Σε όλους τους συμμετάσχοντες περιγράφηκε επίσης μείωση της υπερινσουλιναιμίας και των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c).

Τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε πιο σύγχρονες μελέτες και μετα-αναλύσεις τυχαίοποιημένων μελετών <sup>(43,44)</sup>.

Μια πιθανή εξήγηση των αντικρουόμενων ευρημάτων μεταξύ των μελετών που αφορούσαν στην επίδραση χορήγησης χρωμίου σε ποντίκια και των μελετών που αφορούσαν στην χορήγηση στον άνθρωπο, είναι η αναλογική διαφορά στην χορηγούμενη δόση χρωμίου. Πιο συγκεκριμένα τα ευεργετικά οφέλη στον μεταβολισμό της γλυκόζης στα ποντίκια περιγράφηκαν σε δόσεις μεταξύ 80 και 1.000 μg χρωμίου, ανά kg σωματικού βάρους. Η δόση αυτή εάν αναχθεί με βάση το σωματικό βάρος, αντιστοιχεί σε 5,2 έως 65 mg χρωμίου ημερησίως για έναν άνθρωπο μέσου σωματικού βάρους 65 kg. Ακόμη και όταν διορθωθεί με βάση το μεταβολικό ρυθ-

μό του ανθρώπου, εν συγκρίσει με αυτόν του ποντικίου, η δόση παραμένει πολύ υψηλότερη (περίπου 1 έως 13 mg ημερησίως) αυτών που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά την διεξαγωγή των κλινικών μελετών στον άνθρωπο <sup>(19)</sup>.

Με βάση τα παραπάνω, πιθανώς απαιτείται μια διαφορετική / φαρμακολογική προσέγγιση στον σχεδιασμό των μελετών που αφορούν στην επίδραση του χρωμίου σε πάσχοντες από ΣΔ τύπου II. Προσφάτως προτάθηκε ότι ο σχεδιασμός των κλινικών μελετών για την διερεύνηση της επίδρασης του χρωμίου σε διαβητικούς ασθενείς θα πρέπει <sup>(45)</sup>:

1. Να σχεδιάζονται με ημερήσια χορήγηση 5-7 mg στοιχειακού χρωμίου για τουλάχιστον 4-6 μήνες.
2. Να υπάρχει επαρκής παρακολούθηση για πιθανή ύπαρξη ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτές τις δόσεις.
3. Να αφορούν σε διαβητικούς με καλά καθοριζόμενα χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη της μελέτης. Ο καθορισμός των επιμέρους χαρακτηριστικών της νόσου είναι εξαιρετικά σημαντικός καθώς η ανταπόκριση στην χορήγηση χρωμίου πιθανώς εξαρτάται από την βαρύτητα της νόσου.

### Χρώμιο και μεταβολισμός των λιπιδίων

Με βάση το γεγονός ότι η ινσουλίνη συμμετέχει και στον μεταβολισμό των λιπιδίων, σε πολλές από τις μελέτες που αξιολογήθηκε η επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης χρωμίου στον μεταβολισμό της γλυκόζης σε υγιείς συμμετέχοντες, σε πάσχοντες από αντίσταση στην ινσουλίνη και σε πάσχοντες από ΣΔ II, αξιολογήθηκε και η επίδραση της επί των λιπιδίων του ορού. Τα ευρήματα των μελετών αυτών είναι αντικρουόμενα με ορισμένες εξ αυτών να περιγράφουν μείωση της ολικής και της LDL-χοληστερόλης ορού, μείωση των τριγλυκεριδίων και αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης, ενώ σε άλλες να μην περιγράφεται καμία αλλαγή επί του επιπέδου των λιπιδίων του ορού <sup>(46-64)</sup>. Αυτή η μικτή κλινική ανταπόκριση στη συμπληρωματική χορήγηση πιθανώς οφείλεται στη διαφορά του status του χρωμίου των συμμετεχόντων. Είναι πιθανό η ευεργετική επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης χρωμίου να αφορά μόνο σε άτομα με ανεπαρκή διατροφική πρόσληψη <sup>(65)</sup>.

### Χρώμιο, άλιπος μάζα και σωματικό λίπος

Οι ισχυρισμοί ότι τα συμπληρώματα χρωμίου αυξάνουν την άλιπο μάζα και μειώνουν το σωματικό λίπος βασίζονται στη επίδραση του χρωμίου επί της κυτταρικής σηματοδότησης της ινσουλίνης, καθώς η τελευταία

επηρεάζει το μεταβολισμό τόσο του λίπους, όσο και των πρωτεϊνών <sup>(66)</sup>. Για την επιβεβαίωση αυτών των ισχυρισμών έχουν διεξαχθεί τουλάχιστον 12 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, στις οποίες εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής χορήγησης πικολινικού χρωμίου (172-1.000 µg ημερησίως) με ή χωρίς πρόγραμμα άσκησης στην άλιπο μάζα και το σωματικό λίπος <sup>(64)</sup>. Στις καλύτερα σχεδιασμένες εξ αυτών (μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν οι πιο αξιόπιστες μέθοδοι μέτρησης του σωματικού λίπους και της άλιπου μάζας όπως είναι απορροφησιμετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DEXA) και η υδροπυκνομετρία (HD = Hydrodensitometry)), η συμπληρωματική χορήγηση πικολινικού χρωμίου δεν είχε κάποιο όφελος ως προς την μείωση του σωματικού λίπους και την αύξηση της άλιπου μάζας <sup>(4,65)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Χρωμίου

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η μεγαλύτερη ανησυχία από την μακροχρόνια χρήση συμπληρωμάτων χρωμίου, προέκυψε από μια σειρά μελετών σε κυτταρικές καλλιέργειες στις οποίες περιγράφεται ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων χρωμίου (σε μορφή πικολινικού χρωμίου) μπορεί να προκαλέσει οξειδωτική βλάβη στο κυτταρικό DNA <sup>(69-71)</sup>.

Αν και τα ευρήματα αυτά αποδόθηκαν στον πικολινικό συνδέτη και όχι στο χρώμιο, δεν έχουν επιβεβαιωθεί *in vivo* <sup>(3,11)</sup>. Σε μια πρόσφατη μελέτη μάλιστα στην οποία χορηγήθηκαν 400 µg πικολινικού χρωμίου ημερησίως σε 10 γυναίκες, δεν ανευρέθησαν στοιχεία που να υποδηλώνουν οξειδωτική βλάβη στο DNA, κατόπιν χρήσης αντισωμάτων έναντι οξειδωμένης βάσης DNA <sup>(80)</sup>.

Υπάρχουν επίσης ορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές μεμονωμένων περιστατικών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως οξεία νεφρική ανεπάρκεια <sup>(72-74)</sup> και ηπατοτοξικότητα <sup>(73)</sup>, χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί ότι ευθύνεται το χρώμιο για την εμφάνισή τους. Στην βιβλιογραφία έχει περιγραφεί και μια περίπτωση θανάτου από πόση διαλύματος βαφής δερμάτων που περιείχε 48 gr βάσης θειικού χρωμίου (Cr(OH)SO<sub>4</sub>), η οποία ισοδυναμεί με περίπου 15 gr χρωμίου. Η ασθενής εμφάνισε οξεία παγκρεατίτιδα και νέκρωση του εντερικού βλεννογόνου, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και καρδιογενές σοκ.

Επί του παρόντος η λήψη τρισθενούς χρωμίου θεωρείται εξαιρετικά ασφαλής σε ημερήσια δόση έως 1.000 µg και για περίοδο χρήσης έως και 64 μήνες <sup>(11,65)</sup>. Η χαμηλή τοξικότητα οφείλεται στο γεγονός ότι μόνο ένα μικρό ποσοστό του από του στόματος λαμβανόμενου χρωμίου απορροφάται και από αυτό το μεγαλύτερο μέρος απεκκρίνεται τάχιιστα στα ούρα.

### Αντενδείξεις

Καμία γνωστή

### Προφυλάξεις

Να χορηγείται με προσοχή σε πάσχοντες από ΣΔ ΙΙ, καθώς αυξάνεται θεωρητικά ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας. Σε πάσχοντες από νεφρική ανεπάρκεια απαιτείται τροποποίηση της χορηγούμενης δόσης.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Το χρώμιο χορηγείται τόσο στην κύηση, όσο και στην γαλουχία. Θεωρείται φρόνιμο η ημερήσια δόση να μην ξεπερνάει τα 200 µg.

### Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

Τα περιορισμένα δεδομένα από μελέτες σχετικά με την υποξεία και χρόνια τοξικότητα διαλυτών αλάτων χρωμίου και τα διαθέσιμα δεδομένα από μελέτες στον άνθρωπο δεν επαρκούν για τον καθορισμό της σχέσης δόσης-απόκρισης (dose response relationship), του LOAEL και του NOAEL. Ως εκ τούτου τόσο η EFSA <sup>(11)</sup> όσο και το FNB <sup>(3)</sup> δεν κατάφεραν να καθορίσουν ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης για τα διαλυτά άλατα τρισθενούς χρωμίου.

Η ομάδα εμπειρογνομόνων του Ηνωμένου Βασιλείου για τις Βιταμίνες και τα Μέταλλα (UK Expert Group on Vitamins and Minerals - EGVM) κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα δεν μπορεί να καθοριστεί ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης για το χρώμιο. Ωστόσο, κατά τη γνώμη του EGVM, η συνολική ημερήσια πρόσληψη περίπου 0,15 mg αλάτων τρισθενούς χρωμίου ανά kg σωματικού βάρους (10,5 mg σε ενήλικα βάρους 70 kg) αναμένεται να μην προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτή η τιμή βασίζεται (χρησιμοποιώντας ένα 100πλάσιο περιθώριο ασφάλειας) στη μελέτη των Anderson et al <sup>(75)</sup>, στην οποία η χορήγηση 15 mg τρισθενούς χρωμίου / kg ΣΒ / ημέρα δεν προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες στον αρουραίο. Σύμφωνα με την EGVM η συγκεκριμένη δόση ισχύει μόνο για το τρισθενές χρώμιο και όχι για το πικολινικό χρώμιο, λόγω των δεδομένων από *in vitro* μελέτες που εμπλέκουν τις υψηλές δόσεις πικολινικού χρωμίου με πρόκληση βλάβης στο DNA (EGVM, 2002b) <sup>(76)</sup>.

### Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις του χρωμίου με φαρμακευτικές ου-

σίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον **πίνακα 24.3**.

### Χρώμιο και Σίδηρος

Η μεταφορά του χρωμίου στη συστηματική κυκλοφορία γίνεται με την τρανσφερίνη, εγείροντας το ερώτημα, κατά πόσο η συμπληρωματική χορήγηση χρωμίου θα μπορούσε να προκαλέσει διαταραχές στον μετα-

βολισμό του σιδήρου. Οι μελέτες που προσέγγισαν το ερώτημα αυτό πάντως δεν κατέδειξαν μεταβολές στον μεταβολισμό του σιδήρου<sup>(32,33)</sup>. Αντιστρόφως, μια ενδιαφέρουσα υπόθεση μάλιστα είναι ότι σε ασθενείς με αιμοχρωμάτωση, η διαταραχή της μεταφοράς του χρωμίου στη συστηματική κυκλοφορία, μπορεί να εμπλέκεται παθοφυσιολογικά στην παθογένεση του ΣΔ που εμφανίζουν οι ασθενείς αυτοί (λόγω μείωσης της δράσης της ινσουλίνης σε κυτταρικό επίπεδο)<sup>(3)</sup>.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΧΡΩΜΙΟΥ	
Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις*	
<b>Αντιόξινα</b>	Μείωση της απορρόφησης του τρισθενούς χρωμίου, λόγω μείωσης της γαστρικής οξύτητας.
<b>H2 Αναστολείς</b>	
<b>Αναστολείς αντλίας πρωτονίων</b>	
<b>Ασπρίνη</b>	Αύξηση της απορρόφησης του τρισθενούς χρωμίου.
<b>Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη</b>	
<b>Κορτικοστεροειδή</b>	Η συγχορήγηση πικολινικού χρωμίου αυξάνει θεωρητικά τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας.
<b>Ινσουλίνη</b>	
<b>Από του στόματος αντιδιαβητικά</b>	
*Σχεδόν το σύνολο των πληροφοριών που αφορούν στις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, προκύπτουν από δεδομένα από μελέτες σε επίμυες <sup>(3,77-79)</sup> .	
Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα	
<b>Ασκορβικό Οξύ</b>	Αύξηση της απορρόφησης του τρισθενούς χρωμίου.
<b>Φυτικό οξύ</b>	Μείωση της απορρόφησης του τρισθενούς χρωμίου.

Πίνακας 24.3: Αλληλεπιδράσεις Χρωμίου.

### Βιβλιογραφία

- Vaidyanathan VG, Asthana Y, Nair BU. Importance of ligand structure in DNA/protein binding, mutagenicity, excision repair and nutritional aspects of chromium(III) complexes. *Dalton Trans.* 2013;42(7):2337-2346.
- US Environmental Protection Agency. Chromium compounds; 2000. <http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/chromium.html>.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Chromium. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001:197-223.
- Lukaski HC. Chromium as a supplement. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:279-302.
- Stoecker B. Chromium. In: Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins R, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006:332-337.
- Offenbacher EG, 1994. Promotion of chromium absorption by ascorbic acid. *TraceElements and Electrolytes*, 11, 178-181.
- Chen NS, Tsai A and Dyer IA, 1973. Effect of chelating agents on chromium absorption in rats. *Journal of Nutrition*, 103, 1182-1186.
- Hopkins LL, Jr. and Schwarz K, 1964. Chromium (3) binding to serum proteins, specifically siderophilin. *BiochimicaetBiophysica Acta*, 90, 484-491.
- Sayato Y, Nakamuro K, Matsui S and Ando M, 1980. Metabolic-fate of chromium compounds. 1. Comparative behavior of chromium in rat administered with (Na2cro4)-Cr-51 and (Crcl3)-Cr-51. *Journal of Pharmacobio-Dynamics*, 3, 17-23.
- Lim TH, Sargent T, 3rd and Kusubov N, 1983. Kinetics of trace element chromium(III) in the human body. *American Journal of Physiology*, 244, R445-454.
- EFSA. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, February 2006
- Schroeder HA, 1968. The role of chro-

- mium in mammalian nutrition. *American Journal of Clinical Nutrition*, 21, 230-244.
13. Sumino K, Hayakawa K, Shibata T and Kitamura S, 1975. Heavy-metals in normal Japanese tissues - amounts of 15 heavy-metals in 30 subjects. *Archives of Environmental Health*, 30, 487-494.
  14. Donaldson RM, Jr. and Barreras RF, 1966. Intestinal absorption of trace quantities of chromium. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 68, 484-493.
  15. Offenbacher EG, Spencer H, Dowling HJ and Pi-Sunyer FX, 1986. Metabolic chromium balances in men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 44, 77-82.
  16. Ishihara N and Matsushiro T, 1986. Biliary and urinary excretion of metals in humans. *Archives of Environmental Health*, 41, 324-330.
  17. Hua Y, Clark S, Ren J, Sreejayan N. Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. *J Nutr Biochem*. 2012;23(4):313-319.
  18. Vincent JB. Elucidating a biological role for chromium at a molecular level. *Acc Chem Res*. 2000;33(7):503-510.
  19. Vincent JB. Chromium: Is It essential, pharmacologically relevant, or toxic? In: Sigel A, Sigel H, Sigel R, eds. *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases*: Springer Science+Business Media Dordrecht; 2013:171-198.
  20. Chen G, Liu P, Pattar GR, et al. Chromium activates glucose transporter 4 trafficking and enhances insulin-stimulated glucose transport in 3T3-L1 adipocytes via a cholesterol-dependent mechanism. *Mol Endocrinol*. 2006;20(4):857-870.
  21. Pattar GR, Tackett L, Liu P, Elmendorf JS. Chromium picolinate positively influences the glucose transporter system via affecting cholesterol homeostasis in adipocytes cultured under hyperglycemic diabetic conditions. *Mutat Res*. 2006;610(1-2):93-100.
  22. Wang H, Kruszewski A, Brautigan DL. Cellular chromium enhances activation of insulin receptor kinase. *Biochemistry*. 2005;44(22):8167-8175.
  23. Wang ZQ, Yu Y, Zhang XH, Komorowski J. Chromium-Insulin Reduces Insulin Clearance and Enhances Insulin Signaling by Suppressing Hepatic Insulin-Degrading Enzyme and Proteasome Protein Expression in KKAY Mice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:99.
  24. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for chromium<sup>1</sup> EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA Journal* 2014;12(10):3845.
  25. Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM. Dietary chromium intake: freely chosen diets, institutional diets and individual foods. *Biol Trace Elem Res* 1992;32:117-21.
  26. Kozlovsky AS, Moser PB, Reiser S, Anderson RA. Effects of diets high in simple sugars on urinary chromium losses. *Metabolism* 1986;35:515-8.
  27. Hendler S, Rorvik D, eds. *PDR (Physicians' Desk Reference) for Nutritional Supplements*. 2nd edition ed. Montvale: Thomson Reuters; 2008.
  28. ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) αριθ. 432/2012 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ της 16ης Μαΐου 2012 σχετικά με τη θέσπιση καταλόγου επιτρεπόμενων ισχυρισμών υγείας που διατυπώνονται για τα τρόφιμα, εξαιρουμένων όσων αφορούν τη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης ασθένειας και την ανάπτυξη και υγεία των παιδιών.
  29. Anderson RA, Bryden NA and Polansky MM, 1985. Serum chromium of human subjects: effects of chromium supplementation and glucose. *American Journal of Clinical Nutrition*, 41, 571-577.
  30. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Bhatena SJ and Canary JJ, 1987. Effects of supplemental chromium on patients with symptoms of reactive hypoglycemia. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 36, 351-355.
  31. Offenbacher EG, Rinko CJ and Pi-Sunyer FX, 1985. The effects of inorganic chromium and brewer's yeast on glucose tolerance, plasma lipids, and plasma chromium in elderly subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 42, 454-461.
  32. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Siders WA and Milne DB, 1996. Chromium supplementation and resistance training: Effects on body composition, strength, and trace element status of men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 63, 954-965.
  33. Lukaski HC, Siders WA and Penland JG, 2007. Chromium picolinate supplementation in women: effects on body weight, composition, and iron status. *Nutrition*, 23, 187-195.
  34. Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, Greenberg GR and Bruce-Robertson A, 1977. Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. *American Journal of Clinical Nutrition*, 30, 531-538.
  35. Brown RO, Forloines-Lynn S, Cross RE and Heizer WD, 1986. Chromium deficiency after long-term total parenteral nutrition. *Digestive Diseases and Sciences*, 31, 661-664.
  36. Freund H, Atamian S and Fischer JE, 1979. Chromium deficiency during total parenteral nutrition. *Journal of the American Medical Association*, 241, 496-498.
  37. Kien CL, Veillon C, Patterson KY and Farrell PM, 1986. Mild peripheral neuropathy but biochemical chromium sufficiency during 16 months of "chromium-free" total parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 10, 662-664.
  38. Verhage AH, Cheong WK and Jeejeebhoy KN, 1996. Neurologic symptoms due to possible chromium deficiency in long-term parenteral nutrition that closely mimic metronidazole-induced syndromes. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 20, 123-127.
  39. Tsuda K, Yokoyama Y, Morita M, Nakazawa Y and Onishi S, 1998. Selenium and chromium deficiency during long-term home total parenteral nutrition in chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction. *Nutrition*, 14, 291-295.
  40. IPCS, 2002. *Environmental Health Criteria 228. Principles and methods for the assessment of risk from essential trace elements*. International Programme on Chemical Safety.
  41. Morris BW, MacNeil S, Hardisty CA, Heller S, Burgin C, Gray TA. Chromium homeostasis in patients with type II (NIDDM) diabetes. *J Trace Elem Med Biol*. 1999;13(1-2):57-61.
  42. Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, et al. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*. 1997;46(11):1786-1791.
  43. Bailey CH. Improved meta-analytic methods show no effect of chromium supplements on fasting glucose. *Biol Trace Elem Res*. 2014;157(1):1-8.
  44. Abdollahi M, Farshchi A, Nikfar S, Seyedifar M. Effect of chromium on glucose and lipid profiles in patients with type 2 diabetes; a meta-analysis review of randomized trials. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(1):99-114.
  45. J. B. Vincent, *The Bioinorganic Chemistry of Chromium*, John Wiley and Sons, Chichester UK, 2013.
  46. Ghosh D, Bhattacharya B, Mukherjee B, Manna B, Sinha M, Chowdhury J, Showdhury S: Role of chromium supplementation in Indians with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Biochem* 13:690-697, 2002.
  47. Roebuck JR Jr, Hla KM, Chambless LE, Fletcher RH: Effects of chromium supplementation on serum high-density lipoprotein cholesterol levels in men taking beta-blockers: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1991 Dec 15;115(12):917-24.
  48. Uusitupa MI, Mykkanen L, Siitonen O, Laakso M, Sarlund H, Kolehmainen P, Rissanen T, Kumpulainen J, Pyorala K: Chromium supplementation in impaired glucose tolerance of elderly: ef-

- fects on blood glucose, plasma insulin, C-peptide and lipid levels. *Br J Nutr* 68:209–216, 1992.
49. Wilson BE, Gandy A: Effects of chromium supplementation on fasting insulin levels and lipid parameters in healthy, nonobese young subjects. *Diabetes Res ClinPrac* 28:179–184, 1995.
  50. Rabinowitz MB, Gonick HC, Levin SR, Davidson MB: Effects of chromium and yeast supplements on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic men. *Diabetes Care* 6:319–327, 1983.
  51. Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N, Chi J, Feng J: Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 46:1786–1791, 1997.
  52. Uusitupa MI, Kumpulainen JT, Voutilainen E, Hersio K, Sarlund H, Pyoralak P, Koivisto PE, Lehto JT: Effect of inorganic chromium supplementation on glucose tolerance, insulin response, and serum lipids in noninsulin-dependent diabetics. *Am J Clin Nutr* 38:404–410, 1983.
  53. Amato P, Morales AJ, Yen SS: Effects of chromium picolinate supplementation on insulin sensitivity, serum lipids, and body composition in healthy, nonobese, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55:M260–M263, 2000.
  54. Cefalu WT, Bell-Farrow AD, Stegner J, Wang ZQ, King T, Morgan T, Terry JG: Effect of chromium picolinate on insulin sensitivity in vivo. *J Trace Elem Exp Med* 12:71–83, 1999.
  55. Bahijri SM, Mira SA, Mufti AM, Ajabnoor MA: The effects of inorganic chromium and brewer's yeast supplementation on glucose tolerance, serum lipids and drug dosage in individuals with type 2 diabetes. *Saudi Med J* 21:831–837, 2000.
  56. Chen SH, Sun YP, Chen XS: Effect of jiangtang kang on blood glucose, sensitivity of insulin and blood viscosity in noninsulin dependent diabetes mellitus [in Chinese]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 17:666–668, 1997.
  57. Ravina A, Slezak L, Rubal A, Mirsky N: Clinical use of the trace element chromium (III) in the treatment of diabetes mellitus. *J Trace Elem Exp Med* 8: 183–190, 1995.
  58. Abraham AS, Brooks BA, Eylath U: The effects of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with and without non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism* 41:768–771, 1992.
  59. Lee NA, Reasner CA: Beneficial effect of chromium supplementation on serum triglyceride levels in NIDDM. *Diabetes Care* 17:1449–1452, 1994.
  60. Volpe SL, Huang HW, Larpadisornk-Lesser II: Effect of chromium supplementation and exercise on body composition, resting metabolic rate and selected biochemical parameters in moderately obese women following an exercise program. *J Am Coll Nutr* 20:293–306, 2001.
  61. Evans GW: The effect of chromium picolinate on insulin controlled parameters in humans. *Int J Biosoc Med Res* 11:163–180, 1989.
  62. Riales R, Albrink MJ: Effect of chromium chloride supplementation on glucose tolerance and serum lipids including high density lipoprotein of adult men. *Am J Clin Nutr* 34:2670–2678, 1981.
  63. Press RI, Geller J, Evans GW: The effect of chromium picolinate on serum cholesterol and apolipoprotein fractions in human subjects. *West J Med* 152:41–45, 1990.
  64. Preuss HG, Wallerstedt D, Talpur N: Effects of niacin-bound chromium and grape seed proanthocyanidin extract on the lipid profile of hypercholesterolemic subjects: a pilot study. *J Med* 31:227–246, 2000.
  65. Cefalu and Hu Role of Chromium in Human Health and in Diabetes. *Diabetes Care*, VOL. 27, Number 11, November 2004
  66. Saltiel AR, Kahn CR: Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414(6865):799–806
  67. Vincent JB: The potential value and toxicity of chromium picolinate as a nutritional supplement, weight loss agent and muscle development agent. *Sports Med*. 2003;33(3):213–230.
  68. Kobla HV, Volpe SL: Chromium, exercise, and body composition. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2000;40(4):291–308.
  69. Blasiak J, Kowalik J: A comparison of the in vitro genotoxicity of tri- and hexavalent chromium. *Mutat Res*. 2000;469(1):135–145.
  70. Speetjens JK, Collins RA, Vincent JB, Woski SA: The nutritional supplement chromium(III) tris(picolinate) cleaves DNA. *Chem Res Toxicol*. 1999;12(6):483–487.
  71. Stearns DM, Wise JP, Sr., Patierno SR, Wetterhahn KE: Chromium(III) picolinate produces chromosome damage in Chinese hamster ovary cells. *FASEB J*. 1995;9(15):1643–1648.
  72. Wasser WG, Feldman NS, D'Agati VD: Chronic renal failure after ingestion of over-the-counter chromium picolinate. *Ann Intern Med*. 1997;126(5):41.
  73. Cerulli J, Grabe DW, Gauthier I, Malone M, µgoldrick MD: Chromium picolinate toxicity. *Ann Pharmacother*. 1998;32(4):428–431.
  74. Wani S, Weskamp C, Marple J, Spry L: Acute tubular necrosis associated with chromium picolinate-containing dietary supplement. *Ann Pharmacother*. 2006;40(3):563–566.
  75. Anderson RA, Noella A, Bryden NA, Polansky MM (1997a). Lack of toxicity of chromium chloride and chromium picolinate in rats. *J Am Coll Nutr* 16: 273–279.
  76. EGVM (Expert Group on Vitamins and Minerals) (2002b). Draft report on "Safe upper levels for vitamins and minerals", pp 169–177. August 2002. London. <http://www.foodstandards.gov.uk/science/ouradvisors/vitandmin/evmreport>
  77. Davis ML, Seaborn CD, Stoecker BJ: Effects of over-the-counter drugs on 51chromium retention and urinary excretion in rats. *Nutr Res* 1995;15:201–10.
  78. Kamath SM, Stoecker BJ, Davis-Whitenack ML, Smith MM, Adeleye BO, Sangiah S: Absorption, retention and urinary excretion of chromium-51 in rats pretreated with indomethacin and dosed with dimethyl prostaglandin E2, misoprostol or prostacyclin. *J Nutr* 1997;127:478–82.
  79. Chromium. In: *Natural Medicines Comprehensive Database*, 2005.
  80. Kato I, Vogelmann JH, Dilman V, et al: Effect of supplementation with chromium picolinate on antibody titers to 5-hydroxymethyl uracil. *Eur J Epidemiol*. 1998;14(6):621–626.
  81. Campbell WW, Beard JL, Joseph LJ, Davey SL, Evans WJ: Chromium picolinate supplementation and resistive training by older men: effects on iron-status and hematologic indexes. *Am J Clin Nutr*. 1997;66(4):944–949.



## 25. Μαγγάνιο

### Εισαγωγή

Το μαγγάνιο (Mn) είναι απαραίτητο ιχνοστοιχείο για τον άνθρωπο καθώς αποτελώντας συστατικό μεταλλοενζύμων όπως της δισμουτάσης του υπεροξειδίου, της καρβοξυλάσης του πυροσταφυλικού και της αργινάσης και εμπλέκεται στον μεταβολισμό των λιπιδίων, των αμινοξέων και των υδατανθράκων, στην εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών, στην αναπαραγωγή και στην ρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης <sup>(1-3)</sup>. Επιπροσθέτως, η δραστηκότητα των ξυλοσουλοτρασφερασών και των γλυκοσουλτρασφερασών που συμμετέχουν στην σύνθεση των πρωτεογλυκανών (π.χ. στην οστική σύνθεση) εξαρτάται από το status μαγγανίου του οργανισμού <sup>(4)</sup>.

Η ονομασία του μαγγανίου προέρχεται από τον αναγραμματισμό του μαγνησίου (μα(νγ=γγ)άνιο - μα(γν)ήσιο), καθώς αφενός μεν και τα δύο μέταλλα ανακαλύφθηκαν στην Αρχαία Μαγνησία, αφετέρου έχουν τόσες ομοιότητες ώστε αρχικά θεωρήθηκαν ως το αυτό στοιχείο.

Το μαγγάνιο παρουσιάζει πολλές ιδιαιτερότητες λόγω της πολύμορφης συμπεριφοράς του, κάτι που οδήγησε πολλά χρόνια αργότερα και αφού αναγνωρίστηκε ο ρόλος του μαγγανίου στα βιολογικά συστήματα, τον καθηγητή Cotzias <sup>(5)</sup> να διατυπώσει την ακόλουθη πρόταση για την προέλευση της ονομασίας του μαγγανίου: «η μαγγανεία αποτελεί μια ελληνική λέξη που χρησιμοποιείται αντί της λέξεως μαγεία. Εάν λοιπόν δεχτούμε ότι αυτή είναι η ρίζα από την οποία προέρχεται η ονομασία του μαγγανίου, τότε η εκδοχή αυτή εκφράζει κάποια πραγματικότητα όσον αφορά στη βιολογία του μαγγανίου, η οποία είναι πλούσια σε φαινόμενα αλλά στερείται επαρκών καθοδηγητικών αρχών». Η προσέγγιση αυτή της ετυμολογίας του μαγγανίου παραμένει έως και σήμερα επίκαιρη καθώς ακόμη διερευνάται ο διπλός ρόλος του μαγγανίου (ανεπάρκεια μαγγανίου/τοξικότητα μαγγανίου) στα βιολογικά συστήματα.

Στην φύση το μαγγάνιο ανευρίσκεται σε οξειδωτική κατάσταση από -3 έως +7. Στα βιολογικά συστήματα η συντριπτική πλειοψηφία του μαγγανίου ανευρίσκεται ως δισθενές (Mn<sup>+2</sup>) και ως τρισθενές (Mn<sup>+3</sup>) μαγγάνιο <sup>(6,7)</sup>. Το δισθενές μαγγάνιο δρα ως οξύ κατά Lewis, (όπως και τα δισθενή ιόντα μαγνησίου, ασβεστίου και ψευδαργύρου), ενώ το τρισθενές μαγγάνιο δρα καταλυτικά (όπως π.χ. ο σίδηρος, ο χαλκός και το κοβάλτιο).

Στο σώμα ενός ενήλικα περιέχονται 10 έως 20 mg μαγγανίου, (ποσότητα μικρότερη κατά 230 φορές από αυτή του σιδήρου), εκ των οποίων το μεγαλύτερο ποσοστό ανευρίσκεται στο ήπαρ, στον σκελετό, στους νεφρούς και στην καρδιά.

## Μεταβολισμός Μαγγανίου

### Απορρόφηση Μαγγανίου

Η απορρόφηση του μαγγανίου λαμβάνει χώρα, κατά μήκος του συνόλου του λεπτού εντέρου, κυρίως ως δισθενές μαγγάνιο. Ο μηχανισμός απορρόφησης περιλαμβάνει τόσο την ενεργητική μεταφορά (σε μικρές ποσότητες) <sup>(8)</sup>, όσο και την παθητική διάχυση (σε μεγάλες ποσότητες) <sup>(9)</sup>. Ορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η ενεργητική μεταφορά του μαγγανίου στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου γίνεται μέσω του δισθενούς μεταφορέα μεταλλικών ιόντων (Divalent Metallon Transporter, DMT1) <sup>(10-12)</sup>.

### Παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Μαγγανίου

Το ποσοστό απορρόφησης του μαγγανίου είναι συνολικά μικρότερο του 10% <sup>(13)</sup> και επηρεάζεται από έναν μεγάλο αριθμό παραγόντων:

#### *Ποσότητα του μαγγανίου της τροφής*

Επί χαμηλής διατροφικής πρόσληψης μαγγανίου αυξάνεται το ποσοστό του μαγγανίου που απορροφάται <sup>(14,15)</sup>. Ο μηχανισμός αυτός θεωρείται ότι αποτελεί μέρος ενός συστηματικού μηχανισμού ομοιοστασίας του μαγγανίου.

#### *Είδος διατροφικής πρόσληψης (τροφή ή συμπλήρωμα διατροφής)*

Το ποσοστό του μαγγανίου που απορροφάται από τροφές φυτικής προελεύσεως (μαρούλι, σπανάκι, σπάρτι, ηλιόσποροι) κυμαίνεται από 1,7% έως 5,2%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό απορρόφησης του μαγγανίου από διάλυμα χλωριούχου μαγγανίου κυμαίνεται από 7,7% έως 10,2% <sup>(16)</sup>.

#### *Υπαρξη ή όχι ανασταλτών της απορρόφησης του μαγγανίου στο γέυμα*

Η υψηλή περιεκτικότητα ασβεστίου, μαγνησίου, φωσφόρου, οξαλικού και φυτικού οξέος στο γέυμα μειώνει το ποσοστό απορρόφησης του μαγγανίου <sup>(1,2)</sup>.

#### *Φύλο*

Οι γυναίκες έχουν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό απορρόφησης μαγγανίου εν συγκρίσει με τους άνδρες <sup>(14,17)</sup>. Η διαφορά στην απορρόφηση του μαγγανίου, έχει αποδοθεί στο διαφορετικό status σιδήρου των δυο φύλων, καθώς έχει περιγραφεί αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της φερριτίνης του πλάσματος και της απορρόφησης του μαγγανίου <sup>(14,17)</sup> (δείτε: Αλληλεπιδράσεις μεταβολισμού του Μαγγανίου και του Σιδήρου).



### Ηλικία

Σε σύγκριση με τους ενήλικες, τα βρέφη και τα παιδιά χαρακτηρίζονται από υψηλότερη εντερική απορρόφηση μαγγανίου <sup>(69)</sup>.

### Status σιδήρου του οργανισμού

Το ποσοστό της εντερικής απορρόφησης μαγγανίου αυξάνεται σε άτομα με σιδηροπενική αναιμία <sup>(18-20)</sup>. Αντίστροφα, σε αύξηση των επιπέδων της φερριτίνης εμφανίζεται αναλογική ποσοστιαία μείωση της απορρόφησης του μαγγανίου <sup>(14)</sup>. Το γεγονός αυτό ενδεχομένως εξηγεί την διαφορά στην απορρόφηση του μαγγανίου που εμφανίζεται στα δύο φύλα, καθώς η μέση συγκέντρωση φερριτίνης στο πλάσμα των γυναικών είναι μικρότερη της αντίστοιχης των ανδρών (δείτε: Αλληλεπιδράσεις μεταβολισμού του Μαγγανίου και του Σιδήρου).

### Συστηματική κυκλοφορία Μαγγανίου

Κατόπιν της απορρόφησης του το μαγγάνιο μεταφέρεται σε εξωηπατικούς ιστούς, συνδεδεμένο με πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την τρανσφερίνη, την α2 μικροσφαιρίνη και την αλβουμίνη <sup>(1,25)</sup>. Η συνολική συγκέντρωση του μαγγανίου του αίματος κυμαίνεται μεταξύ 4 και 15 μg/L <sup>(26)</sup> και είναι κατά 5-10 φορές μεγαλύτερη της συγκέντρωσης του μαγγανίου του ορού <sup>(27)</sup>. Αυτό συμβαίνει καθώς το μεγαλύτερο μέρος του μαγγανίου του αίματος (περίπου 96%), ανευρίσκεται ενδοκυτταρίως στα ερυθρά αιμοσφαίρια (περίπου 66%), στα λευκά αιμοσφαίρια και στα αιμοπετάλια (περίπου 30%), ενώ μόλις το υπόλοιπο 4% ανευρίσκεται στο πλάσμα <sup>(28)</sup>.

### Ιστική κατανομή και αποθήκευση Μαγγανίου

Δεν έχει περιγραφεί όργανο αποθήκευσης του μαγγανίου. Η υψηλότερη συγκέντρωση μαγγανίου ανευρίσκεται σε ιστούς με αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις, όπως είναι ο εγκέφαλος και ο αμφιβληστροειδής χιτώνας, ακολουθούμενοι από το ήπαρ, το πάγκρεας και τους νεφρούς. Χαμηλότερες συγκεντρώσεις μαγγανίου ανευρίσκονται στον λιπώδη ιστό και τα οστά <sup>(29)</sup>.

Ο τρόπος της κυτταρικής πρόσληψης μαγγανίου εξαρτάται από την οξειδωτική κατάσταση και το είδος του κυττάρου. Το δισθενές μαγγάνιο εισέρχεται στο εσωτερικό των κυττάρων μέσω κυτταρικών μεταφορέων μετάλλων (DCT1, ZIP8 και ZIP14) <sup>(11,12,30,31)</sup>, κάτι που συνεπάγεται ότι μπορεί να υπάρξει ανταγωνισμός, ως προς την κυτταρική πρόσληψη, με άλλα μέταλλα που χρησιμοποιούν τους ίδιους υποδοχείς. Το τρισθενές μαγγάνιο μεταφέρεται στο εσωτερικό των κυττάρων μέσω της τρανσφερίνης <sup>(32,33)</sup>. Εντός των κυττάρων, το μαγγάνιο αθροίζεται κυρίως στα μιτοχόνδρια και στον πυρήνα <sup>(34)</sup>.

Το γεγονός ότι η ενδοκυττάρια δεξαμενή του μαγγανίου εντοπίζεται στα μιτοχόνδρια, εξηγεί γιατί το μαγγάνιο εντοπίζεται σε υψηλές ποσότητες σε ιστούς με αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις.

Το μαγγάνιο ανευρίσκεται στα ένζυμα και στις πρωτεΐνες στην τρισθενή μορφή του, κάτι που υποδηλώνει ότι, μετά την απορρόφηση του ως δισθενές μετατρέπεται σταδιακά σε τρισθενές <sup>(29)</sup>. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτή την μετατροπή δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί.

### Απέκκριση Μαγγανίου

Η κύρια οδός απέκκρισης του μαγγανίου από τον οργανισμό είναι μέσω της χολής και των κοπράνων (>99%), ενώ ένα μικρότερο ποσοστό (<1%) αποβάλλεται στα ούρα <sup>(29)</sup>. Το μαγγάνιο των κοπράνων συνίσταται από το μαγγάνιο που αποβάλλεται μέσω της χολής και το μαγγάνιο που δεν απορροφάται από τον εντερικό βλεννογόνο. Ένα μικρό ποσοστό του μαγγανίου που αποβάλλεται μέσω της χολής επαναπορροφάται και εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία.

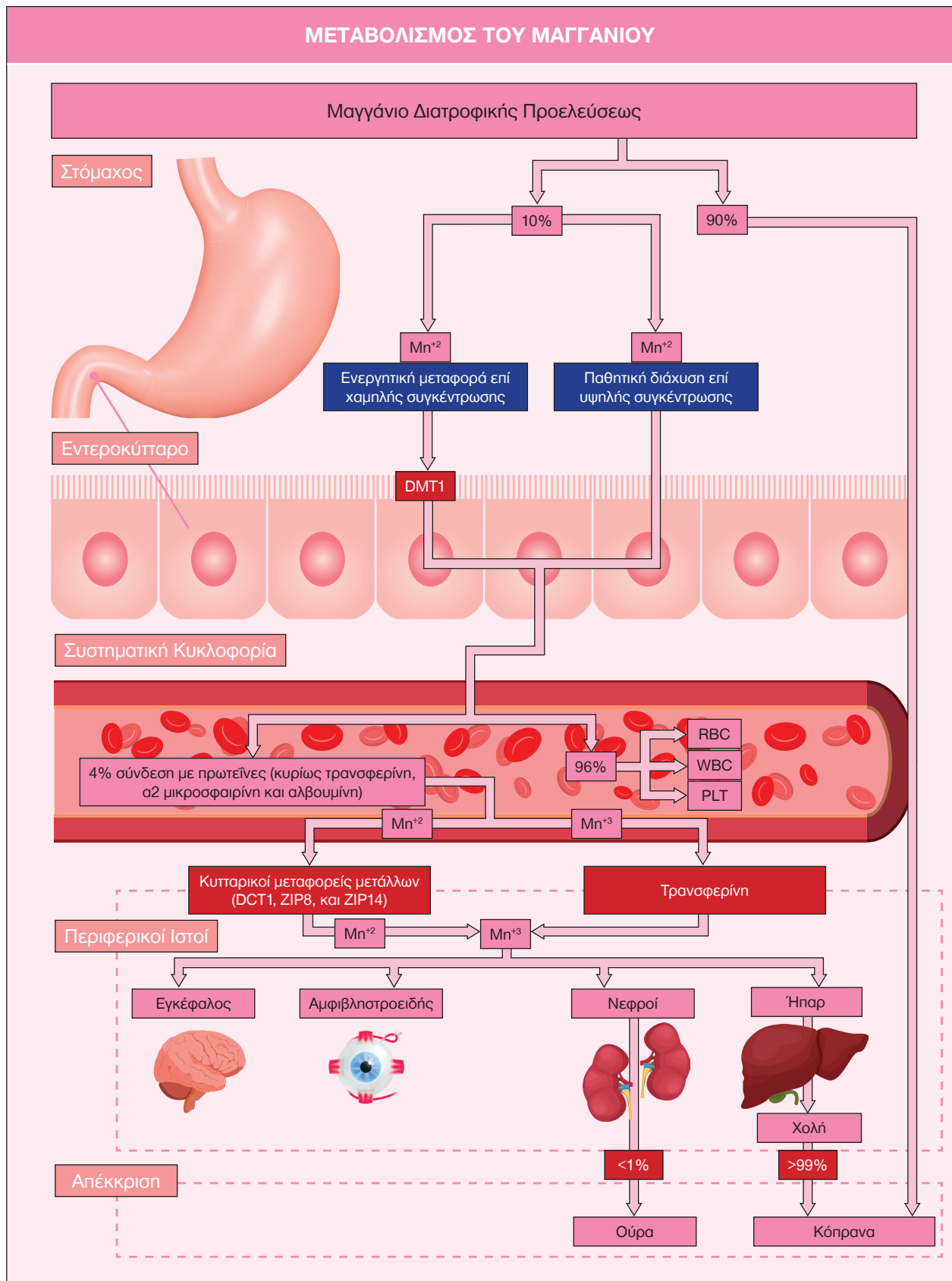
Ο χρόνος ημίσειας ζωής του μαγγανίου κυμαίνεται μεταξύ 13 και 37 ημερών <sup>(29)</sup>. Το μεγάλο αυτό εύρος αντανακλά στον διαφορετικό χρόνο ημίσειας ζωής μεταξύ ατόμων με διαφορετική διατροφική πρόσληψη <sup>(15)</sup> και μεταξύ των 2 φύλων <sup>(14,17)</sup>. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει την ύπαρξη ενός ομοιοστατικού μηχανισμού που καθορίζει τον συστηματικό μεταβολισμό του μαγγανίου και ο οποίος επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως είναι η διατροφική πρόσληψη και το status σιδήρου του οργανισμού.

Ο μεταβολισμός του μαγγανίου απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 25.1**.

### Αλληλεπιδράσεις μεταβολισμού του Μαγγανίου και του Σιδήρου

Υπάρχει πληθώρα δεδομένων που καταδεικνύουν ότι ο σίδηρος και το μαγγάνιο μοιράζονται κοινά μονοπάτια στον μεταβολισμό τους, όπως είναι η ενεργητική απορρόφηση από τα εντεροκύτταρα, μέσω του δισθενούς μεταφορέα μεταλλικών ιόντων (Divalent Metal Ion Transporter, DMT1) και η μεταφορά τους στο πλάσμα μέσω της Tf/TfR <sup>(21)</sup>.

Οι Rossander-Hulten και συν. <sup>(22)</sup> διαπίστωσαν σημαντική μείωση στην απορρόφηση του σιδήρου κατά την προσθήκη μαγγανίου τόσο σε γεύμα, όσο και σε διάλυμα πλούσιο σε σίδηρο. Οι Davis και συν. παρατήρησαν ότι η υψηλή διατροφική πρόσληψη μη αιμικού σιδήρου (αλλά όχι αιμικού), συσχετίστηκε με χαμηλότερη συγκέντρωση μαγγανίου ορού και υψηλότερη συγκέντρωση μαγ-



Εικόνα 25.1: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού του Μαγγανίου.

γανίου ούρων <sup>(23)</sup>. Επιπροσθέτως η κορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου (60 mg ημερησίως, ως φουμαρικός σίδηρος, για τέσσερις μήνες), τείνει να μειώσει την συγκέντρωση μαγγανίου ορού και τη δραστηριότητα της υπεροξειδικής δισμουτάσης του μαγγανίου (MnSOD) των λευκών αιμοσφαιρίων <sup>(24)</sup>.

Αντιθέτως το ποσοστό της εντερικής απορρόφησης μαγγανίου αυξάνεται σε άτομα με σιδηροπενική αναιμία <sup>(18-20)</sup>. Το ποσοστό μειώνεται αναλογικά σε ποσοστιαία αύξηση των επιπέδων της φερριτίνης του πλάσματος <sup>(14)</sup>, κάτι που ενδεχομένως εξηγεί την διαφορά στην απορρόφηση του μαγγανίου που εμφανίζεται στα δυο φύλα, καθώς η μέση συγκέντρωση φερριτίνης στο πλάσμα των γυναικών είναι μικρότερη της αντίστοιχης των ανδρών.

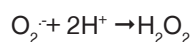
## Βιολογικός ρόλος Μαγγανίου

Το μαγγάνιο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε μια πληθώρα φυσιολογικών διεργασιών, καθώς αποτελεί δομικό συστατικό πρωτεϊνών (μεταλλοπρωτεΐνες) και ενεργοποιή μιας μεγάλης ποικιλίας ενζύμων <sup>(4)</sup>.

### Αντιοξειδωτική δράση

Το μαγγάνιο αποτελεί βασικό δομικό συστατικό της δισμουτάσης του μαγγανίου (MnSOD), ενός ενζύμου που υπάγεται στις δισμουτάσες του υπεροξειδίου. Οι δισμουτάσες του υπεροξειδίου που έχουν δεσμευμένο μαγγάνιο (MnSODs), απαντούν ευρύτατα σε βακτήρια, φυτά και ζώα. Στα ζωικά κύτταρα βρίσκονται σχεδόν αποκλειστικά στα μιτοχόνδρια. Αυτή η παρατήρηση συμφωνεί με την ενδοσυμβιωτική θεωρία της εμφάνισης των μιτοχονδρίων, η οποία υποστηρίζει ότι τα εν λόγω οργανίδια προήλθαν μετά από μακροχρόνια συμβίωση μεταξύ πρωτόγονων ευκαρυωτικών και προκαρυωτικών οργανισμών, οι οποίοι περιείχαν CuZn-SOD (δισμουτάσες χαλκού/ψευδαργύρου) και Mn-SOD, αντίστοιχα.

Ο φυσιολογικός ρόλος των SODs είναι η απομάκρυνση των ιόντων  $O_2^-$  που παράγονται ως αποτέλεσμα του φυσιολογικού μεταβολισμού και η προστασία των ιστών από την τοξικότητα που προκαλούν, καθώς καταλύουν την αντίδραση <sup>(35)</sup>:



### Ρύθμιση μεταβολικών αντιδράσεων

Το μαγγάνιο αποτελεί ενεργοποιή ενός μεγάλου αριθμού ενζύμων που συμμετέχουν στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών <sup>(1)</sup>. Τέτοια ένζυμα περιλαμβάνουν την πυροσταφυλική καρβοξυλάση και την φωσφοενυλοπυρουβική καρβοξυκινάση, που συμμετέχουν στην νεογλυκογένεση, την αργινάση

που συμμετέχει στον κύκλο της ουρίας <sup>(35)</sup> και την συνθεσία της γλουταμίνης που μετατρέπεται στον εγκέφαλο το γλουταμικό σε γλουταμίνη <sup>(36,37)</sup>.

### Σύνθεση πρωτεογλυκανών

Το μαγγάνιο αποτελεί συμπαράγοντα των ξυλοσουλτο-τρανσφερασών και των γλυκοσουλτο-τρανσφερασών, τα οποία αποτελούν ένζυμα που συμμετέχουν στην σύνθεση των πρωτεογλυκανών <sup>(38)</sup>. Οι πρωτεογλυκάνες αποτελούν βασικά δομικά στοιχεία του συνδετικού ιστού, καθώς συμμετέχουν στη δομή και αναδιοργάνωση της θεμέλιας ουσίας. Ο βιολογικός ρόλος της θεμέλιας ουσίας είναι να προσφέρει αντοχή στη συμπίεση και η πλήρωση του χώρου ανάμεσα στα κύτταρα. Σε αρκετά ζωικά είδη η ανεπάρκεια μαγγανίου οδηγεί σε σκελετικές ανωμαλίες, απόρροια της διαταραχής της φυσιολογικής οστικής σύνθεσης.

### Φυσιολογική επούλωση

Η επούλωση αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία με συμμετοχή πολλαπλών φυσιολογικών βιολογικών μηχανισμών. Στη βάση της όλης διαδικασίας κεντρικό ρόλο διαδραματίζει η παραγωγή κολλαγόνου. Το μαγγάνιο απαιτείται για την ενεργοποίηση της προλιδάσης, ενός ενζύμου που συμμετέχει στην παροχή της προλίνης στους ινοβλάστες για την σύνθεση κολλαγόνου <sup>(39)</sup>. Επιπροσθέτως μέσω των γλυκοσουλτο-τρανσφερασών, συμβάλλει στην σύνθεση των πρωτεογλυκανών, οι οποίες συμμετέχουν επίσης στην διαδικασία της επούλωσης <sup>(40)</sup>.

## Μαγγάνιο και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Μαγγανίου

Τόσο στην Ευρώπη (EFSA) <sup>(13)</sup>, όσο και στις ΗΠΑ (FNB) <sup>(1)</sup> έχουν καθοριστεί επίπεδα επαρκούς πρόσληψης μαγγανίου λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων για τον καθορισμό AR (μέσης απαίτησης) (**πίνακας 25.1** και **πίνακας 25.2**, αντίστοιχα). Ο καθορισμός των επιπέδων επαρκούς πρόσληψης στηρίχθηκε σε δεδομένα που αφορούσαν τη μέση διατροφική πρόσληψη μαγγανίου από μικτές δίαιτες .

### Διατροφικές πηγές Μαγγανίου

Το μαγγάνιο ανευρίσκεται σε μια μεγάλη ποικιλία τροφών, όπως είναι τα δημητριακά ολικής αλέσεως, τα μύδια, τα στρείδια, οι ξηροί καρποί, η σόγια, τα όσπρια, το ρύζι, τα φυλλώδη λαχανικά, ο καφές, το τσάι και σε πολλά μπαχαρικά, όπως το μαύρο πιπέρι <sup>(4,41-44)</sup>. Οι κύριες πηγές μαγγανίου στη διατροφή των ενηλίκων στις ΗΠΑ είναι τα προϊόντα σιτηρών, το τσάι και τα λαχανικά <sup>(1)</sup>. Ως

ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΜΑΓΓΑΝΙΟΥ							
Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	>19 έτη
Άνδρες	0,003 mg	0,6 mg	1,2 mg	1,5 mg	1,9 mg	2,2 mg	2,3 mg
Γυναίκες	0,003 mg	0,6 mg	1,2 mg	1,5 mg	1,6 mg	1,6 mg	1,8 mg
Κύηση						2 mg	2 mg
Γαλουχία						2,6 mg	2,6 mg

*Πηγή: IOM (Institute of Medicine), 2001. Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Food and Nutrition Board. National Academy Press, Washington, D.C., USA, 797 pp.*

Πίνακας 25.1: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Μαγγανίου σύμφωνα με το FNB.

ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΜΑΓΓΑΝΙΟΥ	
Ηλικία	Επαρκής Ημερήσια Πρόσληψη Μαγγανίου (Adequate Intake - AI)
7-11 μήνες	0,02–0,5 mg
1-3 έτη	0,5 mg
4-6 έτη	1 mg
7-10 έτη	1,5 mg
11-14 έτη	2 mg
15-17 έτη	3 mg
>18έτη	3 mg
Κύηση	3 mg
Γαλουχία	3 mg

*Πηγή: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for manganese EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA Journal 2013;11(11):3419*

Πίνακας 25.2: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Μαγγανίου σύμφωνα με την EFSA.

εκ τούτου, άτομα που ακολουθούν χορτοφαγικές δίαιτες, έχουν υψηλότερη διατροφική πρόσληψη μαγγανίου εν συγκρίσει με άτομα που ακολουθούν μικτές δίαιτες (περίπου 10,9 έναντι 2,1 mg ημερησίως αντίστοιχα) <sup>(1)</sup>. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι σε αρκετές τροφές που αποτελούν πλούσιες πηγές μαγγανίου, συνυπάρχουν ουσίες που δρουν ως ανασταλτές της απορρόφησης του, όπως είναι το φυτικό οξύ, που ανευρίσκεται στα φασόλια, στους σπόρους, στους ξηρούς καρπούς, και στα δημητριακά ολικής αλέσεως, το οξαλικό οξύ που ανευρίσκεται στο λάχανο, το σπανάκι και τις γλυκοπατάτες και οι τανίνες που ανευρίσκονται στο τσάι <sup>(1, 45)</sup>.

### Μαγγάνιο στο πόσιμο νερό

Το πόσιμο νερό περιέχει μαγγάνιο σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 1 έως 100 µg/L <sup>(42)</sup>, αν και η συνθηέστερη συγκέντρωση είναι <10 µg/L. Ο Οργανισμός Προστασίας του Περιβάλλοντος στις ΗΠΑ (Environmental Protection Agency - EPA) συνιστά ως

μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση μαγγανίου στο πόσιμο νερό τα 50 µg/L <sup>(46)</sup>.

### Μαγγάνιο στο μητρικό γάλα και στις βρεφικές φόρμουλες

Η διατροφική πρόσληψη μαγγανίου στα βρέφη ποικίλει σημαντικά αναλόγως της πηγής διατροφής τους. Πιο συγκεκριμένα οι συγκεντρώσεις μαγγανίου στο μητρικό γάλα, σε φόρμουλες με βάση το αγελαδινό γάλα και σε φόρμουλες με βάση τη σόγια κυμαίνονται από 3 -10 µg/L, 30 - 50 µg/L και 200 - 300 µg/L, αντίστοιχα. Ωστόσο, η βιοδιαθεσιμότητα μαγγανίου του μητρικού γάλακτος είναι υψηλότερη εν συγκρίσει με τις άλλες δύο διατροφικές πηγές (ποσοστό απορρόφησης μαγγανίου του μητρικού γάλακτος 8,2% έναντι 3,1 και 0,7% αντίστοιχα) και ως εκ τούτου δεν έχει περιγραφεί διατροφική έλλειψη μαγγανίου σε βρέφη που σιτίζονται αποκλειστικά με θηλασμό <sup>(42)</sup>.

### Μαγγάνιο στα συμπληρώματα διατροφής

Το μαγγάνιο στα συμπληρώματα διατροφής ανευρίσκεται είτε μόνο του είτε μαζί με άλλα μικροθρεπτικά συστατικά (π.χ. σε πολυβιταμίνες). Σε σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις ανευρίσκεται σε σκευάσματα που αφορούν την υγεία των αρθρώσεων, όπου συνυπάρχει με γλυκοζαμίνη και χονδροϊτίνη. Οι χημικές μορφές μαγγανίου στα συμπληρώματα ποικίλουν, με τις συνθετικές να περιλαμβάνουν το γλυκονικό, το θειικό και το ασκορβικό μαγγάνιο, όπως επίσης και χηλικές μορφές μαγγανίου<sup>(47)</sup>.

## Ανεπάρκεια Μαγγανίου

### Αξιολόγηση status Μαγγανίου του οργανισμού

Αν και έχουν προταθεί διάφοροι βιοδείκτες για την αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης και του status μαγγανίου του οργανισμού, εντούτοις κανείς δεν θεωρείται αξιόπιστος. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι βιοδείκτες περιγράφονται στη συνέχεια.

### Συγκέντρωση Μαγγανίου ορού / πλάσματος / αίματος και ούρων

Το IOM (2001)<sup>(1)</sup> κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι συγκεντρώσεις μαγγανίου ορού / πλάσματος ή των ούρων, ενώ είναι ευαίσθητοι δείκτες σε μεγάλες διακυμάνσεις διατροφικής πρόσληψης (δηλ. πολύ χαμηλή ή υψηλή πρόσληψη), δεν είναι ευαίσθητοι δείκτες όταν η διατροφική κατανάλωση μαγγανίου είναι επαναλαμβανόμενη. Επιπροσθέτως η ολική συγκέντρωση μαγγανίου του αίματος είναι εξαιρετικά μεταβλητή και περιορισμένης αξίας ως δείκτης πρόσληψης ή κατάστασης<sup>(1)</sup>.

### Δραστικότητα MnSOD (Manganese - dependent Superoxide Dismutase)

Η δραστικότητα της MnSOD του αίματος αυξάνεται σε υψηλή διατροφική πρόσληψη μαγγανίου (15 mg ημερησίως)<sup>(24)</sup>, αλλά φαίνεται ότι επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες<sup>(1,48)</sup> και ως εκ τούτου στερείται ειδικότητας. Ο Greger (1999)<sup>(24)</sup> πρότεινε ότι η καλύτερη εργαστηριακή προσέγγιση της ανεπάρκειας μαγγανίου είναι η μέτρηση μαγγανίου ορού σε συνδυασμό με την μέτρηση της δραστικότητας της MnSOD και πιθανόν και της δραστικότητας της αργινάσης του αίματος. Εντούτοις δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της έλλειψης μαγγανίου επί της δραστικότητας των ενζύμων που εξαρτώνται από το μαγγάνιο<sup>(13)</sup>.

### Μέτρηση Μαγγανίου κοπράνων

Καθώς η κύρια οδός απέκκρισης του μαγγανίου είναι

μέσω της χολής και το ποσοστό του μαγγανίου της διατροφής που απορροφάται είναι λιγότερο από 10%, η μέτρηση του μαγγανίου των κοπράνων θα μπορούσε, θεωρητικά, να προσφέρει έναν χρήσιμο δείκτη της πρόσφατης διατροφικής πρόσληψης<sup>(49)</sup>. Επειδή όμως το μαγγάνιο των κοπράνων συνίσταται από το μη απορροφούμενο μαγγάνιο της διατροφής και το μαγγάνιο που εκκρίνεται στη χολή, επηρεάζεται από μια ποικιλία παραγόντων (π.χ. σύνθεση διατροφής, προηγούμενη πρόσληψη) και ως εκ τούτου έχει περιορισμένη εφαρμογή στην πράξη.

### Συγκέντρωση Μαγγανίου στα μαλλιά και στα νύχια των κάτω άκρων / MRI εγκεφάλου

Η συγκέντρωση μαγγανίου στα μαλλιά και στα νύχια των κάτω άκρων και η MRI εγκεφάλου έχουν χρησιμοποιηθεί στα πλαίσια διερεύνησης χρόνιας επαγγελματικής ή περιβαλλοντικής έκθεσης στο μαγγάνιο<sup>(29,50)</sup> και όχι στα πλαίσια προσέγγισης της διατροφικής πρόσληψης μαγγανίου.

### Αιτιοπαθογένεια και κλινική εικόνα

Η ανεπάρκεια μαγγανίου έχει περιγραφεί σε αρκετά είδη του ζωικού βασιλείου με μια ευρεία κλινική συμπτωματολογία: διαταραχή της ανάπτυξης, υπογονιμότητα, διαταραχές του σκελετού, και διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπιδίων. Αντιθέτως στον άνθρωπο, η ανεπάρκεια μαγγανίου είναι ασυνήθης, λόγω της πληθώρας των τροφών που περιέχουν μαγγάνιο. Έχει περιγραφεί διαταραχή της ανάπτυξης και της οστικής επιμετάλλωσης σε ένα παιδί υπό μακροχρόνια παρεντερική σίτιση με διάλυμα παρεντερικής διατροφής το οποίο δεν περιείχε μαγγάνιο<sup>(51)</sup>. Τα συμπτώματα αυτά υπεστράφησαν με συμπληρωματική χορήγηση μαγγανίου. Επίσης σε νέους ενήλικες άνδρες στους οποίους χορηγήθηκε πειραματικά δίαιτα χαμηλή σε μαγγάνιο εμφάνισαν εξάνθημα τύπου κρυσταλλικής ιδρώδας, μείωση της συνολικής χοληστερόλης ορού και αύξηση ασβεστίου, φωσφόρου και αλκαλικής φωσφατάσης ορού (πιθανόν λόγω διαταραχής της οστικής επιμετάλλωσης)<sup>(52)</sup>, ενώ αντίστοιχη πειραματική χορήγηση δίαιτας χαμηλής σε μαγγάνιο σε γυναίκες οδήγησε σε ήπια διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη<sup>(53)</sup>.

## Μαγγάνιο στην κλινική πράξη

### Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II

Η εξέταση της συσχέτισης του μαγγανίου με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στηρίχθηκε στον ρόλο που διαδραματίζει το μαγγάνιο ως συμπαραγοντας ενζύμων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των υδατανθράκων<sup>(54)</sup>.

Η συσχέτιση του status μαγγανίου με τον επιπολασμό

του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II, χαρακτηρίζεται από μεικτά αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, αυξημένος επιπολασμός της νόσου περιγράφηκε σε συμμετέχοντες και με υψηλά <sup>(55,56)</sup> και με χαμηλά <sup>(57-59)</sup> επίπεδα μαγγανίου πλάσματος, ενώ σε ορισμένες μελέτες δεν περιγράφηκε καμία συσχέτιση μετα επίπεδα μαγγανίου πλάσματος <sup>(60,61)</sup>.

Όσον αφορά στον ρόλο που διαδραματίζει η συμπληρωματική χορήγηση μαγγανίου σε πάσχοντες από Σακχαρώδη διαβήτη δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από μελέτες σε ανθρώπους.

Σε αντίστοιχες μελέτες πάντως σε ζώα, η χορήγηση μαγγανίου βελτίωσε την ανοχή στη γλυκόζη, μείωσε το οξειδωτικό στρες και βελτίωσε τους δείκτες της ενδοθλιακής λειτουργίας <sup>(54)</sup>.

## Οστεοπόρωση

Η διαταραχή της οστικής επιμετάλλωσης που έχει περιγραφεί σε ανεπάρκεια μαγγανίου, οδήγησε στην εξέταση του ρόλου που πιθανόν διαδραματίζει το μαγγάνιο στην οστεοπόρωση. Σε μελέτες σε ζώα, η ανεπάρκεια μαγγανίου διαταράσσει την φυσιολογική οστεοσύνθεση και μειώνει την οστική πυκνότητα <sup>(62)</sup>. Αντιθέτως σε μελέτες στον άνθρωπο η συσχέτιση του status μαγγανίου με τον επιπολασμό της οστεοπόρωσης, χαρακτηρίζεται από μεικτά αποτελέσματα. Γυναίκες με οστεοπόρωση βρέθηκαν να έχουν μειωμένα επίπεδα μαγγανίου πλάσματος ή ορού, όπως και αυξημένη απόκριση στα επίπεδα μαγγανίου του πλάσματος σε από του στόματος χορήγηση μαγγανίου <sup>(63, 64)</sup>. Αντιθέτως, σε μια πιο πρόσφατη μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με και χωρίς οστεοπόρωση δεν περιγράφηκε συσχέτιση με τα επίπεδα μαγγανίου του πλάσματος <sup>(65)</sup>. Δεν έχουν διεξαχθεί επίσης μελέτες που να εξετάζουν την αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής χορήγησης μαγγανίου σε πάσχουσες από οστεοπόρωση. Σε μια μικρή κλινική μελέτη, η συμπληρωματική χορήγηση για 2 χρόνια, ασβεστίου (1.000 mg) και ιχνοστοιχείων (5 mg μαγγανίου, 15 mg ψευδαργύρου και 2,5 mg χαλκού) βελτίωσε την οστική πυκνότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε 59 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (μέση ηλικία 66 έτη) <sup>(42)</sup>.

Ωστόσο, η παρουσία και των άλλων μετάλλων και ιχνοστοιχείων καθιστά δύσκολο τον προσδιορισμό του ρόλου του μαγγανίου στην βελτίωση της οστικής πυκνότητας.

## Ασφάλεια λήψης Μαγγανίου

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συνθετέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της από του στόματος χορήγησης μαγγανίου σε δόσεις που ανευ-

ρίσκονται στην πλειονότητα των συμπληρωμάτων διατροφής αφορούν στο γαστρεντερικό (επιγαστραλγία, ναυτία). Έχει περιγραφεί τοξικότητα σε ενδοφλέβια χορήγηση μαγγανίου σε άτομα που σιτίζονται παρεντερικά, ως αποτέλεσμα υπερβολικής συγκέντρωσης μαγγανίου στο διάλυμα παρεντερικής διατροφής <sup>(74)</sup>.

### Τοξικότητα

Η συμπτωματολογία της τοξικότητας του μαγγανίου αφορά κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα και προκύπτει ως αποτέλεσμα της άθροισης του μαγγανίου στον εγκέφαλο. Κλινικά εκδηλώνεται με τρόπο, μυϊκούς σπασμούς, εμβοές, απώλεια ακοής και αστάθεια βάδισης <sup>(41,66)</sup>. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν μανία, διαταραχές του ύπνου, της διάθεσης και της βραχυπρόθεσμης μνήμης, κατάθλιψη, ανορεξία, κεφαλαλγία, ευερεθιστότητα, ψευδαισθήσεις, αδυναμία κάτω άκρων, μειωμένους χρόνους αντίδρασης και έλλειμμα συντονισμού χεριών-ματιών <sup>(41,67)</sup>. Η συμπτωματολογία δύναται να εξελιχθεί σε συμπτωματολογία που προσομοιάζει της νόσου του Πάρκινσον, περιλαμβάνοντας διαταραχές στο βάδισμα (βραδυκινησία), διαταραχές στην ισορροπία, τρόμο και δυσκαμψία <sup>(41)</sup>. Η κλινική εικόνα της τοξικότητας του μαγγανίου που προσομοιάζει της νόσου του Πάρκινσον είναι γνωστή ως μαγγανισμός. Τοξικότητα από μαγγάνιο έχει περιγραφεί σε:

- 1. Εισπνοή μαγγανίου:** η τοξικότητα από εισπνοή μαγγανίου αφορά σε εργαζόμενους που εκτίθενται σε υψηλές ποσότητες σκόνης μαγγανίου (π.χ. εργαζόμενοι σε ορυχεία εξόρυξης, συγκολλητές μετάλλων). Εν αντιθέσει με το μαγγάνιο που εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία, κατόπιν της κατάποσης, το εισπνεόμενο μαγγάνιο μεταφέρεται άμεσα στον εγκέφαλο, χωρίς να μεσολαβεί το ήπαρ. Η συμπτωματολογία της τοξικότητας εμφανίζεται βραδέως μετά από μήνες ή και χρόνια κατόπιν της έκθεσης. Εκτός των συμπτωμάτων από το ΚΝΣ, η τοξικότητα που προκαλείται από εισπνοή μαγγανίου, περιλαμβάνει και συμπτωματολογία από το αναπνευστικό (ως επί χρόνιας βρογχίτιδας) <sup>(68)</sup>.
- 2. Πόση νερού με υψηλή συγκέντρωση μαγγανίου:** η πόση νερού με υψηλή συγκέντρωση μαγγανίου αποτελεί την συνηθέστερη αιτία τοξικότητας από μαγγάνιο, καθώς το μαγγάνιο του πόσιμου νερού είναι περισσότερο βιοδιαθέσιμο εν συγκρίσει με αυτό της τροφής. Σύμφωνα με τον Οργανισμό Προστασίας του Περιβάλλοντος στις ΗΠΑ (Environmental Protection Agency - EPA), η μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση μαγγανίου στο πόσιμο νερό είναι τα 50 μg / L (0,05mg/L) <sup>(46)</sup>. Η έκθεση παιδιών σε υψηλά επίπεδα μαγγανίου (>0,8 mg/L) μέσω του πόσιμου νερού προκαλεί γνωστικά και συμπεριφορικά ελλείμματα <sup>(69-71)</sup>. Στους ενήλικες

η συγκέντρωση του μαγγανίου στο πόσιμο νερό που προκαλεί τοξικότητα δεν έχει καθοριστεί επακριβώς. Σε μια μελέτη που διεξήχθη στην Ελλάδα περιγράφηκε υψηλός επιπολασμός νευρολογικής σημειολογίας σε άτομα που κατανάλωσαν νερό με συγκέντρωση μαγγανίου 1,8 -2,3 mg/L<sup>(72)</sup>. Αντιθέτως σε μια αντίστοιχη μελέτη που διεξήχθη στην Γερμανία δεν περιγράφηκε νευρολογική συμπτωματολογία σε άτομα που κατανάλωσαν νερό με συγκέντρωση μαγγανίου 0,3 – 2,2 mg/L<sup>(73)</sup>. Η διαφορά αυτή πιθανώς οφείλεται στην μη καταγραφή του μαγγανίου διατροφικής προέλευσης.

- 3. Ενδοφλέβια χορήγηση μαγγανίου:** έχει περιγραφεί τοξικότητα από μαγγάνιο σε άτομα που σπίζονται με παρεντερική διατροφή, ως αποτέλεσμα υπερβολικής συγκέντρωσης μαγγανίου στο διάλυμα<sup>(74)</sup>. Τα νεογνά που σπίζονται με ολική παρεντερική διατροφή είναι ιδιαίτερα ευάλωτα στη νευροτοξικότητα που σχετίζεται με το μαγγάνιο, καθώς αφενός μεν εκτίθενται σε συγκεντρώσεις μαγγανίου έως και 100 φορές υψηλότερες από τις αντίστοιχες των βρεφών που θηλάζουν, αφετέρου ο μεταβολισμός του μαγγανίου χαρακτηρίζεται από ορισμένες διαφορές σε σχέση με τον ενήλικα (δείτε: Άτομα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας από μαγγάνιο)<sup>(75)</sup>. Λόγω του κινδύνου τοξικότητας, ορισμένοι υποστηρίζουν ότι δεν χρειάζεται να συμπεριλαμβάνεται το μαγγάνιο στα διαλύματα παρεντερικής διατροφής<sup>(76)</sup>.

Δεν έχει περιγραφεί τοξικότητα από μαγγάνιο, κατόπιν αυξημένης διατροφικής κατανάλωσης μαγγανίου, παρά το γεγονός ότι σε ορισμένες χορτοφαγικές δίαιτες η ημερήσια ποσότητα μαγγανίου μπορεί να φθάσει τα 20 mg<sup>(15)</sup>. Σε ό,τι αφορά στα συμπληρώματα διατροφής έχει περιγραφεί μόνο μια περίπτωση τοξικότητας σε ένα άτομο που λάμβανε συνεχόμενα για χρόνια πολύ υψηλή ποσότητα συμπληρωμάτων μετάλλων<sup>(77)</sup>.

#### **Μεθυλοκυκλοπενταδιενύλιο-μαγγάνιο-τρικαρβονύλιο (MMT) και κίνδυνος τοξικότητας από Μαγγάνιο**

Το MMT αποτελεί αντικροτικό πρόσθετο που περιέχει μαγγάνιο και το οποίο προστίθεται στην αμόλυβδη βενζίνη για την βελτίωση της ποιότητας της. Λόγω της πτητικής φύσης της βενζίνης εγείρονται ερωτηματικά κατά πόσον είναι ασφαλής η ευρεία χρήση του ως πρόσθετο ή η χρήση του εγκυμονεί κινδύνους λόγω πιθανής εισπνοής του μαγγανίου που προκύπτει ως αποτέλεσμα καύσης της βενζίνης. Μια μελέτη στο Μόντρεαλ, όπου το MMT είχε χρησιμοποιηθεί ευρέως για πάνω από 10 χρόνια, διαπίστωσε ότι τα επίπεδα του μαγγανίου στην ατμόσφαιρα είναι παρόμοια με εκείνα σε περιοχές όπου δεν χρησιμοποιήθηκε το MMT<sup>(80)</sup>. Μια πιο πρόσφατη канаδική μελέτη όμως διαπίστωσε υψηλότερες συγκεντρώσεις μαγγανίου στην ατμόσφαιρα των αστικών περιοχών εν συγκρίσει με την αντίστοιχη των αγρο-

τικών, χωρίς ωστόσο οι μέσες συγκεντρώσεις και στις δύο περιοχές να υπερβαίνουν το ασφαλές επίπεδο που έχει καθορίσει ο ΕΡΑ των ΗΠΑ<sup>(41)</sup>. Ο κίνδυνος πάντως της μακροχρόνιας έκθεσης σε χαμηλά επίπεδα προϊόντων καύσης MMT δεν έχει αξιολογηθεί διεξοδικά<sup>(82)</sup>.

Στην Ευρωπαϊκή ένωση η χρήση του MMT έχει απαγορευτεί από την 1η Ιανουαρίου του 2010, καθώς θεωρείται πολύ επιζήμια για το περιβάλλον και βλάπτει σημαντικά την αποτελεσματικότητα των ευαίσθητων συσκευών ελέγχου των εκπομπών<sup>(83)</sup>.

#### **Άτομα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας από Μαγγάνιο**

**Πάσχοντες από χρόνια ηπατική νόσο:** Το μαγγάνιο αποβάλλεται από τον οργανισμό μέσω της χολής, ως εκ τούτου η διαταραχή της φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απέκκριση μαγγανίου. Έχει περιγραφεί σε πάσχοντες από κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια νευρολογική σημειολογία που προσομοιάζει της νόσου του Πάρκινσον, απόρροια της συσσώρευσης μαγγανίου στον οργανισμό<sup>(47,77)</sup>.

**Νεογνά:** Τα νεογνά είναι πιο επιρρεπή στην τοξικότητα από το μαγγάνιο λόγω μεγαλύτερης έκφρασης των υποδοχέων για την πρωτεΐνη μεταφοράς μαγγανίου (τρανσφερρίνη) στα αναπτυσσόμενα νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου και της ανωριμότητας του συστήματος αποβολής χολής του ήπατος<sup>(1,75)</sup>.

**Βρέφη/Παιδιά:** Σε σύγκριση με τους ενήλικες, τα βρέφη και τα παιδιά χαρακτηρίζονται από υψηλότερη εντερική απορρόφηση μαγγανίου, καθώς και χαμηλότερη απέκκριση του μαγγανίου μέσω της χολής<sup>(69)</sup>, με αποτέλεσμα να είναι πιο επιρρεπή στην τοξικότητα από το μαγγάνιο. Όπως προαναφέρθηκε η έκθεση παιδιών σε υψηλά επίπεδα μαγγανίου (μέσω του πόσιμου νερού) έχει περιγραφεί ότι προκαλεί γνωστικά και συμπεριφορικά ελλείμματα<sup>(69-71)</sup>.

**Άτομα με έλλειψη σιδήρου:** Η έλλειψη σιδήρου αυξάνει τον κίνδυνο συσσώρευσης μαγγανίου στον εγκεφαλο<sup>(78)</sup>.

#### **Αντενδείξεις**

Η χορήγηση μαγγανίου αντενδείκνυται σε άτομα που πάσχουν από ηπατική ανεπάρκεια και σε πάσχοντες από μαγγανισμό.

#### **Προφυλάξεις**

Η χορήγηση μαγγανίου σε υψηλές δόσεις συνιστάται να γίνεται με προσοχή σε άτομα με ιστορικό ηπατοπάθειας, σε νεογνά, βρέφη και παιδιά και σε πάσχοντες από βαριά σιδηροπενία (δείτε: Άτομα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας από Μαγγάνιο).

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Το μαγγάνιο χορηγείται τόσο στην κύηση, όσο και στην γαλουχία. Σύμφωνα με το FNB το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης του μαγγανίου στην κύηση και στην γαλουχία είναι 11 mg ημερησίως <sup>(1)</sup>.

## Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

Λόγω του κινδύνου τοξικότητας από μαγγάνιο και της βαρύτητας της συμπτωματολογίας που συνοδεύει την τοξικότητα καθιστούν σημαντικό τον καθορισμό του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση ο προσδιορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης για το μαγγάνιο από την EFSA δεν κατέστη δυνατός, λόγω του περιορισμένου αριθμού δεδομένων, τα οποία δεν επαρκούν για τον καθορισμό του NOAEL <sup>(79)</sup>. Επιπροσθέτως σύμφωνα με την EFSA: «με βάση τα δεδομένα που αφορούν στην νευροτοξικότητα από το μαγγάνιο και την πιθανή μεγαλύτερη ευαισθησία ορισμένων υποομάδων του γενικού πληθυσμού σε αυτή, η από του στόματος έκθεση σε ποσότητες μαγγανίου πέραν των φυσιολογικών που ανευρίσκονται στα τρόφιμα και τα ποτά θα μπορούσε να συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο δυσμενών επιπτώσεων, χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις οφέλους για την ανθρώπινη υγεία».

Εν αντιθέσει με την EFSA, η Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB), έχει προβεί σε καθορισμό ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης για το μαγγάνιο <sup>(1)</sup> (Πίνακας 25.3). Για τον καθορισμό ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης στους ενή-

λικες χρησιμοποιήθηκε ως NOAEL το επίπεδο των 11 mg ημερησίως, βασιζόμενοι στην μελέτη του Greger <sup>(24)</sup>, σύμφωνα με την οποία τα 10,9 mg μαγγανίου ημερησίως αποτελούν μια ποσότητα που ανευρίσκεται συχνά σε χορτοφαγικές και Δυτικού τύπου δίαιτες. Λόγω της έλλειψης δεδομένων πρόκλησης νευροτοξικότητας σε δόσεις μαγγανίου μικρότερες από 11 mg ημερησίως επιλέχθηκε ως παράγοντας αβεβαιότητας (UF) το 1,0. Με διαίρεση του NOAEL με τον UF προέκυψε ως ανώτατο επίπεδο ανεκτής ημερήσιας πρόσληψης για το μαγγάνιο στους ενήλικες τα 11 mg. Με προσαρμογή αυτής της τιμής βάσει του σωματικού βάρους, καθορίστηκαν οι τιμές στις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες, πλην των νεογνών και των βρεφών. Στην κύηση και στην γαλουχία ισχύει το επίπεδο που έχει καθοριστεί για τους ενήλικες. Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι σύμφωνα με το FNB, το UL αφορά στον γενικό πληθυσμό και δεν ισχύει για την χορήγηση μαγγανίου υπό ιατρική επίβλεψη ή σε άτομα που λαμβάνουν μέρος σε καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες και στις οποίες οι χορηγούμενες δόσεις μπορεί να υπερβαίνουν το UL. Στην δεύτερη περίπτωση τα άτομα που συμμετέχουν σε αυτές τις μελέτες θα πρέπει να υπογράφουν τεκμηριωμένα έγγραφα συγκατάθεσης σχετικά με την πιθανότητα νευροτοξικότητας και ο σχεδιασμός των μελετών θα πρέπει να περιλαμβάνει αυστηρή παρακολούθηση για την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

## Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις του μαγγανίου με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον πίνακα 25.4.

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΜΑΓΓΑΝΙΟΥ ΣΤΟΝ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ		
Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως
FNB (Food and Nutrition Board)	0-6 μηνών	-*
	7-12 μηνών	-*
	1-3 ετών	2
	4-8 ετών	3
	9-13 ετών	6
	14-18 ετών	9
	>19 ετών	11
	Κύηση	11
	Γαλουχία	11

\* Δεν κατέστη δυνατός ο προσδιορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης για το μαγγάνιο στα νεογνά και βρέφη. Το μητρικό γάλα, οι βρεφικές φόρμουλες και η τροφή πρέπει να αποτελούν τις μοναδικές πηγές μαγγανίου στα νεογνά και τα βρέφη.

Πίνακας 25.3: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Μαγγανίου σύμφωνα με το FNB



ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΑΓΓΑΝΙΟΥ	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
Αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο	Μείωση της απορρόφησης του μαγγανίου <sup>(46)</sup> .
Καθαρτικά που περιέχουν μαγνήσιο	
Τετρακυκλίνες	
<b>Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα</b>	
Μαγνήσιο	Μείωση της απορρόφησης του μαγγανίου <sup>(1,2)</sup> .
Ασβέστιο	
Σίδηρος	
Φώσφορος	
Τροφές πλούσιες σε οξαλικό οξύ	
Τροφές πλούσιες σε φυτικό οξύ	

Πίνακας 25.4: Αλληλεπιδράσεις Μαγγανίου.

**Βιβλιογραφία**

- IOM (Institute of Medicine), 2001. Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Food and Nutrition Board. National Academy Press, Washington, D.C., USA, 797 pp.
- SCF (Scientific Committee for Food), 1993. Nutrient and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food, 31st Series. Food - Science and Technique, European Commission, Luxembourg, 248 pp.
- NHMRC (National Health and Medical Research Council), 2006. Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand including Recommended Dietary Intakes. 317 pp.
- Nielsen FH, 1999. Ultratrace minerals. In: Modern nutrition in health and disease. 9th edn. Eds Shiels M, Olson J, Shike M and Ross A. Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 283-303
- Cotzias GC. Manganese in health and disease. *Physiol Rev.* 1958 Jul;38(3):503-32.
- SCF (Scientific Committee on Food), 2000. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of manganese. SCF/CS/NUT/UPPLEV/21 Final, 11 pp.
- Roth JA, 2006. Homeostatic and toxic mechanisms regulating manganese uptake, retention, and elimination. *Biological Research*, 39, 45-57.
- Garcia-Aranda JA, Wapnir RA and Lifshitz F, 1983. In vivo intestinal absorption of manganese in the rat. *Journal of Nutrition*, 113, 2601-2607.
- Bell JG, Keen CL and Lonnerdal B, 1989. Higher retention of manganese in suckling than in adult rats is not due to maturational differences in manganese uptake by rat small intestine. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 26, 387-398.
- Chua AC and Morgan EH, 1997. Manganese metabolism is impaired in the Belgrade laboratory rat. *Journal of Comparative Physiology. B, Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology*, 167, 361-369.
- Garrick MD, Dolan KG, Horbinski C, Ghio AJ, Higgins D, Porubcin M, Moore EG, Hainsworth LN, Umbreit JN, Conrad ME, Feng L, Lis A, Roth JA, Singleton S and Garrick LM, 2003. DMT1: a mammalian transporter for multiple metals. *Biometals*, 16, 41-54.
- Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, Nussberger S, Gollan JL and Hediger MA, 1997. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*, 388, 482-488
- Scientific Opinion on Dietary Reference Values for manganese EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA Journal* 2013;11(11):3419.
- Finley JW, 1999. Manganese absorption and retention by young women is associated with serum ferritin concentration. *American Journal of Clinical Nutrition*, 70, 37-43.
- Finley JW, Penland JG, Pettit RE and Davis CD, 2003. Dietary manganese intake and type of lipid do not affect clinical or neuropsychological measures in healthy young women. *Journal of Nutrition*, 133, 2849-2856.
- Johnson PE and Lykken GI, 1991. Manganese and calcium absorption and balance in young women fed diets with varying amounts of manganese and calcium. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 4, 19-35.
- Finley JW, Johnson PE and Johnson LK, 1994. Sex affects manganese absorption and retention by humans from a diet adequate in manganese. *American Journal of Clinical Nutrition*, 60, 949-955.
- Mena I, Horiuchi K, Burke K and Cotzias GC, 1969. Chronic manganese poisoning. Individual susceptibility and absorption of iron. *Neurology*, 19,

- 1000-1006.
19. Sandström B, Davidsson L, Cederblad A, Eriksson R and Lönnnerdal B, 1986. Manganese absorption and metabolism in man. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 59 Suppl 7, 60-62.
  20. Thomson AB, Olatunbosun D and Valverg LS, 1971. Interrelation of intestinal transport system for manganese and iron. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 78, 642-655.
  21. Fitsanakis VA, Zhang N, Garcia S and Aschner M, 2010. Manganese (Mn) and iron (Fe): interdependency of transport and regulation. *Neurotoxicity Research*, 18, 124-131.
  22. Rossander-Hulten L, Brune M, Sandstrom B, Lonnerdal B and Hallberg L, 1991. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 54, 152-156.
  23. Davis CD, Malecki EA and Greger JL, 1992. Interactions among dietary manganese, heme iron, and non-heme iron in women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 56, 926-932.
  24. Davis CD and Greger JL, 1992. Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide dismutase and other indexes of manganese and iron status in women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 55, 747-752.
  25. Roth JA, 2006. Homeostatic and toxic mechanisms regulating manganese uptake, retention, and elimination. *Biological Research*, 39, 45-57.
  26. Pleban PA and Pearson KH, 1979. Determination of manganese in whole blood and serum. *Clinical Chemistry*, 25, 1915-1918.
  27. Barceloux DG, 1999. Manganese. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, 37, 293-307.
  28. Milne DB, Sims RL and Ralston NV, 1990. Manganese content of the cellular components of blood. *Clinical Chemistry*, 36, 450-452.
  29. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US Department of Health and Human Services), 2012. Toxicological profile for manganese. 556 pp.
  30. Himeno S, Yanagiya T, Enomoto S, Kondo Y and Imura N, 2002. Cellular cadmium uptake mediated by the transport system for manganese. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 196, 43-50.
  31. Himeno S, Yanagiya T and Fujishiro H, 2009. The role of zinc transporters in cadmium and manganese transport in mammalian cells. *Biochimie*, 91, 1218-1222.
  32. Aschner M and Aschner JL, 1990. Manganese transport across the blood-brain barrier: relationship to iron homeostasis. *Brain Research Bulletin*, 24, 857-860.
  33. Aschner M and Gannon M, 1994. Manganese (Mn) transport across the rat blood-brain barrier: saturable and transferrin-dependent transport mechanisms. *Brain Research Bulletin*, 33, 345-349.
  34. Maynard LS and Cotzias GC, 1955. The partition of manganese among organs and intracellular organelles of the rat. *Journal of Biological Chemistry*, 214, 489-495.
  35. Leach RM, Harris ED. Manganese. In: O'Dell BL, Sunde RA, eds. *Handbook of nutritionally essential minerals*. New York: Marcel Dekker, Inc; 1997:335-355.
  36. Wedler FC. Biochemical and nutritional role of manganese: an overview. In: Klimis-Tavantzis DJ (ed). *Manganese in health and disease*. Boca Raton: CRC Press, Inc.; 1994:1-37.
  37. Albrecht J, Sonnewald U, Waagepetersen HS, Schousboe A. Glutamine in the central nervous system: function and dysfunction. *Front Biosci*. 2007;12:332-343.
  38. Keen CL, Zidenberg-Cherr S. Manganese. In: Ziegler EE, Filer LJ, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 7th ed. Washington D.C.: ILSI Press; 1996:334-343.
  39. Muszynska A, Palka J, Gorodkiewicz E. The mechanism of daunorubicin-induced inhibition of prolidase activity in human skin fibroblasts and its implication to impaired collagen biosynthesis. *Exp Toxicol Pathol*. 2000;52(2):149-155.
  40. Shetlar MR, Shetlar CL. The role of manganese in wound healing. In: Klimis-Tavantzis DL, ed. *Manganese in health and disease*. Boca Raton: CRC Press, Inc.; 1994:145-157.
  41. Buchman AR. Manganese. In: A. Catharine Ross BC, Robert J. Cousins, Katherine L. Tucker, Thomas R. Ziegler ed. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:238-44.
  42. Aschner JL, Aschner M. Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Mol Aspects Med* 2005;26:353-62.
  43. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. *FoodData Central*, 2019.
  44. Lonnerdal B. Nutritional aspects of soy formula. *Acta Paediatr Suppl* 1994;402:105-8.
  45. Kies C. Bioavailability of manganese. In: Klimis-Tavantzis DL, ed. *Manganese in health and disease*. Boca Raton: CRC Press, Inc; 1994:39-58.
  46. EPA Office of Water. *Current Drinking Water Standards*. Environmental Protection Agency. Available at: <http://www.epa.gov/safewater/mcl.html>.
  47. Hendler SS, Rorvik DR, eds. *PDR for Nutritional Supplements*. Montvale: Medical Economics Company, Inc; 2001.
  48. Greger JL, 1999. Nutrition versus toxicology of manganese in humans: evaluation of potential biomarkers. *Neurotoxicology*, 20, 205-212.
  49. Hambidge M, 2003. Biomarkers of trace mineral intake and status. *Journal of Nutrition*, 133, 948S955S.
  50. Laohaudomchok W, Lin X, Herrick RF, Fang SC, Cavallari JM, Christiani DC and Weisskopf MG, 2011. Toenail, blood, and urine as biomarkers of manganese exposure. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 53, 506-510.
  51. Norose N, Terai M, Norose K. Manganese deficiency in a child with very short bowel syndrome receiving long-term parenteral nutrition. *J Trace Elem Exp Med*. 1992;5:100-101.
  52. Friedman BJ, Freeland-Graves JH, Bales CW, et al. Manganese balance and clinical observations in young men fed a manganese-deficient diet. *J Nutr*. 1987;117(1):133-143.
  53. Johnson PE, Lykken GI. Manganese and calcium absorption and balance in young women fed diets with varying amounts of manganese and calcium. *J Trace Elem Exp Med*. 1991;4:19-3.
  54. Li L, Yang X. The Essential Element Manganese, Oxidative Stress, and Metabolic Diseases: Links and Interactions. *Oxid Med Cell Longev* 2018: 7580707.
  55. Li XT, Yu PF, Gao Y, Guo WH, Wang J, Liu X, et al. Association between Plasma Metal Levels and Diabetes Risk: a Case-control Study in China. *Biomed Environ Sci* 2017;30:482-91.
  56. Ekin S, Mert N, Gunduz H, Meral I. Serum sialic acid levels and selected mineral status in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res* 2003;94:193-201
  57. Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, et al. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biological trace element research* 2008;122:1-18.
  58. Forte G, Bocca B, Peruzzo A, Tolu F, Asara Y, Farace C, et al. Blood metals concentration in type 1 and type 2 diabetics. *Biol Trace Elem Res* 2013;156:79-90.
  59. Hajra B, Orakzai BA, Faryal U, Hassan M, Rasheed S, Wazir S. Insulin Sensitivity To Trace Metals (Chromium, Manganese) In Type 2 Diabetic Patients And Non Diabetic Individuals. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2016;28:534-6.
  60. Simic A, Hansen AF, Asvold BO, Romundstad PR, Midthjell K, Syversen T, et al. Trace element status in patients with type 2 diabetes in Norway: The HUNT3 Survey. *J Trace Elem Med Biol* 2017;41:91-8.

61. Walter RM, Jr., Uriu-Hare JY, Olin KL, Oster MH, Anawalt BD, Critchfield JW, et al. Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991;14:1050-6.
62. Saltman PD, Strause LG. The role of trace minerals in osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 1993;12:384-9.
63. Freeland-Graves J, Llanes C. Models to study manganese deficiency. In: Klimis-Tavantzis DL, ed. *Manganese in health and disease*. Boca Raton: CRC Press, Inc; 1994;59-86.
64. Reginster JY, Strause LG, Saltman P, Franchimont P. Trace elements and postmenopausal osteoporosis: a preliminary study of decreased serum manganese. *Med Sci Res* 1988;16:337-338.
65. Odabasi E, Turan M, Aydin A, Akay C, Kutlu M. Magnesium, zinc, copper, manganese, and selenium levels in postmenopausal women with osteoporosis. Can magnesium play a key role in osteoporosis? *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37(7):564-567.
66. Nielsen FH. Manganese, Molybdenum, Boron, Chromium, and Other Trace Elements. In: John W. Erdman Jr. IAM, Steven H. Zeisel, ed. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed: Wiley-Blackwell; 2012:586-607.
67. National Institute for Occupational Safety and Health. *Welding and Manganese*. 2015.
68. Han J, Lee JS, Choi D, et al. Manganese (II) induces chemical hypoxia by inhibiting HIF-prolyl hydroxylase: implication in manganese-induced pulmonary inflammation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009;235(3):261-267.
69. Ljung K, Vahter M. Time to re-evaluate the guideline value for manganese in drinking water? *Environ Health Perspect*. 2007;115(11):1533-1538.
70. Wasserman GA, Liu X, Parvez F, et al. Water manganese exposure and children's intellectual function in Araihazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect*. 2006;114(1):124-129.
71. Bouchard M, Laforest F, Vandelac L, Bellinger D, Mergler D. Hair manganese and hyperactive behaviors: pilot study of school-age children exposed through tap water. *Environ Health Perspect*. 2007;115(1):122-127.
72. Kondakis XG, Makris N, Leotsinidis M, Prinou M, Papapetropoulos T. Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. *Arch Environ Health*. 1989;44(3):175-178.
73. Vieregge P, Heinzow B, Korf G, Teichert HM, Schleifenbaum P, Mosing HU. Long term exposure to manganese in rural well water has no neurological effects. *Can J Neurol Sci*. 1995;22(4):286-289.
74. Dobson AW, Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1012:115-128.
75. Erikson KM, Thompson K, Aschner J, Aschner M. Manganese neurotoxicity: a focus on the neonate. *Pharmacol Ther*. 2007;113(2):369-377.
76. Hardy IJ, Gillanders L, Hardy G. Is manganese an essential supplement for parenteral nutrition? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(3):289-296.
77. Keen CL, Ensunsa JL, Watson MH, et al. Nutritional aspects of manganese from experimental studies. *Neurotoxicology*. 1999;20(2-3):213-223.
78. Aschner M, Dorman DC. Manganese: pharmacokinetics and molecular mechanisms of brain uptake. *Toxicol Rev*. 2006;25(3):147-154.
79. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of calcium. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) First published: 27 July 2012.
80. Zayed J, Thibault C, Gareau L, Kennedy G. Airborne manganese particulates and methyl cyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT) at selected outdoor sites in Montreal. *Neurotoxicology*. 1999;20(2-3):151-157.
81. Bolte S, Normandin L, Kennedy G, Zayed J. Human exposure to respirable manganese in outdoor and indoor air in urban and rural areas. *J Toxicol Environ Health A*. 2004;67(6):459-467.
82. Aschner M. Manganese: brain transport and emerging research needs. *Environ Health Perspect*. 2000;108 Suppl 3:429-432.
83. ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟ: Επιτροπή Βιομηχανίας, Έρευνας και Ενέργειας. Τροπολογία 21 ΑΡΘΡΟ 1, ΣΗΜΕΙΟ 6 άρθρο 8α (Οδηγία 98/70/ΕΚ).

## 26. Χαλκός

### Εισαγωγή

Η ονομασία (Cuprum) καθώς και το χημικό σύμβολο (Cu) του χαλκού προέρχονται από το λατινικό aes Cuprium που σημαίνει «από την Κύπρο» επειδή η Κύπρος αποτέλεσε την κύρια πηγή ορυκτών χαλκού κατά την διάρκεια της Ρωμαϊκής Αυτοκρατορίας. Παρά το γεγονός ότι ο χαλκός αποτέλεσε το πρώτο από τα μέταλλα που χρησιμοποιήσε ο άνθρωπος για την κατασκευή σκευών, εργαλείων και όπλων, σηματοδοτώντας την ομώνυμη εποχή, ο ρόλος του στον ανθρώπινο οργανισμό καθορίστηκε στο δεύτερο μισό του 20ου αιώνα.

Ο χαλκός είναι το τρίτο σε αφθονία μεταβατικό στοιχείο (συν: μεταβατικό μέταλλο ή μέταλλο μετάπτωσης) στα βιολογικά συστήματα, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην βιοχημεία όλων των αερόβιων οργανισμών. Οι συνθετέστερες οξειδωτικές καταστάσεις του χαλκού είναι η +1 (Cu(I)) και η +2 (Cu(II)).

Ο μονοσθενής χαλκός δρα ως ασθενές οξύ και σχηματίζει συμπλέγματα με ασθενείς βάσεις, π.χ. θειόλες από κυστεΐνη, θειοαιθέρες από μεθειονίνη και ιμιδαζόλια από ιστιδίνες. Αντιθέτως ο δισθενής χαλκός είναι ενδιάμεσος μεταξύ οξέος και βάσης και συμμετέχει σε οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις. Η ικανότητα του χαλκού να δρα αναλόγως της οξειδωτικής του κατάστασης ως δότης ή δέκτης ηλεκτρονίων, τον καθιστά εξαιρετικά σημαντικό στις διαδικασίες μεταφοράς ενέργειας στα βιολογικά συστήματα <sup>(1,2)</sup>.

Ο χαλκός ανευρίσκεται σε όλα τα όργανα και τους ιστούς του ανθρώπινου οργανισμού σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από λίγα μέχρι και αρκετές εκατοντάδες ppm, συνδεδεμένος συνήθως με αμινοξέα (κυρίως ιστιδίνη) και πρωτεΐνες (χαλκοπρωτεΐνες) και σπανιότερα ως ελεύθερο ιόν.

Η συνολική ποσότητα χαλκού στον οργανισμό ενός μέσου ενήλικα σωματικού βάρους 70 kg είναι 80 - 120 mg, ενώ η αντίστοιχη ποσότητα σιδήρου και ψευδαργύρου είναι 4 - 5 gr και 1,4 - 2,3 gr αντίστοιχα. Τα 2/3 της συνολικής ποσότητας χαλκού του οργανισμού ανευρίσκονται στον σκελετό και στους μύες <sup>(1,3)</sup>, ενώ οι υψηλότερες συγκεντρώσεις χαλκού ανά gr ιστού ανευρίσκονται στο ήπαρ, την καρδιά, τον εγκέφαλο, τον στόμαχο και σε διάφορα τμήματα του εντέρου.

## Μεταβολισμός Χαλκού

### Απορρόφηση Χαλκού

Μια μεγάλη ποικιλία φυτικών και ζωικών τροφών πε-

ριέχει χαλκό και η μέση ανθρώπινη διατροφή παρέχει 1.400 μg ημερησίως περίπου για τους άνδρες και 1.100 μg ημερησίως περίπου για τις γυναίκες. Το μεγαλύτερο ποσοστό του χαλκού στα τρόφιμα βρίσκεται προσδεμένο στα αμινοξέα των διαιτητικών πρωτεϊνών ως Cu<sup>2+</sup> (κυρίως) αλλά και ως Cu<sup>+</sup>. Για την απορρόφηση του χαλκού είναι αναγκαία η απελευθέρωσή του από τα πρωτεϊνικά υποστρώματα. Η απελευθέρωση του γίνεται με την επίδραση της πεψίνης και του υδροχλωρικού οξέος στον στόμαχο και με την επίδραση των πρωτεολυτικών ενζύμων στο λεπτό έντερο.

Ο χαλκός απορροφάται πρωτίστως από το λεπτό έντερο και δευτερευόντως από τον στόμαχο. Η ικανότητα απορρόφησης του στομάχου φαίνεται να οφείλεται στην αύξηση της διαλυτότητας που ασκεί το όξινο περιβάλλον του στο χαλκό διευκολύνοντας με αυτό τον τρόπο την μεταφορά του διαμέσου του γαστρικού βλεννογόνου. Θεωρείται ωστόσο ότι, η συμμετοχή του στομάχου στην συνολική απορρόφηση του χαλκού είναι σχετικά μικρή. Η απορρόφηση από το λεπτό έντερο γίνεται σε όλο το μήκος, αναλογικά όμως η μεγαλύτερη ποσότητα απορροφάται από το δωδεκαδάκτυλο.

Η απορρόφηση του χαλκού από τα εντεροκύτταρα γίνεται με 2 μηχανισμούς:

- μέσω του ενεργητικού συστήματος μεταφοράς που υφίσταται κορεσμό και
- μέσω παθητικής διάχυσης, διαδικασία η οποία δεν υφίσταται κορεσμό.

Όπως συμβαίνει και με τα άλλα συστήματα μεταφοράς, οι χαμηλές συγκεντρώσεις του διαιτητικού χαλκού διακινούνται κυρίως μέσω του ενεργητικού συστήματος μεταφοράς και οι υψηλότερες συγκεντρώσεις μέσω παθητικής διάχυσης <sup>(1,2)</sup>. Δεν έχει καθοριστεί εάν η απορρόφηση του χαλκού γίνεται πρωτίστως ως Cu<sup>2+</sup> ή ως Cu<sup>+</sup>. Φαίνεται πάντως ότι η δισθενής μορφή είναι καλύτερα απορροφήσιμη.

Η ενεργητική μεταφορά στην ψηκτροειδή παρυφή των εντεροκυττάρων γίνεται μέσω μιας πρωτεΐνης-φορέα που ονομάζεται Ctr1. Τα τελευταία χρόνια προτάθηκε ότι ένα μέρος του χαλκού χρησιμοποιεί για την είσοδο στα εντεροκύτταρα τον DMT1 μεταφορέα (δισθενή μεταφορέα μεταλλικών ιόντων Divalent Metal Ion Transporter, DMT1), κάτι που πιθανόν εξηγεί την ανασταλτική επίδραση του σιδήρου στην απορρόφηση του χαλκού <sup>(8)</sup>.

Μετά την είσοδό του στα εντεροκύτταρα ο χαλκός είτε αποθηκεύεται στην μεταλλοθειονίνη, είτε χρησιμοποιείται στην σύνθεση πρωτεϊνών, είτε μεταφέρεται στη βασεοπλευρική μεμβράνη για να εισέλθει στην συστηματική κυκλοφορία.

Η ενδοκυττάριος μεταφορά του χαλκού γίνεται με μια κατηγορία διαλυτών ενδοκυττάριων μέταλλο-πρωτεϊνών συνοδών που ονομάζονται σαπερόνες (ή καπερόνες). Ο ρόλος των μέταλλο-πρωτεϊνών συνοδών είναι να αποδίδουν το μεταλλικό ιόν στην πρωτεΐνη-στόχο και να ελέγχουν την σωστή μεταφορά και δέσμευση των μεταλλικών ιόντων. Αρκετές από τις σαπερόνες έχουν ταυτοποιηθεί και περιλαμβάνουν: την Cox 17, την Atox 1 και την CCS. Η Cox 17 μεταφέρει το  $\text{Cu}^{1+}$  για την σύνθεση της οξειδάσης του κυτοχρώματος c και η CCS μεταφέρει τον χαλκό για την σύνθεση της δισμουτάσης του υπεροξειδίου (SOD) <sup>(18-21)</sup>. Η Atox 1 αποτέλεσε την πρώτη σαπερόνη που περιγράφηκε και μεταφέρει τον  $\text{Cu}^{1+}$  στις κυτταροπλασματικές P τύπου ATPάσες (ATP7A ή ATP7B, αναλόγως με τον ιστό).

Οι ATP7A και ATP7B αποτελούν κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες, οι οποίες εμπλέκονται στην ενδοκυττάρια μεταφορά του χαλκού και την έξοδό του από τα κύτταρα. Η ATP7B εκφράζεται στο ήπαρ και στον εγκέφαλο, ενώ η ATP7A εκφράζεται σε όλα τα κύτταρα πλην του ήπατος. Η ATP7A των εντεροκυττάρων, μεταφέρει τον χαλκό διάμεσου του κυτταροπλάσματος προς την βασηοπλευρική μεμβράνη, από όπου εισέρχεται του στη συστηματική κυκλοφορία <sup>(22-24)</sup>. Η παραπάνω ενδοκυττάρια πορεία του χαλκού αφορά σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού. Στο ήπαρ, εκτός των ανωτέρω, ο χαλκός χρησιμοποιείται και για την σύνθεση της σερουλοπλασμίνης (**Εικόνα 26.2**).

Μεταλλάξεις στο γονίδιο της ATP7A προκαλούν την νόσο του Menkes, η οποία αποτελεί μια σοβαρή, συστηματική διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού, που χαρακτηρίζεται από προοδευτική νευροεκφύλιση και σημαντικές ανωμαλίες του συνδετικού ιστού καθώς και από χαρακτηριστικά ανώμαλα αραιά μαλλιά, με «ατσάλινο» χρώμα.

#### **Παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Χαλκού**

Το ποσοστό του χαλκού της διατροφής που απορροφάται κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 45-49% <sup>(4,5)</sup>. Η εντερική απορρόφηση του χαλκού επηρεάζεται από έναν μεγάλο αριθμό παραγόντων:

#### **Ποσότητα χαλκού της διατροφής**

Η απορρόφηση του χαλκού από το λεπτό έντερο είναι αντιστρόφως ανάλογη της διατροφικής του πρόσληψης. Σε περιόδους χαμηλής διατροφικής πρόσληψης, η απορρόφηση του χαλκού είναι σημαντικά υψηλότερη από ότι σε περιόδους υψηλής διατροφικής πρόσληψης. Σε υψηλή διατροφική πρόσληψη χαλκού της τάξης > των 5 mg ημερησίως η απορρόφηση του χαλκού κυμαίνεται στο 20% περίπου, ενώ αυξάνεται πάνω από το 50% με ημερήσια διατροφική πρόσληψη < του 1mg <sup>(6,7)</sup>.

Ο ρυθμιστικός μηχανισμός της αύξησης της απορρόφησης του χαλκού δεν επαρκεί για να αποτρέψει την εξάντληση του χαλκού του οργανισμού όταν η διατροφική πρόσληψη του κυμαίνεται σε επίπεδα 0,38 mg ημερησίως <sup>(6)</sup>.

#### **Ομοιοστασία του χαλκού στον οργανισμό**

Επί μείωσης του χαλκού του οργανισμού αυξάνεται η εντερική απορρόφηση και μειώνεται η απέκκριση του μέσω της χολής.

#### **Ουσίες δρώσες ως ενισχυτές της απορρόφησης του χαλκού**

Τα αμινοξέα και κυρίως η ισιθίνη αυξάνουν την απορρόφηση του χαλκού. Ειδικότερα, η ισιθίνη συνδέεται με τον χαλκό και επάγει την απορρόφηση του μέσω ενός συστήματος μεταφοράς αμινοξέων. Επιπροσθέτως ο χαλκός μπορεί να σχηματίζει συνδέσεις με τις σουλφιδρυλικές ομάδες αμινοξέων σε ενώσεις όπως η γλουταθειόνη και μέσω αυτών να απορροφηθεί ευκολότερα. Τέλος, οργανικά οξέα πλην της βιταμίνης C αυξάνουν την απορρόφηση του χαλκού, μέσω βελτίωσης της διαλυτότητας του. Τέτοια οργανικά οξέα περιλαμβάνουν το κιτρικό, το γλυκονικό, το γαλακτικό, το οξικό και το μηλικό οξύ. Το κιτρικό οξύ εκτός της αύξησης της διαλυτότητας του χαλκού σχηματίζει ένα σταθερό σύμπλοκο βελτιώνοντας περαιτέρω την απορρόφηση του <sup>(1,2)</sup>.

#### **Ουσίες δρώσες ως ανασταλτές της απορρόφησης του χαλκού:**

- **Σίδηρος:** Η πρόσληψη σιδήρου σε σχετικά μεγάλες ποσότητες μειώνει την απορρόφηση χαλκού τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα <sup>(9-12)</sup>. Έχει βρεθεί ότι η απορρόφηση του χαλκού σε νεογνά που τρέφονταν με βρεφικό γάλα εμπλουτισμένο με σίδηρο (10,8 mg σιδήρου/L) ήταν σημαντικά χαμηλότερη από ότι σε νεογνά στα οποία το βρεφικό γάλα παρείχε μόνο 1,8 mg σιδήρου/L <sup>(9)</sup>.

Η ανασταλτική επίδραση των υψηλών συγκεντρώσεων σιδήρου στην απορρόφηση του χαλκού, εξηγείται πιθανόν από το ότι ένα μέρος του χαλκού χρησιμοποιεί τον DMT1 μεταφορέα (δισθενή μεταφορέα μεταλλικών ιόντων / Divalent Metal Ion Transporter) για την είσοδο στα εντεροκύτταρα, ο οποίος αποτελεί τον κύριο μεταφορέα του σιδήρου <sup>(8)</sup>.

- **Ψευδάργυρος:** Ο ψευδάργυρος αποτελεί τον καλύτερα περιγεγραμμένο ανασταλτή της απορρόφησης του χαλκού. Η μακροχρόνια πρόσληψη υψηλών ποσοτήτων ψευδαργύρου μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια χαλκού και λόγω αυτής, σοβαρή νευρολογική σημειολογία <sup>(13)</sup>. Τόσο στην

Ευρώπη (EFSA)<sup>(14)</sup>, όσο και στις ΗΠΑ (FNB)<sup>(1)</sup>, ο καθορισμός του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης του ψευδαργύρου, έγινε λαμβάνοντας υπόψη τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλεί η παρατεταμένη λήψη υψηλών ποσοτήτων ψευδαργύρου στον μεταβολισμό του χαλκού.

Η ιδιότητα του αυτή να ανταγωνίζεται την απορρόφηση του χαλκού βρίσκει θεραπευτική εφαρμογή στην νόσο του Wilson. Ο μηχανισμός με τον οποίο ο ψευδάργυρος αναστέλλει την απορρόφηση του χαλκού είναι μέσω της αυξημένης σύνθεσης της μεταλλοθειονίνης στα εντεροκύτταρα. Πιο συγκεκριμένα η αυξημένη πρόσληψη ψευδαργύρου, αυξάνει την σύνθεση της μεταλλοθειονίνης στα εντεροκύτταρα. Η μεταλλοθειονίνη συνδέει τόσο άτομα ψευδαργύρου, όσο και άτομα χαλκού. Η συγγένεια πρόσδεσης όμως των ατόμων χαλκού είναι σημαντικά μεγαλύτερη, εν συγκρίσει με τα άτομα ψευδαργύρου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να συνδέει περισσότερα άτομα χαλκού, κάτι που οδηγεί σε αύξηση του ελεύθερου κλάσματος ψευδαργύρου, περαιτέρω αύξηση παραγωγής της μεταλλοθειονίνης και περαιτέρω αύξηση δέσμευσης του χαλκού.

Ο φαύλος αυτός κύκλος οδηγεί στην αναστολή της απορρόφησης του χαλκού από τα εντεροκύτταρα και στην μείωση του χαλκού που εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία<sup>(15)</sup> (**Εικόνα 26.1**).

- **Ασβέστιο και φωσφόρος:** Έχει παρατηρηθεί ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφόρου μειώνουν την απορρόφηση του χαλκού και αυξάνουν την απέκκριση στα κόπρανα. Επίσης δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο και φώσφορο αυξάνει την νεφρική απέκκριση χαλκού εν συγκρίσει με δίαιτα μέτριας περιεκτικότητας στα στοιχεία αυτά<sup>(11)</sup>.
- **Βιταμίνη C:** Η βιταμίνη C εν αντιθέσει με τα υπόλοιπα οργανικά οξέα μειώνει την απορρόφηση του χαλκού εξαιτίας της αναγωγής του από τη δισθεινή ( $\text{Cu}^{2+}$ ) στην λιγότερο απορροφήσιμη μονοσθενή μορφή ( $\text{Cu}^{1+}$ )<sup>(10,16)</sup>.
- **Μολυβδαίνιο και θείο:** Το μολυβδαίνιο και το θείο, ως τετραθειομολυβδαινικό ( $\text{MoS}_4$ )<sup>2-</sup> σχηματίζει ένα αδιάλυτο σύμπλοκο με τον χαλκό αναστέλλοντας την απορρόφηση του από το γαστρεντερικό σωλήνα στους αρουραίους και στα μηρυκαστικά. Αν και τέτοια αλληλεπίδραση δεν έχει περιγραφεί στον άνθρωπο, η απέκκριση του χαλκού αυξάνεται με την αύξηση της πρόσληψης του μολυβδαινίου υποδηλώνοντας ότι το μολυβδαίνιο αυξάνει την ιστική κινητοποίηση και μέσω αυτής την απέκκριση του χαλκού<sup>(17)</sup>.

## Συστηματική κυκλοφορία Χαλκού

Κατόπιν της εξόδου του από τα εντεροκύτταρα, ο χαλκός μεταφέρεται στο ήπαρ δεσμευμένος χαλαρά κυρίως στην αλβουμίνη και συγκεκριμένα στο αμινοτελικό άκρο της το οποίο και έχει υψηλή συγγένεια προς το χαλκό ( $\text{Cu}^{2+}$ ). Ο χαλκός μεταφέρεται επίσης στο ήπαρ προσδεμένος σε μια ειδική πρωτεΐνη την τρανσκοουρεΐνη (Tc) και σε μικρότερες ποσότητες προσδεμένος σε αμινοξέα, όπως είναι η ιστιδίνη (κυρίως) και η κυστεΐνη<sup>(22)</sup>.

Περίπου το 40% του χαλκού δεσμεύεται στο ήπαρ κατά την πρώτη διέλευση του. Εκεί είτε αποθηκεύεται στην μεταλλοθειονίνη, είτε ενσωματώνεται στην σερουλοπλασμίνη και απελευθερώνεται στο αίμα, είτε απεκκρίνεται στην χολή.

Η πλειονότητα του χαλκού που κυκλοφορεί συστηματικά είναι ενσωματωμένη στην σερουλοπλασμίνη (περιέχει το 60% - 95% του χαλκού που κυκλοφορεί συστηματικά κατά το μεταγευματικό στάδιο). Ο υπόλοιπος χαλκός κυκλοφορεί δεσμευμένος, όπως προαναφέρθηκε, στην αλβουμίνη, στην Tc και στην ιστιδίνη.

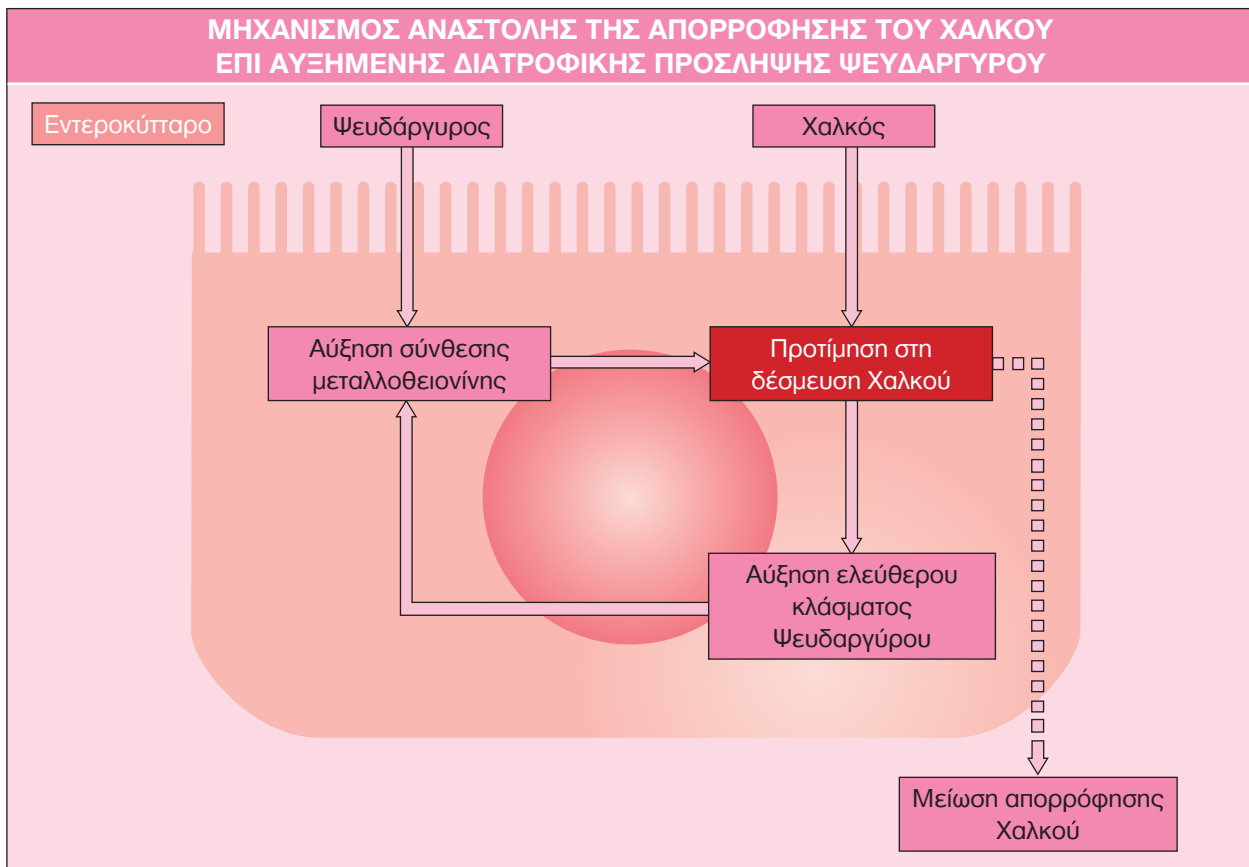
## Ιστική κατανομή Χαλκού

Η ποσότητα του χαλκού που αποθηκεύεται στον οργανισμό είναι πολύ μικρότερη (<150 mg) εν συγκρίσει με τα άλλα ιχνοστοιχεία και απαντάται σε μια ποικιλία κυττάρων και ιστών. Το ήπαρ φαίνεται να είναι ο βασικός αποθηκευτικός ιστός για το χαλκό, καθώς η συγκέντρωση του στον ενήλικα ανέρχεται στα 30 μg/gr ξηρού βάρους<sup>(29)</sup>. Λοιπά όργανα με υψηλή συγκέντρωση χαλκού είναι η καρδιά και ο εγκέφαλος (**Πίνακας 26.1**).

Ενδοκυτταρίως ο χαλκός στην συντριπτική πλειονότητα του βρίσκεται συνδεδεμένος με πρωτεΐνες. Η ποσότητα του χαλκού που ανευρίσκεται ελεύθερη ενδοκυτταρίως δεν φαίνεται να είναι περισσότερη από λίγα άτομα ανά κύτταρο.

## Ηπατικός μεταβολισμός και αποθήκευση Χαλκού

Η πρόσληψη του χαλκού από τα ηπατοκύτταρα είναι μια διαδικασία που υφίσταται κορεσμό, εξαρτάται από τη θερμοκρασία και δεν αποτελεί διαδικασία στην οποία να εμπλέκεται ανταγωνισμός με την πρόσληψη άλλων μεταλλικών ιόντων. Η μεταφορά του χαλκού διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης των ηπατοκυττάρων γίνεται κυρίως μέσω του Ctr1 μεταφορέα, αλλά φαίνεται ότι περιλαμβάνει και τον σχηματισμό συμπλόκων αμινοξέος-χαλκού και ενδεχομένως την αλβουμίνη<sup>(24)</sup>. Μόλις ο χαλκός εισέλθει στο ηπατοκύτταρο είτε αποθηκεύεται στη μεταλλοθειονίνη, είτε ενσωματώνεται στη σερουλο-



**Εικόνα 26.1:** Μηχανισμός αναστολής της απορρόφησης του Χαλκού, επί αυξημένης διατροφικής πρόσληψης Ψευδαργύρου. Η αυξημένη διατροφική πρόσληψη ψευδαργύρου, αυξάνει την σύνθεση της μεταλλοθειονίνης στα εντεροκύτταρα. Η μεταλλοθειονίνη παρουσιάζει αυξημένη συγγένεια πρόσδεσης με τον χαλκό εν συγκρίσει με τον ψευδάργυρο. Η αυξημένη συγγένεια πρόσδεσης με τον χαλκό οδηγεί σε αύξηση του ελεύθερου κλάσματος ψευδαργύρου, περαιτέρω αύξηση παραγωγής της μεταλλοθειονίνης και περαιτέρω αύξηση δέσμευσης του χαλκού. Ο φαύλος κύκλος που δημιουργείται οδηγεί στην αναστολή της απορρόφησης του χαλκού από τα εντεροκύτταρα και στην μείωση του χαλκού που εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία.

ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΙΣΤΩΝ ΣΕ ΧΑΛΚΟ		
	Ενήλικος	Παιδί
Ήπαρ	5,1 mg/gr	19,0 mg/gr
Καρδιά	3,0 mg/gr	2,6 mg/gr
Νεφροί	2,0 mg/gr	3,1 mg/gr
Εγκέφαλος	6,3 mg/gr	3,7 mg/gr

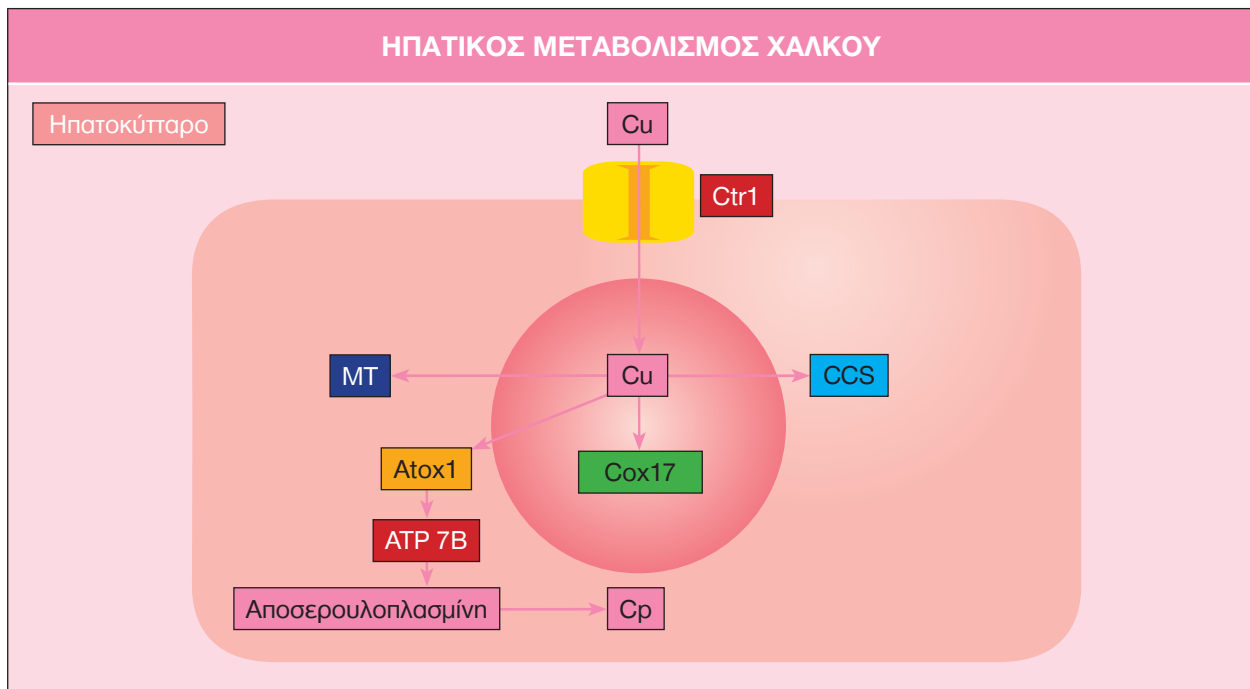
**Πίνακας 26.1:** Περιεκτικότητα ιστών σε Χαλκό (ως υδροποιημένοι ιστοί).

πλασμίνη και σε άλλες πρωτεΐνες, είτε απεκκρίνεται στη χολή (Εικόνα 26.2).

Εκτός του ρόλου του, ως το κύριο όργανο αποθήκευσης του χαλκού, το ήπαρ διαδραματίζει τον κύριο ρόλο στην ομοιοστασία του χαλκού στον οργανισμό καθώς ρυθμίζει την ποσότητα του χαλκού που είναι διαθέσιμη για τους εξωηπατικούς ιστούς μέσω της σύνθεσης σερουλοπλασμίνης, της ενσωμάτωσης του χαλκού στη

μεταλλοθειονίνη και της αποβολής χαλκού στη χολή<sup>(30)</sup>.

Για την σύνθεση της σερουλοπλασμίνης, ο χαλκός μεταφέρεται κατά μήκος του ενδοπλασματικού δικτύου μέσω της ATP7B και προστίθεται στην αποπρωτεΐνη αποσερουλοπλασμίνη. Σε περίσσεια χαλκού η ATP7B μετατοπίζεται στην μεμβράνη του χοληφόρου πορίσκου / καναλίσκου (bile canaliculus) και ο χαλκός απεκκρίνεται στη χολή.



**Εικόνα 26.2: Ηπατικός μεταβολισμός Χαλκού.** Ο χαλκός εισέρχεται στο ηπατοκύτταρο μέσω του Ctr1 μεταφορέα και είτε αποθηκεύεται ως μεταλλοθειονίνη (MT), είτε συνδέεται με τις σαπερόνες (CCS, Atox1, Cox17). Αναλόγως της σαπερόνης μεταφέρεται στην πρωτεΐνη στόχο. Για την σύνθεση της σερουλοπλασμίνης, ο χαλκός μεταφέρεται κατά μήκος του ενδοπλασματικού δικτύου μέσω της ATP7B και προστίθεται στην αποπρωτεΐνη, αποσερουλοπλασμίνη.

**CCS, Atox1, Cox17:** σαπερόνες, **MT:** μεταλλοθειονίνη, **Cp:** σερουλοπλασμίνη.

Ο χαλκός που απεκκρίνεται στη χολή δεν επαναπορροφάται, πιθανώς επειδή συμπλέκεται με χολικά άλατα<sup>(27)</sup>. Η απέκκριση του χαλκού μέσω της χολής αποτελεί τον κύριο μηχανισμό ομοιοστασίας του χαλκού.

Η σύνθεση της σερουλοπλασμίνης ρυθμίζεται από πολλούς παράγοντες. Τα επίπεδα της αυξάνονται στην κύηση, την λήψη στεροειδών και από του στόματος αντι-σπληνικών και τη φλεγμονώδη απόκριση. Η σερουλοπλασμίνη αποτελεί ένα πολυλειτουργικό οξειδωτικό ένζυμο το οποίο:

- Καταλύει την οξειδωση ανόργανων συστατικών, κυρίως του δισθενούς σιδήρου ( $Fe^{2+}$ ) και του μαγανίου ( $Mn^{2+}$ ). Η οξειδωση του  $Fe^{2+}$  σε  $Fe^{3+}$  είναι αναγκαία για την δέσμευση του σιδήρου στην τρανσφερίνη (για τον λόγο αυτό η σερουλοπλασμίνη είναι γνωστή και ως σιδηροοξειδάση I).
- Προστατεύει τα κύτταρα εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που παράγονται επί φλεγμονώδους απόκρισης (δράση ως πρωτεΐνη οξειάς φάσης)<sup>(24)</sup>.
- Δρα ως πρωτεΐνη μεταφοράς χαλκού<sup>(28)</sup>.

Μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί την ATP7B προκαλεί την νόσο του Wilson. Η διαταραχή της σύνθεσης της ATP7B οδηγεί σε μείωση της απέκκρισης του

χαλκού στην χολή, μείωση της παραγωγής σερουλοπλασμίνης, αύξηση της συγκέντρωσης του ελεύθερου (μη συνδεδεμένου με την σερουλοπλασμίνη) χαλκού στο πλάσμα και την αύξηση του χαλκού των ούρων. Η νόσος του Wilson εκδηλώνεται κλινικά με ηπατικές, νευρολογικές, και ψυχιατρικές εκδηλώσεις, που προκύπτουν ως αποτέλεσμα της συσσώρευσης του χαλκού στο ήπαρ, στα βασικά γάγγλια, στους νεφρούς και τον κερατοειδή χιτώνα.

#### **Αποθήκευση Χαλκού στο ήπαρ, κατά την διάρκεια της ενδομήτριας ζωής**

Στο έμβρυο, ο χαλκός αθροίζεται στο ήπαρ κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της κύησης. Η άθροιση αυτή χρησιμεύει για την διατήρηση της επάρκειας του χαλκού κατά την περιγεννητική περίοδο, αλλά κατά ορισμένους μπορεί να οφείλεται στο ότι τα χοληφόρα δεν έχουν σχηματιστεί ακόμη και ως εκ τούτου δεν έχει δημιουργηθεί ακόμη η κύρια οδός απέκκρισης του χαλκού<sup>(2)</sup>.

#### **Απέκκριση Χαλκού**

Η βασική οδός απέκκρισης του χαλκού από τον οργανισμό είναι μέσω της χολής. Σε περίσσεια χαλκού η ATP7B μετατοπίζεται στην μεμβράνη του χοληφόρου πορίσκου / καναλίσκου (bile canaliculus) και ο χαλκός απεκκρίνεται στα χοληφόρα<sup>(27,31)</sup>.



Ο χαλκός που απεκκρίνεται στην χολή, σχηματίζει σύμπλοκα με τα χολικά άλατα, κάτι που εμποδίζει την επαναρρόφηση του και την είσοδό του στην εντεροπατική κυκλοφορία <sup>(31)</sup>. Η συγκέντρωση του χαλκού που απεκκρίνεται μέσω της χολής και ανευρίσκεται στα κόπρανα αυξάνεται γραμμικά με την αύξηση της διατροφικής πρόσληψης.

Ένα μικρό ποσοστό (1-2%) του συνολικού χαλκού απεκκρίνεται από τον οργανισμό μέσω των ούρων. Η ποσότητα αυτή είναι σταθερή και δεν εξαρτάται από την διατροφική πρόσληψη.

Άλλοι οδοί απέκκρισης του χαλκού από τον οργανισμό αποτελούν ο ιδρώτας και η φυσιολογική απολέπιση των κερατινοκυττάρων του δέρματος. Η απέκκριση στον ιδρώτα και μέσω της φυσιολογικής απόπτωσης των κερατινοκυττάρων δεν επηρεάζεται από την διατροφική πρόσληψη <sup>(2)</sup>. Στις γυναίκες ίχνη χαλκού χάνονται κατά την έμμηνου ρύση, χωρίς όμως αυτή η ποσότητα να υπερβαίνει τις απώλειες από το δέρμα και ως εκ τούτου δεν επηρεάζει τη συνολική συγκέντρωση χαλκού του οργανισμού <sup>(1)</sup>.

Ο μεταβολισμός του χαλκού απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 26.3**.

## Βιολογικός ρόλος Χαλκού

Ο ρόλος του χαλκού, όπως όλων των μεταλλικών ιόντων διακρίνεται σε δομικό και λειτουργικό. Στην πρώτη περίπτωση αφορά στην σταθεροποίηση της δομής μιας πρωτεΐνης (χαλκοπρωτεΐνες), ενώ στην δεύτερη περίπτωση στην καταλυτική του επίδραση (χαλκοένζυμα). Οι χαλκοπρωτεΐνες και τα χαλκοένζυμα αυτά συμμετέχουν σε μια πληθώρα εξαιρετικά σημαντικών βιολογικών λειτουργιών όπως:

- Η παραγωγή κυτταρικής ενέργειας.
- Ο σχηματισμός του συνδετικού ιστού.
- Ο μεταβολισμός του σιδήρου.
- Η φυσιολογική λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος.
- Η αντιοξειδωτική προστασία.

Αναλόγως του τύπου του ενεργού κέντρου τα χαλκοένζυμα κατατάσσονται σε τύπου I, II, III, A, B, Z και συνδυασμούς τους (**Πίνακας 26.2**).

## Παραγωγή κυτταρικής ενέργειας

Το χαλκοένζυμο οξειδάση του κυτοχρώματος c, συμμετέχει στην μεταφορά ηλεκτρονίων στο μιτοχόνδριο και

στην παραγωγή κυτταρικής ενέργειας. Επί μείωσης των επιπέδων χαλκού επηρεάζεται σημαντικά η δραστηριότητα του ενζύμου <sup>(32)</sup>.

## Σχηματισμός του συνδετικού ιστού

Το χαλκοένζυμο λύσυλο-οξειδάση (LOX) καταλύει την διασύνδεση μεταξύ κολλαγόνου και ελαστίνης, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην φυσιολογική δομή και λειτουργία του συνδετικού ιστού <sup>(33)</sup>.

## Μεταβολισμός Σιδήρου

Έχουν περιγραφεί 4 χαλκοένζυμα τα οποία έχουν την ικανότητα να οξειδώνουν τον δισθενή σίδηρο σε τρισθενή <sup>(34)</sup>. Τα ένζυμα αυτά ονομάζονται σιδηροοξειδάσες και περιλαμβάνουν:

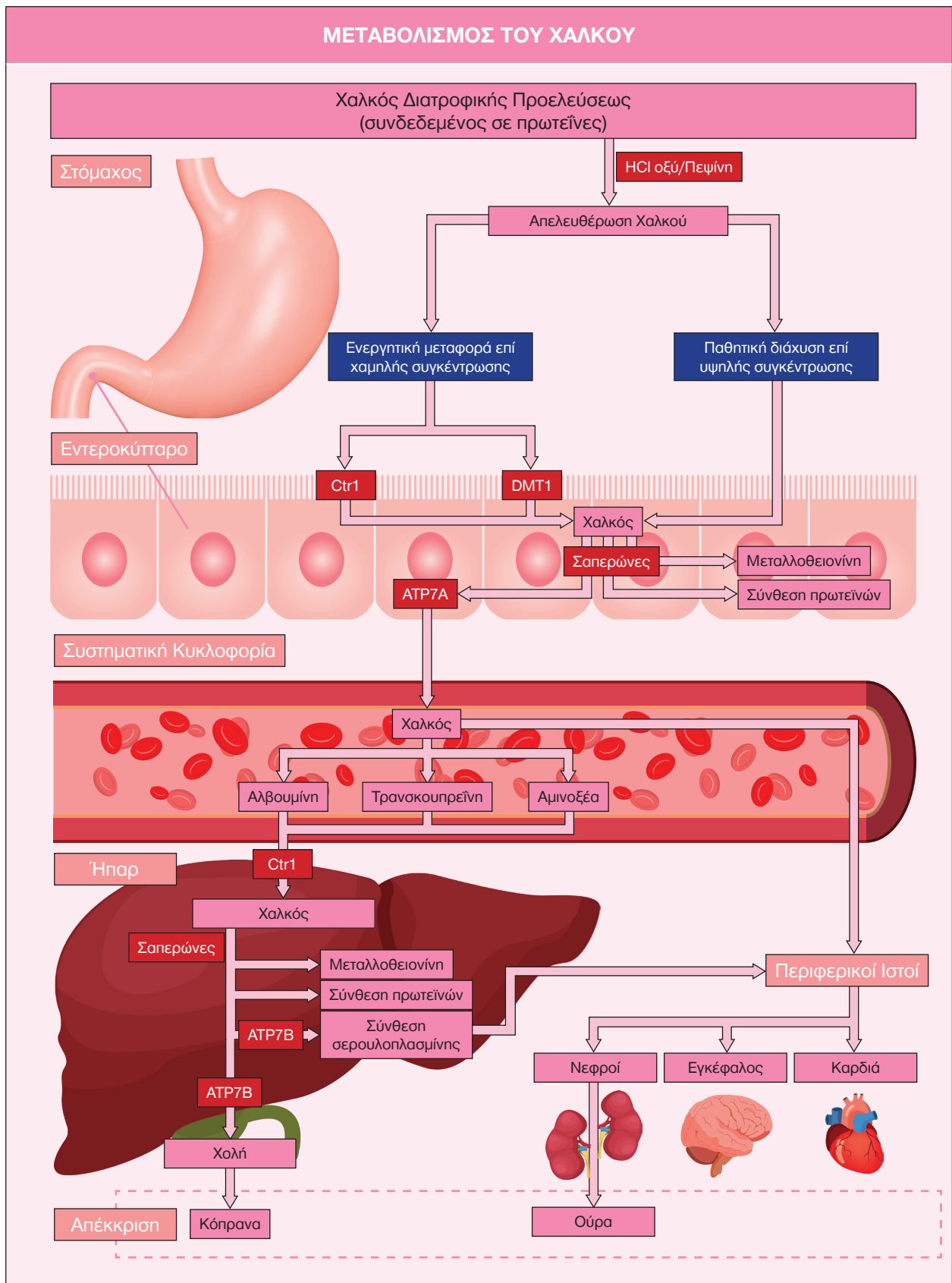
1. **Την σερουλοπλασμίνη του πλάσματος:** μεταφέρει το 95% του κυκλοφορούντος στο πλάσμα χαλκού και είναι απαραίτητη για τη οξείδωση του δισθενούς σιδήρου σε τρισθενή και την σύνδεση του με την τρανσφερίνη.
2. **Την σερουλοπλασμίνη των μακροφάγων:** οξειδώνει τον δισθενή σε τρισθενή σίδηρο κατά την έξοδό του από τα μακροφάγα.
3. **Την ηφαιστίνη:** οξειδώνει τον δισθενή σε τρισθενή σίδηρο κατά την έξοδό του από τα εντεροκύτταρα. Η οξείδωση του δισθενούς σε τρισθενή σίδηρο είναι απαραίτητο προαπαιτούμενο για την σύνδεση του στην τρανσφερίνη.
4. **Την πρωτεΐνη Zyklon:** οξειδώνει τον δισθενή σε τρισθενή στον πλακούντα.

## Λειτουργία κεντρικού νευρικού συστήματος

Η σύνθεση του ελύτρου μυελίνης εξαρτάται από την δραστηριότητα της οξειδάσης του κυτοχρώματος c. Επιπροσθέτως ο χαλκός εμπλέκεται στον μεταβολισμό των νευροδιαβιβαστών (π.χ. η β-μονοοξυγενάση της ντοπαμίνης μετατρέπει την ντοπαμίνη σε νοραδρεναλίνη, η μονοαμινοοξειδάση είναι ανασταλτικός παράγοντας στο μεταβολισμό νοραδρεναλίνης, αδρεναλίνης και ντοπαμίνης κλπ).

## Αντιοξειδωτική προστασία

Η αντιοξειδωτική δράση του χαλκού επιτυγχάνεται μέσω της δισμουτάσης του υπεροξειδίου (SOD) και της σερουλοπλασμίνης. Δυο μορφές δισμουτάσης του υπεροξειδίου περιέχουν χαλκό: η δισμουτάση του υπεροξειδίου χαλκού/ψευδαργύρου (copper/zinc SOD)



Εικόνα 26.3: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού του Χαλκού.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΧΑΛΚΟΕΝΖΥΜΩΝ	
Τύποι ενεργού κέντρου Χαλκού	Χαλκοένζυμα
I	Αζουρίνες, πλαστοκυανίνες, ψευδοαζουρίνες, αμικυανίνες
II	Cu/Zn υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), γαλακτική οξειδάση, β-μονοοξυγενάση της ντοπαμίνης, αμινοοξειδάσες
III	Τυροσινάση, αιμοκυανίνη
A(CuA)	Οξειδάση κυτοχρώματος c, αναγωγή N <sub>2</sub> O
B (CuB)	Οξειδάση κυτοχρώματος c
Z (CuZ)	Αναγωγή N <sub>2</sub> O
Συνδυασμοί I, II και III	Ασκορβική οξειδάση, λακκάση, σερουλοπλασμίνη

Πίνακας 26.2: Ταξινόμηση Χαλκοενζύμων αναλόγως του ενεργού τους κέντρου.

που ανευρίσκεται στην πλειονότητα των κυττάρων του οργανισμού και η εξωκυττάρια δισμουτάση του υπεροξειδίου που ανευρίσκεται κυρίως στους πνεύμονες και δευτερευόντως στο πλάσμα <sup>(33)</sup>. Η σερουλοπλασμίνη δρα αντιοξειδωτικά αφενός μεν δεσμεύοντας τον ελεύθερο χαλκό, αφετέρου μειώνοντας τον ελεύθερο σίδηρο, καθώς συμβάλλει στην οξειδωση του δισθενούς σε τρισθενή σίδηρο και στη δέσμευση του από την τρανσφερίνη <sup>(36)</sup>.

## Ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης

Την τελευταία δεκαετία προτάθηκε ότι τα ενδοκυττάρια επίπεδα του χαλκού μπορεί να συμμετάσχουν στην ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης, είτε άμεσα, μέσω πρόσδεσης των ιόντων χαλκού επί μεταγραφικών παραγόντων, είτε έμμεσα, μέσω ενδοκυττάριας αύξησης των επιπέδων οξειδωτικού στρες που οδηγούν σε ενεργοποίηση συγκεκριμένων μονοπατιών μεταγωγής κυτταρικού σήματος <sup>(37)</sup>.

## Χαλκός και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Χαλκού

Στις Η.Π.Α και τον Καναδά η Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) έχει καθορίσει συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) για τον χαλκό (Πίνακας 26.3). Οι συστάσεις αφορούν στην πρόληψη της ανεπάρκειας χαλκού και για τον καθορισμό τους χρησιμοποιήθηκε μια πληθώρα βιοδεικτών που αντικατοπτρίζουν το status χαλκού, όπως είναι η συγκέντρωση του χαλκού στο πλάσμα, η δραστηριότητα της σερουλοπλασμίνης του ορού, η δραστηριότητα της δισμουτάσης του υπεροξειδίου των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η συγκέντρωση του χαλκού των αιμοπεταλίων <sup>(1)</sup>.

Σε αντίθεση με το FNB, η EFSA έχει καθορίσει επίπεδα επαρκούς πρόσληψης χαλκού λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων για τον καθορισμό AR (μέσης απαίτησης) <sup>(2)</sup> (Πίνακας 26.4). Ο καθορισμός των επιπέδων επαρκούς πρόσληψης για τους ενήλικες και για παιδιά άνω του ενός έτους στηρίχθηκε σε δεδομένα από διατροφικές έρευνες σε οκτώ χώρες της ΕΕ και σε αποτελέσματα ορισμένων μελετών ισορροπίας (balance studies). Για βρέφη 7 - 11 μηνών ο καθορισμός των επιπέδων επαρκούς πρόσληψης έγινε με την προς τα πάνω προεκβολή των επιπέδων επαρκούς πρόσληψης των υγιών θηλαζόντων βρεφών ηλικίας 0-6 μηνών. Στην κύηση η αύξηση των επιπέδων επαρκούς πρόσληψης εν συγκρίσει με μη κυοφορούσες γυναίκες προκύπτει από την ποσότητα του χαλκού που αποθηκεύεται στον πλακούντα και στο κύημα και εν αναμονή των αυξημένων αναγκών που θα προκύψουν στην γαλουχία. Στην γαλουχία η αύξηση των επιπέδων επαρκούς πρόσληψης εν συγκρίσει με τις μη θηλάζουσες γυναίκες, αντικατοπτρίζει την απώλεια του χαλκού στο μητρικό γάλα <sup>(2)</sup>.

### Διατροφικές πηγές Χαλκού

Τα θαλασσινά και συγκεκριμένα τα οστρακοειδή αποτελούν μια εξαιρετική διατροφική πηγή χαλκού. Το κόκκινο κρέας και τα εντόσθια, όπως το βόειο συκώτι και τα νεφρά αποτελούν επίσης καλές διατροφικές πηγές χαλκού. Τέλος ορισμένες φυτικές προελεύσεως τροφές όπως είναι οι ξηροί καρποί, οι σπόροι, τα όσπρια, τα αποξηραμένα φρούτα, οι πατάτες και τα δημητριακά ολικής άλεσης αποτελούν επίσης καλές πηγές χαλκού. Η περιεκτικότητα του χαλκού στα τρόφιμα φυτικής προέλευσης εξαρτάται από ποικίλες παραμέτρους όπως είναι η περιοχή καλλιέργειας τους και οι συνθήκες παρασκευής και συσκευασίας τους. Στις ΗΠΑ η μέση ημερήσια διατροφική πρόσληψη χαλκού υπολογίζεται στα 1.000 με 1.600 μg <sup>(1)</sup>.

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΧΑΛΚΟΥ							
Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	>19 έτη
Άνδρες	200 µg*	220 µg*	340 µg	440 µg	700 µg	890 µg	900 µg
Γυναίκες	200 µg*	220 µg*	340 µg	440 µg	700 µg	890 µg	900 µg
Κύηση						1 mg	1 mg
Γαλουχία						1,3 mg	1,3 mg

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη

Πηγή: IOM (Institute of Medicine), 2001. *Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Food and Nutrition Board. National Academy Press, Washington, D.C., USA, 797 pp.*

Πίνακας 26.3: Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη Χαλκού σύμφωνα με το FNB.

ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΧΑΛΚΟΥ		
Ηλικία	Επαρκής Ημερήσια Πρόσληψη Χαλκού (Adequate Intake - AI)	
7 - 11 μήνες	0,4 mg	
1 - <3 έτη	0,7 mg	
3 - <10 έτη	1,0 mg	
10 - <18 έτη	Άνδρες	1,3 mg
	Γυναίκες	1,1 mg
≥18έτη	Άνδρες	1,6 mg
	Γυναίκες	1,3 mg
Κύηση	1,5 mg	
Γαλουχία	1,5 mg	

Πηγή: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for copper. EFSA Journal 2015;13(10):4253

Πίνακας 26.4: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Χαλκού σύμφωνα με την EFSA.

### Χαλκός στα συμπληρώματα διατροφής

Ο χαλκός που χρησιμοποιείται στα συμπληρώματα ανευρίσκεται σε μια πληθώρα χημικών μορφών, όπως είναι το χαλκικό οξειδίο, ο γλυκονικός χαλκός, ο θειικός χαλκός, ο ανθρακικός χαλκός, ο κλωριούχος χαλκός και τα χημικά σύμπλοκα του χαλκού με αμινοξέα. Η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη χημική μορφή χαλκού στα συμπληρώματα διατροφής είναι αυτή του θειικού χαλκού <sup>(38)</sup>. Ο χαλκός ανευρίσκεται σπάνια σε σκευάσματα συμπληρωμάτων ως το μοναδικό μέταλλο. Συνήθως απαντάται σε πολυβιταμίνες που περιέχουν ψευδάργυρο, ώστε να προληφθεί η πιθανότητα ανεπάρκειας χαλκού επί μακροχρόνιας λήψης του σκευάσματος.

### Ανεπάρκεια Χαλκού

#### Αξιολόγηση status Χαλκού του οργανισμού

Αν και έχουν προταθεί διάφοροι βιοδείκτες για την αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης και του status χαλκού του οργανισμού, εντούτοις κανείς δεν θεωρείται αξιόπιστος. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι βιοδείκτες περιγράφονται στη συνέχεια.

#### Συγκέντρωση Χαλκού ορού / πλάσματος

Η μέτρηση της συγκέντρωσης του χαλκού του ορού ή

του πλάσματος αποτελεί τον πλέον χρησιμοποιημένο βιοδείκτη. Παρά την ευρεία χρήση του και παρά το ότι θεωρείται ως ο πλέον αξιόπιστος δείκτης, καθώς αντανακλά την συγκέντρωση της σερουλοπλασμίνης του πλάσματος, αφενός μεν δεν προσδιορίζει τις αποθήκες χαλκού του οργανισμού, αφετέρου δύναται να επηρεαστεί από παράγοντες που επηρεάζουν την παραγωγή σερουλοπλασμίνης όπως είναι η φλεγμονή, η χρήση στεροειδών και από του στόματος αντισυλληπτικών. Ως εκ τούτου η σύγχρονη χρήση του περιορίζεται μόνο στην διάγνωση της έλλειψης χαλκού <sup>(2)</sup>.

### **Συγκέντρωση και δραστικότητα σερουλοπλασμίνης πλάσματος / ορού**

Παρά το γεγονός ότι η σερουλοπλασμίνη αποτελεί την κύρια πρωτεΐνη - φορέα του χαλκού στη συστηματική κυκλοφορία και παρά το γεγονός ότι η σύνθεση της και η δραστικότητα της μειώνεται σε έλλειψη χαλκού, δεν θεωρείται αξιόπιστος δείκτης του status χαλκού του οργανισμού, καθώς η σερουλοπλασμίνη αποτελεί πρωτεΐνη οξειάς φάσης και επηρεάζεται και από παράγοντες όπως είναι η χρήση στεροειδών και από του στόματος αντισυλληπτικών <sup>(2)</sup>.

### **Συγκέντρωση και δραστικότητα δισμουτάσης του υπεροξειδίου των ερυθρών αιμοσφαιρίων**

Παρά το γεγονός ότι η συγκέντρωση και η δραστικότητα της δισμουτάσης του υπεροξειδίου των ερυθρών αιμοσφαιρίων εξαρτάται από τα επίπεδα χαλκού, ο καθορισμός τους δεν θεωρείται αξιόπιστος δείκτης για την αξιολόγηση του status χαλκού του οργανισμού <sup>(39)</sup>.

### **Λοιποί βιοδείκτες**

Λοιποί βιοδείκτες που έχουν χρησιμοποιηθεί για τον καθορισμό του status χαλκού του οργανισμού χωρίς όμως να θεωρούνται ευαίσθητοι και ειδικοί, είναι η συγκέντρωση της διαμινοξειδάσης ορού <sup>(39-41)</sup>, η δραστικότητα της λυσοξιδάσης του δέρματος <sup>(39,42)</sup>, η συγκέντρωση του χαλκού των ερυθρών και των αιμοπεταλίων <sup>(39)</sup>, η δισμουτάση του υπεροξειδίου των λευκών <sup>(39)</sup>, η συγκέντρωση της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης <sup>(39)</sup>, η συγκέντρωση της οξειδάσης του κυτοχρώματος c <sup>(39)</sup>, η μέτρηση της ολικής γλουταθειόνης <sup>(39)</sup> και της πυριδολίνης των ούρων <sup>(39)</sup>.

Προσφάτως έχει προταθεί η μέτρηση του CCS mRNA (CCS: copper chaperone for SOD) ως αξιόπιστος δείκτης αξιολόγησης του status χαλκού του οργανισμού <sup>(43)</sup>.

### **Αιτιοπαθογένεια και κλινική εικόνα**

Αναλόγως της αιτιολογίας η ανεπάρκεια του χαλκού διακρίνεται σε συγγενή και επίκτητο.

### **Συγγενής ανεπάρκεια χαλκού (νόσος Menkes (MD) ή νόσος σγουρών μαλλιών (Kinky hair Disease))**

Η νόσος Menkes (MD) αποτελεί μια σοβαρή, πολυσυστημική διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού η οποία οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη μεταφοράς του χαλκού, ATP7A. Ως εκ τούτου ο χαλκός που λαμβάνεται από την διατροφή αδυνατεί να διέλθει μέσω των εντεροκυττάρων στη συστηματική κυκλοφορία. Η MD αποτελεί φυλοσύνδετη υπολειπόμενη νόσο που επηρεάζει κυρίως τους άνδρες, ενώ οι γυναίκες είναι συνήθως ασυμπτωματικοί φορείς. Η επίσημη συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι 1/300.000 στην Ευρώπη. Οι περισσότεροι ασθενείς γεννιούνται μετά από τελειόμηνη κύηση, με φυσιολογικά σωματομετρικά χαρακτηριστικά. Τα ασυνήθιστα αραιά και θαμπά μαλλιά του τριχωτού της κεφαλής, στην ηλικία των 1-2 μηνών μπορεί να είναι πρώτη ένδειξη της νόσου. Τα χαρακτηριστικά μαλλιά είναι υπο-ή αποχρωματισμένα, θαμπά και εύθραυστα και στην όραση και την αφή προσομοιάζουν με αστάλι. Πρόσθετα συμπτώματα είναι η καθυστέρηση της ανάπτυξης, οι δυσκολίες σίσισης, οι έμετοι και η διάρροια. Οι ασθενείς αναπτύσσουν προοδευτική κινητική δυσλειτουργία και επιληπτικές κρίσεις. Ο μυϊκός τόνος είναι συχνά μειωμένος στην πρώιμη παιδική ηλικία, αλλά αργότερα αντικαθίσταται από σπαστικότητα και αδυναμία των άκρων. Η νευρολογική σημειολογία της νόσου οφείλεται στην μειωμένη είσοδο του χαλκού στο ΚΝΣ. Η πρόγνωση είναι κακή και οι ασθενείς συνήθως πεθαίνουν στην πρώιμη παιδική ηλικία. Η έγκαιρη παρεντερική χορήγηση συμπληρωμάτων χαλκού-ιστιδίνης μπορεί να τροποποιήσει την συμπτωματολογία και την εξέλιξη της νόσου, παρέχοντας επιπλέον χαλκό στους ιστούς και στα χαλκο-εξαρτώμενα ένζυμα. Η από του στόματος χορήγηση χαλκού είναι αναποτελεσματική, καθώς ο χαλκός αδυνατεί να διέλθει στη συστηματική κυκλοφορία και παγιδεύεται εντός των εντεροκυττάρων <sup>(44,45)</sup>.

Μια νιότερη κλινική μορφή της νόσου Menkes, είναι το σύνδρομο των ινιακών κεράτων (OHS - Occipital Horn Syndrome). Η ακριβής συχνότητα είναι άγνωστη και έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα περίπου 20 περιπτώσεις. Η ονομασία του συνδρόμου οφείλεται στα χαρακτηριστικά ινιακά κέρατα, τα οποία είναι συμμετρικές εξοστώσεις που προεξέχουν από το ινιακό οστό με φορά προς τα κάτω. Οι εξοστώσεις μπορεί να παρατηρηθούν περίπου στα 1-2 έτη, αλλά συνήθως ανιχνεύονται περίπου στα 5-10 έτη, ενώ συνεχίζουν να αυξάνονται έως και την πρώιμη ενήλικη ζωή.

### **Επίκτητος ανεπάρκεια Χαλκού**

Η επίκτητος ανεπάρκεια χαλκού είναι σπάνια. Οι πληθυσμιακές ομάδες υψηλού κινδύνου εμφάνισης ανεπάρκειας χαλκού είναι:

- 1. Άτομα που λαμβάνουν παρατεταμένα υψηλές δόσεις ψευδαργύρου:** Η παρατεταμένη υψηλή πρόσληψη ψευδαργύρου προκαλεί ανεπάρκεια χαλκού λόγω διαταραχής της απορρόφησης του <sup>(46)</sup>. Τόσο στην Ευρώπη (EFSA) <sup>(14)</sup>, όσο και στις ΗΠΑ (FNB)<sup>(1)</sup>, ο καθορισμός του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης του ψευδαργύρου, έγινε λαμβάνοντας υπόψη τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από ανεπάρκεια χαλκού, ως αποτέλεσμα της δυσαπορρόφησης που προκαλείται επί παρατεταμένης πρόσληψης ψευδαργύρου (**Πίνακας 26.5**).
  - 2. Πάσχοντες από σύνδρομο δυσαπορρόφησης:** Οι πάσχοντες από νοσήματα που προκαλούν δυσαπορρόφηση των μικροθρεπτικών συστατικών από τον εντερικό βλεννογόνο, όπως είναι η κοιλιοκάκη <sup>(47,48)</sup>, η νόσος του Crohn, η χρόνια διάρροια, η κυστική ίνωση <sup>(49)</sup> και το σύνδρομο βραχέος εντέρου, μπορεί να εμφανίσουν ανεπάρκεια χαλκού.
  - 3. Πρόωρα νεογνά:** Τα πρόωρα νεογνά (ιδιαιτέρως τα λιποβαρή πρόωρα) έχουν μικρότερη συγκέντρωση χαλκού στο ήπαρ, καθώς ο χαλκός αθροίζεται κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης. Ως εκ τούτου εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας χαλκού.
  - 4. Νεογνά με χολόσταση από παρεντερική διατροφή στην οποία δεν περιέχεται χαλκός** <sup>(50)</sup>.
  - 5. Παιδιά και νήπια που σιτίζονται αποκλειστικά με γάλα αγελάδας:** Το γάλα αγελάδας είναι πτωχό σε χαλκό και ως εκ τούτου νήπια και παιδιά που σιτίζονται αποκλειστικά με αυτό εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας χαλκού.
  - 6. Άτομα με βαριά υποθρεψία.**
  - 7. Πάσχοντες από αχλωρυδρία ή άτομα υπό χρόνια λήψη αντιόξινων, αναστολέων H2 ή αναστολέων αντλίας πρωτονίων:** Η απορρόφηση του χαλκού απαιτεί όξινο pH στομάχου. Η διαταραχή της οξύτητας του γαστρικού βλεννογόνου προκαλεί διαταραχή της απορρόφησης του χαλκού.
- Το χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα της επίκτητης ανεπάρκειας χαλκού είναι η υπόχρωμη αναιμία, η οποία δεν υποστρέφει στην χορήγηση σιδήρου, αλλά στην

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ		
Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως
EFSA (European Food Safety Authority)	1-3 έτη	7
	4-6 έτη	10
	7-10 έτη	13
	11-14 έτη	18
	15-17 έτη	22
	>18 ετών	25
	Κύηση	25
	Γαλουχία	25
FNB (Food and Nutrition Board)	0-6 μηνών	4
	7-12 μηνών	5
	1-3 ετών	7
	4-8 ετών	12
	9-13 ετών	23
	14-18 ετών	34
	>19 ετών	40
	Κύηση	40
Γαλουχία	40	

Πίνακας 26.5: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Ψευδαργύρου, σύμφωνα με την EFSA και το FNB.

χορήγηση χαλκού. Αν και παλαιότερα θεωρείτο ότι η αναιμία προκύπτει ως απόρροια των χαμηλών επιπέδων σερουλοπλασμίνης που έχουν ως αποτέλεσμα την διαταραχή του μεταβολισμού του σιδήρου, η απουσία αναιμίας σε ασθενείς με κληρονομική ασερουλοπλασμιναιμία υποδηλώνει ότι πιθανόν να συνυπάρχει και άλλος μηχανισμός<sup>(51)</sup>.

Εκτός της ερυθράς σειράς η ανεπάρκεια χαλκού επηρεάζει και την σειρά των λευκών, προκαλώντας λευκοπενία<sup>(52,53)</sup> υποδηλώνοντας μια φυσιολογική επίδραση του χαλκού στον μυελό των οστών. Λοιπές κλινικές εκδηλώσεις της ανεπάρκειας χαλκού περιλαμβάνουν αποχρωματισμό του δέρματος και των μαλλιών, διαταραχή του σκελετού και της ανάπτυξης και οστεοπόρωση. Η οστεοπόρωση και οι λοιπές διαταραχές του σκελετού είναι οι πιο συχνές κλινικές εκδηλώσεις της ανεπάρκειας του χαλκού στα νεογνά και τα παιδιά<sup>(32,33)</sup>.

## Χαλκός στην κλινική πράξη

Η συσχέτιση των συγκεντρώσεων και της πρόσληψης (διατροφικής ή συμπληρωματικής) του χαλκού στην πρόληψη και την πρόγνωση της νόσου χαρακτηρίζεται από αντικρουόμενα ευρήματα στην βιβλιογραφία. Το γεγονός αυτό οφείλεται ενδεχομένως στον διπλό ρόλο που διαδραματίζει ο χαλκός στον οργανισμό, καθώς τόσο η έλλειψη του, όσο και η υπερεπάρκεια του (δράση ως προ-οξειδωτικό) μπορεί να εμπλέκονται σε παθογενετικούς μηχανισμούς.

Επιπροσθέτως η έλλειψη αξιόπιστων βιοδεικτών του status του χαλκού καθιστούν ακόμη δυσκολότερο τον καθορισμό του ρόλου του στην πρόληψη και την πρόγνωση της νόσου και στον καθορισμό υποπληθυσμών που ενδεχομένως να είναι γενετικά ευαίσθητοι στην έλλειψη ή υπερεπάρκεια χαλκού.

## Φυσιολογική λειτουργία ανοσοποιητικού συστήματος

Ο χαλκός διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα δεδομένα που δείχνουν αυτή την συσχέτιση, προκύπτουν από καταστάσεις έλλειψης χαλκού, όπως η λευκοπενία (με ουδετεροπενία) που αποτελεί ένα από τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα έλλειψης χαλκού. Τα ευρήματα της δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού επί έλλειψης χαλκού είναι πιο έντονα στα βρέφη. Πιο συγκεκριμένα βρέφη με νόσο του Menkes, εμφανίζουν συχνές και σοβαρές λοιμώξεις<sup>(54, 55)</sup>.

Αν και ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η έλλειψη χαλκού προκαλεί διαταραχή της ανοσιακής απόκρισης δεν έχει καθοριστεί, φαίνεται ότι ο χαλκός διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εγγενή (innate) ανοσία<sup>(56)</sup> και

πιο συγκεκριμένα στην διαφοροποίηση των μονοκυττάρων<sup>(57)</sup> και στην φαγοκυττάρωση των μικροβίων<sup>(58)</sup>.

Εν αντιθέσει πάντως με την επιβεβαιωμένη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού που εμφανίζεται επί έλλειψης χαλκού, η επίδραση της οριακής ανεπάρκειας χαλκού στο ανοσοποιητικό δεν έχει ακόμη καθοριστεί.

## Νόσος Alzheimer (AD)

Την τελευταία δεκαετία αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει την πιθανότητα η διαταραχή της ομοιοστασίας του χαλκού να εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου Alzheimer με τα ερευνητικά δεδομένα να είναι πάντως αντικρουόμενα. Πιο συγκεκριμένα ορισμένοι ερευνητές έχουν προτείνει ότι η ανεπάρκεια χαλκού παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της AD λόγω του ότι έχουν ανευρεθεί χαμηλά επίπεδα χαλκού και χαμηλή δραστηριότητα των χαλκοεξαρτώμενων ενζύμων στον εγκέφαλο πασχόντων από τη νόσο<sup>(60,61)</sup>. Επίσης, ένας περιορισμένος αριθμός δεδομένων καταδεικνύει ότι, ασθενείς με αυξημένα επίπεδα χαλκού εμφανίζουν μειωμένο κίνδυνο για την νόσο<sup>(62)</sup>. Αντιθέτως άλλα δεδομένα καταδεικνύουν ότι πάσχοντες από AD εμφανίζουν αύξηση του κλάσματος του «ελεύθερου» χαλκού (που δεν συνδέεται με την σερουλοπλασμίνη)<sup>(63,64)</sup> και υψηλότερα επίπεδα χαλκού ορού σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες<sup>(65)</sup>, ενώ προσφάτως έχουν περιγραφεί γενετικοί πολυμορφισμοί του γονιδίου της ATP7B, οι οποίοι πιθανόν τροποποιούν τον κίνδυνο ανάπτυξης AD<sup>(66)</sup>.

Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί με τους οποίους η διαταραχή της ομοιοστασίας του χαλκού αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης AD ή προκαλεί εξέλιξη της νόσου περιλαμβάνουν<sup>(67,68)</sup>:

- την επιμετάλλωση των πεπτιδίων του β-αμυλοειδούς και τον σχηματισμό πλακών,
- την εξάντληση των αποθεμάτων ψευδαργύρου στον εγκέφαλο και την πρόκληση οξειδωτικού στρες,
- και την άμεση πρόκληση εγκεφαλικής βλάβης.

Σε κάθε περίπτωση ενώ η διαταραχή της ομοιοστασίας του χαλκού είναι συχνό εύρημα της AD δεν έχει καθοριστεί αν ενέχεται στην παθογένεση ή είναι αποτέλεσμα της νόσου.

Η συσχέτιση της διατροφικής ή συμπληρωματικής πρόσληψης χαλκού και του κινδύνου εμφάνισης και της πρόγνωσης της AD, χαρακτηρίζεται επίσης από αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης σε 3.718 ηλικιωμένους αξιολογήθηκε το αποτέλεσμα της διατροφικής πρόσληψης λίπους και χαλκού επί της γνωστικής λειτουργίας, με την χρήση ερωτηματο-

λόγιων συχνότητας τροφίμων και διάφορες γνωστικές αξιολογήσεις. Σε συμμετέχοντες με υψηλή διατροφική πρόσληψη κορεσμένων και τρανς λιπαρών, η γνωστική μείωση ήταν μεγαλύτερη σε εκείνους στο υψηλότερο πεμπτημόριο της πρόσληψης χαλκού σε σύγκριση με το χαμηλότερο πεμπτημόριο (μέση πρόσληψη χαλκού 2,75 έναντι 0,88 mg ημερησίως)<sup>(69)</sup>. Βασιζόμενοι επίσης στον ρόλο που διαδραματίζει ο ψευδάργυρος ως από του στόματος χηλικός παράγοντας του χαλκού στην νόσο του Wilson, προτάθηκε ότι η συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου μπορεί να βελτιώσει την ομοιοστασία των μετάλλων αυτών και να συμβάλλει στην μείωση της εξέλιξης της νόσου. Σε μια μικρή τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε 60 ασθενείς με ήπια έως μέτρια νόσο του Alzheimer, η ημερήσια χορήγηση 150 mg βραδείας αποδέσμευσης οξικού ψευδαργύρου, διόρθωσε την ανεπάρκεια ψευδαργύρου, μείωσε τον ελεύθερο χαλκό του ορού και βελτίωσε τα scores στις κλίμακες εκτίμησης της νοητικής κατάστασης ADAS-Cog και MMSE<sup>(70)</sup>. Εν αντιθέσει με τα ανωτέρω ευρήματα, σε μικρή, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 68 άτομα με ήπια / μέτρια η συμπληρωματική ημερήσια χορήγηση 8 mg για ένα έτος καθυστέρησε τη μείωση του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου Αβ42 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό<sup>(71)</sup>. Η μείωση του Αβ42 έχει συνδεθεί με γνωστική επιδείνωση σε πάσχοντες από AD.

Η σημαντική αντίθεση των δεδομένων που αφορούν στην συσχέτιση της ομοιοστασίας και της πρόσληψης (διατροφικής ή συμπληρωματικής) του χαλκού με την εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου, καθιστούν αναγκαία την διεξαγωγή περισσότερων μελετών για τον καθορισμό του ρόλου του χαλκού στην AD.

## Καρδιαγγειακή νόσος

Σε in vitro μελέτες ο χαλκός και η σερουλοπλασμίνη προκαλούν οξειδωση της LDL χοληστερόλης<sup>(72)</sup>, οδηγώντας στην διατύπωση της υπόθεσης ότι πιθανόν τα υψηλά επίπεδα χαλκού εμπλέκονται στην διαδικασία της αθηρογένεσης, αυξάνοντας τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώνονται in vivo. Επιπροσθέτως τα χαλκοένζυμα δισμουτάση του υπεροξειδίου και η σερουλοπλασμίνη είναι γνωστό ότι διαθέτουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες, οδηγώντας στην διατύπωση της αντίθετης θεωρίας ότι δηλαδή η ανεπάρκεια χαλκού αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου<sup>(73)</sup>.

Η συσχέτιση μεταξύ χαλκού και καρδιαγγειακής νόσου, χαρακτηρίζεται από αντικρουόμενα ευρήματα σε μελέτες παρατήρησης. Σε μια μεγάλη μελέτη κοόρτης 1.197 ασυμπτωματικών ενηλίκων, ηλικίας 45 έως 64 ετών, αξιολογήθηκε η επίδραση της αυτοαναφερόμενης πρόσληψης χαλκού σε διάφορους μεταβολικούς δείκτες, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων κινδύνου αθηρωματικής νόσου (διαστολική αρτηριακή πίεση, συγκέ-

ντρωση ολικής χοληστερόλης, συγκέντρωση χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL)<sup>(74)</sup>. Τα επίπεδα διαστολικής αρτηριακής πίεσης, και η συγκέντρωση της ολικής και LDL χοληστερόλης ήταν σημαντικά χαμηλότερα στο υψηλότερο εν συγκρίσει με το χαμηλότερο τεταρτημόριο της διατροφικής πρόσληψης χαλκού (2,29 έναντι 1,12 mg χαλκού ημερησίως, αντίστοιχα). Αντιθέτως στην μελέτη NHANES (1976–1992) ο κίνδυνος θανάτου από στεφανιαία νόσο σε άτομα άνω των 30 ετών ήταν υψηλότερος κατά 2,87 φορές σε συμμετέχοντες στο υψηλότερο εν συγκρίσει με το χαμηλότερο τεταρτημόριο της συγκέντρωσης χαλκού του ορού (137 μg/dL έναντι <106 μg/dL χαλκού ορού, αντίστοιχα)<sup>(75)</sup>. Τα ευρήματα της NHANES επιβεβαιώνονται σε αντίστοιχη μελέτη που διεξήχθη στη Γερμανία σε πάσχοντες από οξεία στεφανιαία σύνδρομα<sup>(76)</sup>.

Η επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης χαλκού αποτέλεσε αντικείμενο ενός μικρού αριθμού παρεμβατικών μελετών. Οι μελέτες αυτές αφορούσαν υγιείς ενήλικες και όχι πάσχοντες από καρδιαγγειακή νόσο. Στις σημαντικότερες εξ αυτών:

- Η καθημερινή χορήγηση 2 mg στοιχειακού χαλκού (ως γλυκονικού χαλκού) για 8 εβδομάδες σε 70 υγιείς ενήλικες ηλικίας 45 έως 60 ετών αύξησε τη δραστηριότητα της δισμουτάσης του υπεροξειδίου των ερυθρών και της σερουλοπλασμίνης, αλλά δεν είχε καμία επίδραση στους υπόλοιπους δείκτες που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο (CRP, ομοκυστεΐνη, ολική, HDL και LDL χοληστερόλη)<sup>(77)</sup>.
- Η καθημερινή χορήγηση 3 - 6 mg στοιχειακού χαλκού (ως θεικού χαλκού) σε 16 υγιείς γυναίκες δεν είχε καμία επίδραση στους δείκτες που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο<sup>(78)</sup>. Στην ημερήσια δόση των 6 mg όμως, παρατηρήθηκε μείωση κατά 30% του ινωδολυτικού παράγοντα PAI-1 (ενεργοποιητής του πλασμινογόνου τύπου 1), υποδηλώνοντας μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Εν κατακλείδι, τα μέχρι σήμερα δεδομένα δεν επαρκούν για τον καθορισμό της συσχέτισης μεταξύ των συγκεντρώσεων ή της συμπληρωματικής χορήγησης χαλκού στον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.

## Οστεοπόρωση

Παρά τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει ο χαλκός στην σύνθεση του κολλαγόνου και στην ανάπτυξη του οστικού σκελετού, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης στην Ελλάδα από το Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης, η αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης χαλκού, σε άνδρες ή μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν ασκεί κάποια σημαντική επίδραση στον κίνδυνο για κατάγματα τα ισχίου<sup>(79,80)</sup>.



## Ασφάλεια λήψης Χαλκού

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συνθετέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της από του στόματος χορήγησης χαλκού σε δόσεις που ανευρίσκονται στην πλειονότητα των συμπληρωμάτων διατροφής (έως 10 mg) αφορούν στο γαστρεντερικό (επιγαστραλγία, ναυτία).

### Τοξικότητα

Δεν έχει περιγραφεί τοξικότητα λόγω διατροφικής πρόσληψης χαλκού ή πρόσληψης από συμπληρώματα διατροφής.

### Οξεία τοξικότητα

Η οξεία τοξικότητα από χαλκό είναι εξαιρετικά σπάνια. Έχει περιγραφεί στα πλαίσια επιμόλυνσης φαγητού, νερού ή άλλων πόσιμων υγρών, (π.χ. γάλα) ως αποτέλεσμα αποθήκευσης τους σε δοχεία και περιέκτες χαλκού<sup>(81)</sup> και στα πλαίσια απόπειρας αυτοκτονίας<sup>(14)</sup>.

Η κλινική εικόνα της οξείας δηλητηρίασης περιλαμβάνει ναυτία, έμετο, διάρροια, αιματοουρία, ηπατική τοξικότητα, ίκτερο, ολιγουρία ή ανουρία, επιγαστραλγία, ανορεξία, υπόταση, διάχυτο μυϊκό άλγος, μεταλλική γεύση, σπασμούς και κώμα. Τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό αποτελούν τα πρώιμα συμπτώματα της οξείας δηλητηρίασης, καθώς τα άλατα χαλκού και συγκεκριμένα τα ευδιάλυτα άλατα όπως ο θειικός χαλκός και ο νιτρικός χαλκός, έχουν έντονη ερεθιστική δράση όταν έρθουν σε επαφή με το βλεννογόνο του στόματος και του εντέρου. Η ερεθιστική τους δράση οφείλεται στην πρόκληση καθίζησης των πρωτεϊνών των κυττάρων από την ηλεκτροαρνητική ρίζα του άλατος. Για παράδειγμα, η λήψη διαλύματος  $\text{CuSO}_4$ , προκαλεί βλάβη στο βλεννογόνο του γαστρεντερικού σωλήνα παρόμοια με αυτή που προκαλούν τα διαβρωτικά οξέα<sup>(82)</sup>. Η θανατηφόρος από του στόματος δόση χαλκού σύμφωνα με τον WHO είναι 200 mg/kg σωματικού βάρους<sup>(83)</sup>.

Για την πρόληψη της οξείας τοξικότητας από την πόση επιμολυσμένου ύδατος, έχουν καθοριστεί κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την συγκέντρωση του χαλκού στο πόσιμο ύδωρ, τόσο από την Υπηρεσία Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ (1,3 mg χαλκού / λίτρο ύδατος) και από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (2 mg χαλκού / λίτρο ύδατος)<sup>(84)</sup>.

### Χρόνια τοξικότητα

Στον άνθρωπο η τοξικότητα ως αποτέλεσμα χρόνιας έκθεσης σε υψηλές δόσεις χαλκού δεν έχει μελετηθεί εκτενώς<sup>(14)</sup>. Έχουν περιγραφεί μεμονωμένες περιπτώσεις διάρροιας σε παιδιά<sup>(85)</sup>, γαστρεντερικών διαταρα-

χών<sup>(86)</sup> και οξείας ηπατικής ανεπάρκειας<sup>(87)</sup> ως αποτέλεσμα χρόνιας έκθεσης σε υψηλές συγκεντρώσεις χαλκού. Σε ό,τι αφορά στο επίπεδο της συγκέντρωσης του χαλκού οι Scheinberg και Sternlieb (1994)<sup>(88)</sup> εξέτασαν αναδρομικά έναν πληθυσμό 64.124 παιδιών, ηλικίας 0-5 ετών σε τρεις πόλεις της Μασαχουσέτης κατά την διάρκεια της περιόδου 1969-1991. Η συγκέντρωση του χαλκού στο πόσιμο νερό ήταν 8 mg / λίτρο ύδατος. Η έκθεση δεν ανέφερε καμία γαστρεντερική νόσο που να αποδόθηκε στην χρόνια έκθεση στον χαλκό και κανένα θάνατο από οποιοδήποτε τύπο παιδιατρικής ηπατικής νόσου.

Οι υποπληθυσμοί που θεωρούνται ευάλωτοι στην χρόνια έκθεση στον χαλκό είναι οι πάσχοντες από νόσο του Wilson, από Ινδική παιδική κίρρωση και από ιδιοπαθή τοξίνωση χαλκού.

**Νόσος Wilson:** Η νόσος Wilson ή ηπατοφακοειδής εκφύλιση αποτελεί σπάνια κληρονομική νόσο, με αυτοσωματικό υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομικότητας και παγκόσμιο επιπολασμό 3 ασθενείς/100.000 πληθυσμού. Πιο συγκεκριμένα οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου ATP7B, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη ATP7B-ATPase. Η μετάλλαξη του γονιδίου οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή της κωδικοποιημένης διαμεμβρανικής πρωτεΐνης μεταφοράς χαλκού στα ηπατοκύτταρα, με αποτέλεσμα την μείωση της απέκκρισης του χαλκού στην χολή, την αύξηση της συγκέντρωσης του ελεύθερου (μη συνδεδεμένου με την σερουλοπλασμίνη) χαλκού στο πλάσμα και την αύξηση του χαλκού των ούρων. Εκδηλώνεται κλινικά με ηπατικές, νευρολογικές και ψυχιατρικές εκδηλώσεις, που προκύπτουν ως αποτέλεσμα της συσσώρευσης του χαλκού στο ήπαρ, στα βασικά γάγγλια, στους νεφρούς και τον κερατοειδή χιτώνα (δακτύλιος Kayser-Fleisher)<sup>(89-91)</sup>. Εάν η νόσος αφηθεί χωρίς θεραπεία αποβαίνει θανατηφόρος σε 1-3 χρόνια μετά την έναρξη νευρολογικών συμπτωμάτων, λόγω ηπατικής ανεπάρκειας.

**Ινδική παιδική κίρρωση (ICC):** Η ινδική παιδική κίρρωση (ICC) αποτελεί μια θανατηφόρα ασθένεια της βρεφικής ηλικίας που περιγράφηκε στην Ινδία και σχετίζεται με τεράστια συσσώρευση χαλκού στο ήπαρ<sup>(92,93)</sup>. Κλινικοεργαστηριακά η ICC διαφέρει από τη νόσο του Wilson με προγενέστερη έναρξη της ηπατικής σημειολογίας, φυσιολογικές ή υψηλές συγκεντρώσεις σερουλοπλασμίνης ορού, διαφορετική ηπατική ιστοπαθολογία και πολύ υψηλότερες συγκεντρώσεις χαλκού στο ήπαρ<sup>(94)</sup>. Αν και η ICC έχει αποδοθεί παλαιότερα σε πρακτικές βρασμού και αποθήκευσης του γάλακτος σε δοχεία χαλκού και ορείχαλκου<sup>(95)</sup>, στην σύγχρονη εποχή θεωρείται ως γενετικό νόσημα του μεταβολισμού του χαλκού<sup>(96)</sup>.

**Ιδιοπαθής τοξίνωση χαλκού (ICT):** Η ιδιοπαθής τοξίνωση χαλκού (ICT), αποτελεί σπάνιο νόσημα με αυτο-

σωματικό υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομικότητας, το οποίο χαρακτηρίζεται από διαταραχή στον μεταβολισμό του χαλκού<sup>(97-101)</sup>. Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός της νόσου δεν έχει διευκρινιστεί. Κλινικο-εργαστηριακά η ICT (όπως και η ICC) διαφέρει από τη νόσο του Wilson με προγενέστερη έναρξη της ηπατικής σημειολογίας, φυσιολογικές ή υψηλές συγκεντρώσεις σερουλοπλασμίνης ορού και διαφορετική ηπατική ιστοπαθολογία. Όπως συνέβαινε και με την ινδική παιδική κίρρωση, η ιδιοπαθής τοξίνωση χαλκού θεωρείτο παλιότερα ως το αποτέλεσμα της χρόνιας έκθεσης σε υψηλές συγκεντρώσεις χαλκού.

### Αντενδείξεις

Η συμπληρωματική λήψη χαλκού αντενδείκνυται σε άτομα που πάσχουν από τη νόσο του Wilson, από Ινδική παιδική κίρρωση και από ιδιοπαθή τοξίνωση χαλκού.

### Προφυλάξεις

Η χορήγηση χαλκού πρέπει να γίνεται με προσοχή σε άτομα με διαταραχή της απέκκρισης της χολής, καθώς αποτελεί την κύρια απεκκριτική οδό του χαλκού.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η διατροφική πρόσληψη χαλκού και η πρόσληψη μέσω συμπληρωμάτων δεν αντενδείκνυται στην κύηση και στην γαλουχία. Το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης του χαλκού σύμφωνα με το FNB είναι 9 mg κατά την κύηση και 10 mg κατά την γαλουχία. Αντιθέτως η EFSA θεωρεί ότι το ανώτατο επίπεδο των 5mg χαλκού ημερησίως το οποίο έχει καθοριστεί στην Ευρώπη για τον ενήλικο, δεν ισχύει για την κύηση και την γαλουχία,

λόγω ανεπαρκών δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια λήψης σε αυτή την περίοδο της ζωής (δείτε: Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης).

### Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

Τόσο στην Ευρώπη (EFSA)<sup>(14)</sup>, όσο και στις ΗΠΑ (FNB)<sup>(1)</sup>, ο καθορισμός του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης του χαλκού, έγινε με βάση την μελέτη των Pratt και συν. (1985)<sup>(102)</sup>. Στην μελέτη αυτή χορηγήθηκαν 10 mg στοιχειακού χαλκού (ως γλυκονικός χαλκός) σε 7 υγιείς ενήλικες για διάστημα 12 εβδομάδων, χωρίς κανένας από τους συμμετέχοντες να εμφανίσει σημεία ηπατικής δυσλειτουργίας. Ως εκ τούτου τόσο η EFSA όσο και το FNB καθόρισαν ως NOAEL το επίπεδο των 10 mg στοιχειακού χαλκού ημερησίως. Για τον καθορισμό όμως εν συνεχεία του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης του χαλκού στον ενήλικο χρησιμοποιήθηκαν από τους 2 οργανισμούς διαφορετικοί παράγοντες αβεβαιότητας (UF - uncertainty factor). Η EFSA χρησιμοποίησε ως UF το 2, ενώ το FNB το 1 με αποτέλεσμα να προκύψουν ως UL για τον ενήλικο τα 5 mg και τα 10 mg χαλκού, αντίστοιχα. Με προσαρμογή των UL με βάση το σωματικό βάρος, προέκυψαν οι τιμές για τις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες (**Πίνακες 26.6 και 26.7**).

### Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις του χαλκού με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον **πίνακα 26.8**.

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΧΑΛΚΟΥ		
Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως
EFSA (European Food Safety Authority)	1-3 έτη	1
	4-6 έτη	2
	7-10 έτη	3
	11-14 έτη	4
	15-17 έτη	4
	>18 ετών	5
	Κύηση	-*
	Γαλουχία	-*

\*η EFSA θεωρεί ότι το ανώτατο επίπεδο των 5mg χαλκού ημερησίως δεν ισχύει για την κύηση και την γαλουχία, λόγω ανεπαρκών δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια λήψης σε αυτή την περίοδο της ζωής.

Πίνακας 26.6: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Χαλκού σύμφωνα με την EFSA.

## ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΧΑΛΚΟΥ

Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως	
FNB (Food and Nutrition Board)	0-6 μηνών	-*	
	7-12 μηνών	-*	
	1-3 ετών	1	
	4-8 ετών	3	
	9-13 ετών	5	
	14-18 ετών	8	
	>19 ετών	10	
	Κύηση	14-18 ετών	9
		>19 ετών	10
	Γαλουχία	14-18 ετών	8
>19 ετών		10	

\* αδύνατο να καθοριστεί UL στις συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες. Σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες ο χαλκός πρέπει να είναι αποκλειστικά διατροφικής προελεύσεως (από μητρικό γάλα ή και βρεφικές φόρμουλες)

Πίνακας 26.7: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Χαλκού σύμφωνα με το FNB.

## ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΧΑΛΚΟΥ

## Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις

<b>D-πενικιλλαμίνη</b>	Αποτελεί χηλικό παράγοντα που συνιστάται για την απομάκρυνση της περίσσειας του χαλκού σε ασθενείς με νόσο του Wilson. Ο χαλκός συνδέεται με την D-πενικιλλαμίνη με σχηματισμό μερκαπτιδίου μέσω της θειολικής ομάδας της D-πενικιλλαμίνης, με αποτέλεσμα να μειώνεται η σύνδεσή του με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, να αυξάνεται η νεφρική του απέκκριση και ως εκ τούτου να μειώνονται τα επίπεδα του στον ορό.  Από μελέτες in vitro φαίνεται ότι ένα άτομο χαλκού συνδέεται με δύο μόρια πενικιλλαμίνης <sup>(103)</sup> .
------------------------	--

## Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα

<b>Αμινοξέα (κυρίως η ιστιδίνη)</b>	Αύξηση της απορρόφησης χαλκού <sup>(1,2)</sup> .
<b>Γλουταθειόνη</b>	
<b>Κιτρικό οξύ</b>	
<b>Γλυκονικό οξύ</b>	
<b>Γαλακτικό οξύ</b>	
<b>Οξικό οξύ</b>	
<b>Μηλικό οξύ</b>	Μείωση της απορρόφησης χαλκού <sup>(8-15)</sup> .
<b>Σίδηρος</b>	
<b>Ψευδάργυρος</b>	
<b>Ασβέστιο</b>	
<b>Φωσφόρος</b>	
<b>Βιταμίνη C</b>	

Πίνακας 26.8: Αλληλεπιδράσεις Χαλκού.

## Βιβλιογραφία

1. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academies Press; 2001.
2. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for copper. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. *EFSA Journal* 2015;13(10):4253.
3. Collins JF. Copper. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:206-16.
4. Harvey LJ, Majsak-Newman G, Dainty JR, Lewis DJ, Langford NJ, Crews HM and Fairweather-Tait SJ, 2003. Adaptive responses in men fed low- and high-copper diets. *British Journal of Nutrition*, 90, 161-168.
5. Harvey LJ, Dainty JR, Hollands WJ, Bull VJ, Beattie JH, Venelinov TI, Hoogewerff JA, Davies IM and Fairweather-Tait SJ, 2005. Use of mathematical modeling to study copper metabolism in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81, 807-813.
6. Turnlund JR, 1998. Human whole-body copper metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition*, 67, 960S-964S.
7. M C Linder, M Hazegh-Azam. Copper Biochemistry and Molecular Biology, *Am J Clin Nutr*. 1996 May;63(5):797S-811S.
8. Sharp P, 2004. The molecular basis of copper and iron interactions. *Proceedings of the Nutrition Society*, 63, 563-569.
9. Haschke F., Ziegler E., Edwards B., Fomon S. Effect of iron fortification of infant formula on trace minerals absorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:768-73.
10. Finley E, Cerklewski F. Influence of ascorbic acid supplementation on copper status in young adult men. *Am J Clin Nutr* 1983;37:553-6.
11. Snedeker S, Smith S, Greger J. Effect of dietary calcium and phosphorus levels on the utilization of iron, copper and zinc by adult males. *J Nutr* 1982;112:136-43.
12. Yu S, West C, Beymen A. Increasing intakes of iron reduce status, absorption and biliary excretion of copper in rats. *Brit J Nutr* 1994;71:887-895.
13. Hedera P, Peltier A, Fink JK, Wilcock S, London Z and Brewer GJ, 2009. Myelopolyneuropathy and pancytopenia due to copper deficiency and high zinc levels of unknown origin II. The denture cream is a primary source of excessive zinc. *Neurotoxicology*, 30, 996-999.
14. EFSA. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, February 2006
15. Cousins R. Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev* 1985;65:238-44.
16. Jacob R., Skala J., Omaye S., Turnlund J. Effect of varying ascorbic acid intakes on copper absorption and ceruloplasmin levels of young men. *J Nutr* 1987;117:2109-2115.
17. Turnlund J. Copper nutritive, bioavailability and the influence of dietary factors *J am Diet Assoc* 1988;67:1219-1225.
18. Harrison MD, Jones CE., Dameron CT. Copper chaperons: function, structure and copper-binding properties *JBIC* 1999;4:145-53.
19. Huffman DL., O Halloran TVO. Function, structure and mechanism in intracellular copper trafficking proteins. *Annu Rev Biochem* 2001;70:677-701.
20. Cullota VC., Lin SJ, Schmidt P., Lomp LW., Casareno RL., Gitlin J. Intracellular pathways of copper trafficking in yeast and humans. *Adv Exp Med Biol* 1999;448:247-54.
21. Rosenzweig AC. Copper delivery by metallochaperone proteins. *Ass Chem Res* 2001;34:119- 281.
22. Linder M., Wooten L., Cerveza P., Cooton S., Shulze R., Lomedi N. Copper transport. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(suppl):965S-71S.
23. Bingham M., Ong T., Summer K., Middleton R., McArdle H. Physiologic function of the Wilson disease gene product ATP7B. *Am J Clin Nutr* 1998;67(suppl):982S.
24. Harris E. The transport of copper. In: Prasad AS, ed. *Essential and toxic trace elements in human health and disease: an update*. New York: Wiley-Liss, 1993;163-79.
25. Wirth PL and Linder MC, 1985. Distribution of copper among components of human serum. *Journal of the National Cancer Institute*, 75, 277-284.
26. Hellman NE and Gitlin JD, 2002. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annual Review of Nutrition*, 22, 439-458.
27. Wang Y, Hodgkinson V, Zhu S, Weisman GA and Petris MJ, 2011. Advances in the understanding of mammalian copper transporters. *Advances in Nutrition*, 2, 129-137.
28. Hilton M, Spenser DC, Ross P, Ramsey A and McArdle HJ, 1995. Characterisation of the copper uptake mechanism and isolation of the ceruloplasmin receptor/copper transporter in human placental vesicles. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1245, 153-160.
29. Dorea JG, Brito M and Araujo MO, 1987. Concentration of copper and zinc in liver of fetuses and infants. *Journal of the American College of Nutrition*, 6, 491-495.
30. Disilvestro R., Cousins R. Physiological ligands for copper and zinc. *Ann Rev Nutr* 1983;3:261-88
31. Prohaska JR and Gybina AA, 2004. Intracellular copper transport in mammals. *Journal of Nutrition*, 134, 1003-1006.
32. Uauy R, Olivares M, Gonzalez M. Essentiality of copper in humans. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(5 Suppl):952S-959S.
33. Turnlund JR. Copper. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:286-299.
34. Vashchenko G, MacGillivray RT. Multi-copper oxidases and human iron metabolism. *Nutrients*. 2013;5(7):2289-2313.
35. Harris ED. Copper. In: O'Dell BL, Sundel RA, eds. *Handbook of nutritionally essential minerals*. New York: Marcel Dekker, Inc; 1997:231-273.
36. Johnson MA, Fischer JG, Kays SE. Is copper an antioxidant nutrient? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1992;32(1):1-31.
37. Mattie MD, Mc Elwee MK, Freedman JH. Mechanism of copper-activated transcription: activation of AP-1, and the JNK/SAPK and p38 signal transduction pathways. *J Mol Biol*. 2008;383(5):1008-1018.
38. Hendler SS, Rorvik DR, eds. *PDR for Nutritional Supplements*. Montvale: Medical Economics Company, Inc; 2001.
39. Harvey LJ, Ashton K, Hooper L, Casgrain A and Fairweather-Tait SJ, 2009. Methods of assessment of copper status in humans: a systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89, 2009S2024S.
40. Kehoe CA, Turley E, Bonham MP, O'Connor JM, McKeown A, Faughnan MS and Coulter JA, 2000. Responses of putative indices of copper status to copper supplementation in human volunteers. *British Journal of Nutrition*, 84, 151-156.
41. O'Connor JM, Bonham MP, Turley E, McKeown A, McKelvey-Martin VJ, Gilmore WS and Strain JJ, 2003. Cop-

- per supplementation has no effect on markers of DNA damage and liver function in healthy adults (FOODCUE project). *Annals of Nutrition and Metabolism*, 47, 201-206.
42. Werman MJ, Bhatthana SJ and Turnlund JR, 1997. Dietary copper intake influences skin lysyl oxidase in young men. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 8, 201-204.
  43. Araya M, Gutierrez L and Arredondo M, 2014. CCS mRNA transcripts and serum CCS protein as copper marker in adults suffering inflammatory processes. *Biometals*, 27, 645-652.
  44. Tumer Z. An overview and update of ATP7A mutations leading to Menkes disease and occipital horn syndrome. *Hum Mutat*. 2013;34(3):417-429.
  45. Kodama H, Fujisawa C, Bhadrprasit W. Inherited copper transport disorders: biochemical mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Drug Metab*. 2012;13(3):237-250.
  46. Rowin J, Lewis SL. Copper deficiency myeloneuropathy and pancytopenia secondary to overuse of zinc supplementation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(5):750-751.
  47. Botero-Lopez JE, Araya M, Parada A, Mendez MA, Pizarro F, Espinosa N, et al. Micronutrient deficiencies in patients with typical and atypical celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:265-70.
  48. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656-76; quiz 77.
  49. Best K, McCoy K, Gemma S, DiSilvestro RA. Copper enzyme activities in cystic fibrosis before and after copper supplementation plus or minus zinc. *Metabolism*. 2004;53(1):37-41.
  50. Blackmer AB, Bailey E. Management of copper deficiency in cholestatic infants: review of the literature and a case series. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(1):75-86.
  51. Harris ZL, Klomp LW, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(5 Suppl):972S-977S.
  52. Bustos RI, Jensen EL, Ruiz LM, et al. Copper deficiency alters cell bioenergetics and induces mitochondrial fusion through up-regulation of MFN2 and OPA1 in erythropoietic cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;437(3):426-432.
  53. Peled T, Landau E, Prus E, Treves AJ, Nagler A, Fibach E. Cellular copper content modulates differentiation and self-renewal in cultures of cord blood-derived CD34+ cells. *Br J Haematol*. 2002;116(3):655-661.
  54. Failla ML, Hopkins RG. Is low copper status immunosuppressive? *Nutr Rev*. 1998;56(1 Pt 2):S59-64.
  55. Percival SS. Copper and immunity. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(5 Suppl):1064S-1068S.
  56. Hodgkinson V, Petris MJ. Copper homeostasis at the host-pathogen interface. *J Biol Chem*. 2012;287(17):13549-13555.
  57. Kelley DS, Daudu PA, Taylor PC, Mackey BE, Turnlund JR. Effects of low-copper diets on human immune response. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(2):412-416.
  58. Heresi G, Castillo-Duran C, Munoz C, Arevalo M, Schlesinger L. Phagocytosis and immunoglobulin levels in hypocupremic children. *Nutr Res*. 1985;5:1327-1334.
  59. Squitti R, Barbati G, Rossi L, et al. Excess of nonceruloplasmin serum copper in AD correlates with MMSE, CSF [β]-amyloid, and h-t. *Neurology*. 2006;67(1):76-82.
  60. Klevay LM. Copper. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010:604-11.
  61. Klevay LM. Alzheimer's disease as copper deficiency. *Med Hypotheses* 2008;70:802-7.
  62. Siotto M, Simonelli I, Pasqualetti P, Mariani S, Caprara D, Bucossi S, et al. Association Between Serum Ceruloplasmin Specific Activity and Risk of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2016;50:1181-9.
  63. Squitti R, Barbati G, Rossi L, et al. Excess of nonceruloplasmin serum copper in AD correlates with MMSE, CSF [β]-amyloid, and h-t. *Neurology*. 2006;67(1):76-82.
  64. Arnal N, Cristalli DO, de Alaniz MJ, Marra CA. Clinical utility of copper, ceruloplasmin, and metallothionein plasma determinations in human neurodegenerative patients and their first-degree relatives. *Brain Res*. 2010;1319:118-130.
  65. Ventriglia M, Bucossi S, Panetta V, Squitti R. Copper in Alzheimer's disease: a meta-analysis of serum, plasma, and cerebrospinal fluid studies. *J Alzheimers Dis*. 2012;30(4):981-984.
  66. Squitti R, Polimanti R. Copper phenotype in Alzheimer's disease: dissecting the pathway. *Am J Neurodegener Dis*. 2013;2(2):46-56.
  67. Squitti R, Polimanti R. Copper hypothesis in the missing heritability of sporadic Alzheimer's disease: ATP7B gene as potential harbor of rare variants. *J Alzheimers Dis*. 2012;29(3):493-501.
  68. Brewer GJ. Copper excess, zinc deficiency, and cognition loss in Alzheimer's disease. *Biofactors*. 2012;38(2):107-113.
  69. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. Dietary copper and high saturated and trans fat intakes associated with cognitive decline. *Arch Neurol*. 2006;63(8):1085-1088.
  70. Brewer GJ. Copper excess, zinc deficiency, and cognition loss in Alzheimer's disease. *Biofactors*. 2012;38(2):107-113.
  71. Kessler H, Pajonk FG, Bach D, et al. Effect of copper intake on CSF parameters in patients with mild Alzheimer's disease: a pilot phase 2 clinical trial. *J Neural Transm*. 2008;115(12):1651-1659.
  72. Fox PL, Mazumder B, Ehrenwald E, Mukhopadhyay CK. Ceruloplasmin and cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*. 2000;28(12):1735-1744.
  73. Jones AA, DiSilvestro RA, Coleman M, Wagner TL. Copper supplementation of adult men: effects on blood copper enzyme activities and indicators of cardiovascular disease risk. *Metabolism*. 1997;46(12):1380-1383.
  74. Bo S, Durazzo M, Gambino R, Berutti C, Milanesio N, Caropreso A, et al. Associations of dietary and serum copper with inflammation, oxidative stress, and metabolic variables in adults. *J Nutr* 2008;138:305-10.
  75. Ford ES. Serum copper concentration and coronary heart disease among US adults. *Am J Epidemiol* 2000;151:1182-8.
  76. Grammer TB, Kleber ME, Silbernagel G, Pilz S, Scharnagl H, Lerchbaum E, et al. Copper, ceruloplasmin, and long-term cardiovascular and total mortality (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Free Radic Res* 2014;48:706-15.
  77. DiSilvestro RA, Joseph EL, Zhang W, Raimo AE, Kim YM. A randomized trial of copper supplementation effects on blood copper enzyme activities and parameters related to cardiovascular health. *Metabolism* 2012;61:1242-6.
  78. Bugel S, Harper A, Rock E, O'Connor JM, Bonham MP, Strain JJ. Effect of copper supplementation on indices of copper status and certain CVD risk markers in young healthy women. *Br J Nutr* 2005;94:231-6.
  79. Conlan D, Korula R, Tallentire D. Serum copper levels in elderly patients with femoralneck fractures. *Age Ageing* 1990; 19:212-214.
  80. Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL. Dietary calcium and risk of hip fracture: 14-year prospective population study. *Lancet* 1988; 2:1046-1049.
  81. Bremner I. Manifestations of copper excess. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(5 Suppl):1069S-1073S.
  82. Κουτσελίνης Α., (1997). Τοξικολογία. Εκδόσεις: Επιστημονικές εκδόσεις "Γρηγόρης & Μαρία Παρισανού",

- Αθήνα, Τόμος Α'.
83. WHO (World Health Organisation) (1993). Guidelines for drinking water quality. Second Edition. Geneva. World Health Organisation.
  84. Fitzgerald DJ. Safety guidelines for copper in water. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(5 Suppl):1098S-1102S.
  85. Stenhammer L (1979). *Lakartidningen* 76: 2618-2620.
  86. Schafer SG and Schumann, K (1991). *Bundesgesundhbl* 7: 323-327.
  87. O'Donohue JW, Reid MA, Varghese A, Portmann B, Williams R (1993). Micronodular cirrhosis and acute liver failure due to chronic selfintoxication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 5: 561-562.
  88. Scheinberg IH and Sternlieb I (1994). Is non-Indian childhood cirrhosis caused by dietary copper? *Lancet*. 344: 1002-1004.
  89. Mak CM, Lam CW. Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2008;45(3):263-290.
  90. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(6):512-520.
  91. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008;47(6):2089-2111.
  92. Portmann B, Tanner MS, Mowat AP, Williams R (1978). Orcein positive liver deposits in Indian childhood cirrhosis. *Lancet* 1: 1338-1340.
  93. Tanner MS, Portmann B, Mowat AP, Williams R, Pandit AN, Mills CF, Bremner I (1979). Increased hepatic copper concentrations in Indian Childhood cirrhosis. *Lancet* 1: 1203-1205.
  94. Pandit A and Bhav S (1996). Present interpretation of the role of copper in Indian childhood cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 63: 830s-835s.
  95. Bhav Sa, Pandit AN, Tanner MS (1987). Comparison of feeding history of children with Indian childhood cirrhosis and paired controls. *JPGN* 6: 562-567.
  96. Agarwal SS, Lahori UC, Mehta SK, Smith DG and Bajai PC (1979). Inheritance of Indian childhood cirrhosis. *Hum Hered* 29: 82-89.
  97. Scheinberg IH, Sternlieb I (1996) Wilson disease and idiopathic copper toxicosis. *Am J Clin Nutr* 63:842S-845S.
  98. Müller T, Müller W, Feichtinger H (1998) Idiopathic copper toxicosis. *Am J Clin Nutr* 67:1082S-1086S.
  99. Nayak NC, Chitale AR (2013) Indian childhood cirrhosis (ICC) and ICC-like diseases: the changing scenario of facts versus notions. *Indian J Med Res* 137:1029-1042.
  100. Tatsumi Y, Kato A, Kato K, Hayashi H (2018) The interactions between iron and copper in genetic iron overload syndromes and primary copper toxicoses in Japan. *Hepatol Res* 48:679-691.
  101. Müller T, Langner C, Fuchsbichler A, Heinz-Erian P, Ellemunter H, Schlenck B, Bavdekar AR, Pradhan AM, Pandit A, MüllerHöcker J, Melter M, Kobayashi K, Nagasaka H, Kikuta H, Müller W, Tanner MS, Sternlieb I, Zatloukal K, Denk H (2004) Immunohistochemical analysis of Mallory bodies in Wilsonian and non Wilsonian hepatic copper toxicosis. *Hepatology* 39:963-969.
  102. Pratt WB, Omdahl JL, Sorenson JR (1985). Lack of effects of copper gluconate supplementation. *Am J Clin Nutr* 42: 681-682.
  103. Mowat AG and Huskisson EC: D-penicilamine in rheumatoid arthritis. *Clin Rheu D* is 2 (2): 319-333, 1975.



## 27. Μολυβδαίνιο

### Εισαγωγή

Το μολυβδαίνιο (Mo) αποτελεί βασικό ιχνοστοιχείο που απαντάται φυσικά στο νερό (ως διαλυτά μολυβδαινικά -  $\text{Mo(VI)O}_4^{2-}$ ) και σε πληθώρα τροφών. Ως μέταλλο μετάπτωσης ανευρίσκεται σε πολλές οξειδωτικές καταστάσεις με τις σταθερότερες εξ αυτών να αποτελούν οι +4 και +6.

Στον άνθρωπο αποτελεί δομικό συστατικό τεσσάρων μολυβδαινοενζύμων, στα οποία ενσωματώνεται ως συμπαράγοντας του μολυβδαινίου (MoCo). Τα ένζυμα αυτά είναι:

1. η θειική οξειδάση
2. η οξειδάση της ξανθίνης (ξανθινοξειδάση)
3. η οξειδάση της αλδεΐδης και
4. η μιτοχονδριακή αναγωγή της αμιδοξίμης (mARC).

Τα μολυβδαινοένζυμα συμμετέχουν στον μεταβολισμό αμινοξέων και ετεροκυκλικών ενώσεων που περιέχουν θείο, συμπεριλαμβανομένων των πουρινών και πυριμιδινών<sup>(1-3)</sup>. Η οξειδάση της ξανθίνης (ξανθινοξειδάση), η οξειδάση της αλδεΐδης και η μιτοχονδριακή αναγωγή της αμιδοξίμης συμμετέχουν επίσης στον μεταβολισμό φαρμάκων και τοξινών<sup>(1-7)</sup>. Στα φυτά και σε κατώτερους οργανισμούς τα ένζυμα που περιέχουν μολυβδαίνιο χρησιμοποιούνται στη βακτηριακή μετατροπή του ατμοσφαιρικού αζώτου σε νιτρικά ιόντα, στην μετατροπή του  $\text{NO}_3$  σε  $\text{NH}_3$ , στην πρωτεϊνοσύνθεση και σε ορισμένες οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις<sup>(2)</sup>. Ως εκ τούτου το μολυβδαίνιο δεν αποτελεί μόνο απαραίτητο ιχνοστοιχείο για την φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, αλλά όλου του οικοσυστήματος.

Παρά τον σημαντικό του βιολογικό ρόλο, το μολυβδαίνιο είναι ευρύτερα γνωστό για τις εφαρμογές του στην βιομηχανία, όπου χρησιμοποιείται στην παρασκευή υψηλής αντοχής χάλυβα, ηλεκτρικού εξοπλισμού, καταλυτών και χρωστικών μολυβδαινίου<sup>(2)</sup>. Η κύρια πηγή βιομηχανικής παραγωγής ενώσεων μολυβδαινίου, είναι ο μολυβδαινίτης ( $\text{MoS}_2$ ), ο οποίος αποτελεί την ορυκτή μορφή του μετάλλου. Οι ενώσεις μολυβδαινίου χρησιμοποιούνται επίσης στην γεωργία, στην παρασκευή λιπασμάτων<sup>(8,9)</sup>.

### Μεταβολισμός Μολυβδαινίου

#### Απορρόφηση Μολυβδαινίου

Η θέση και ο μηχανισμός απορρόφησης του μολυβδαινίου από τον γαστρεντερικό αυλό του ανθρώπου δεν

έχουν πλήρως καθοριστεί<sup>(10)</sup>. Στα ζώα το  $\text{Mo(VI)}$  απορροφάται από το δωδεκαδάκτυλο και το εγγύς τμήμα της νήσιδας. Το υψηλό ποσοστό απορρόφησης του μολυβδαινίου σε ένα μεγάλο εύρος διατροφικής πρόσληψης υποδηλώνει την ύπαρξη ενός μηχανισμού παθητικής διάχυσης<sup>(1)</sup>. Τα τελευταία χρόνια όμως έχει περιγραφεί μια οικογένεια πρωτεϊνών με υψηλή συγγένεια σύνδεσης με το μολυβδαίνιο, οι οποίες πιθανώς συμμετέχουν στην ενεργό μεταφορά του μολυβδαινίου στα εντεροκύτταρα του ανθρώπου και των ζώων<sup>(11,12)</sup>. Επιπροσθέτως αυτού του εξειδικευμένου συστήματος ενεργού μεταφοράς το μολυβδαίνιο εισέρχεται πιθανώς με μη ειδικό τρόπο στο εσωτερικό των εντεροκυττάρων, μέσω του συστήματος ενεργού μεταφοράς του θείου, όπως προδίδουν δεδομένα που έχουν ληφθεί από φυτά<sup>(13)</sup> και ζώα<sup>(14)</sup>.

Το ποσοστό του μολυβδαινίου που απορροφάται όταν προσλαμβάνεται με μορφή διαλυτού μολυβδαινικού στο νερό, σε υψηλή δόση έως 1 mg αγγίζει το 100%. Το αντίστοιχο ποσοστό μολυβδαινίου που απορροφάται όταν προσλαμβάνεται με στερεά τροφή είναι μικρότερο, αλλά παραμένει πολύ υψηλό (90-94%)<sup>(15,16)</sup>. Η υψηλή βιοδιαθεσιμότητα του μολυβδαινίου υποδηλώνει ότι η εντερική απορρόφηση δεν ασκεί ρυθμιστικό ρόλο στην ομοιοστασία του μολυβδαινίου του οργανισμού<sup>(2)</sup>.

#### Παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Μολυβδαινίου

Η απορρόφηση του μολυβδαινίου από τον γαστρεντερικό αυλό μειώνεται με:

- **Το μαύρο τσάι**<sup>(15,16)</sup>.
- **Το βολφράμιο:** αποτελεί έναν από του γνωστότερους αναστολείς της απορρόφησης του μολυβδαινίου και χρησιμοποιείται για την πειραματική πρόκληση ανεπάρκειας μολυβδαινίου στα ζώα. Η ανασταλτική δράση του βολφραμίου θεωρείται ίσως σημαντικής για τον άνθρωπο, λόγω της σπάνιας ανεύρεσης βολφραμίου στο περιβάλλον και ως εκ τούτου στην τροφική αλυσίδα<sup>(14)</sup>.
- **Το θείο:** η πρόσληψη υψηλών ποσοτήτων θείου προκαλεί μείωση της απορρόφησης του μολυβδαινίου στα ποντίκια και τα πρόβατα, υποδηλώνοντας κοινή οδό ενεργητικής μεταφοράς του θείου και του μολυβδαινίου στα εντεροκύτταρα<sup>(14)</sup>.

#### Συστηματική κυκλοφορία Μολυβδαινίου

Οι συγκεντρώσεις μολυβδαινίου στο αίμα ατόμων με συνήθη διατροφική πρόσληψη, κυμαίνονται μεταξύ 3-11 nmol/L. Δεν έχει καθοριστεί με ποια πρωτεΐνη του πλάσματος μεταφέρεται το μολυβδαίνιο στους ιστούς. Δεδομένα από in vitro μελέτες δείχνουν ότι ένα μικρό



ποσοστό μολυβδαινίου συνδέεται με την α2 μικροσφαιρίνη <sup>(18)</sup>, ενώ το μεγαλύτερο μέρος αυτού κυκλοφορεί ως ελεύθερο (μη συνδεδεμένο) μολυβδαίνιο <sup>(19)</sup>. Μέρος του μολυβδαινίου του αίματος προσλαμβάνεται μέσω ενός μεταφορέα ανιόντων από τα ερυθρά αιμοσφαίρια <sup>(20)</sup>, και συνδέεται με ενδοκυττάρια πρωτεΐνες <sup>(1)</sup>.

## Ιστική κατανομή και αποθήκευση Μολυβδαινίου

Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις μολυβδαινίου ανευρίσκονται στο ήπαρ και στους νεφρούς (1,3 - 2,9 mg και 1,6 mg/kg ξηρού βάρους, αντίστοιχα). Μικρότερες ποσότητες μολυβδαινίου ανευρίσκονται στον πνεύμονα (0,15 mg/kg ξηρού βάρους) <sup>(21)</sup>, τον εγκέφαλο και τους μύες (0,15mg/kg ξηρού βάρους αθροιστικά) <sup>(21)</sup> και στα μαλλιά (0,03 mg/kg ξηρού βάρους) <sup>(22)</sup>. Η συνολική ποσότητα μολυβδαινίου στον ανθρώπινο οργανισμό κυμαίνεται μεταξύ 2,2 και 2,3 mg.

Η αποθήκευση του μολυβδαινίου στον άνθρωπο είναι χαμηλή, καθώς σχεδόν το σύνολο του μολυβδαινίου του οργανισμού ανευρίσκεται υπό μορφή μολυβδαινοενζύμων. Ο μηχανισμός με τον οποίο το μολυβδαίνιο προσλαμβάνεται από τους ιστούς για την σύνθεση των μολυβδαινοενζύμων δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητός

<sup>(23)</sup>. Η ενσωμάτωση του μολυβδαινίου στα μολυβδαινοενζυμα γίνεται με τη μορφή συμπαράγοντα (συμπαράγοντας του μολυβδαινίου -MoCo).

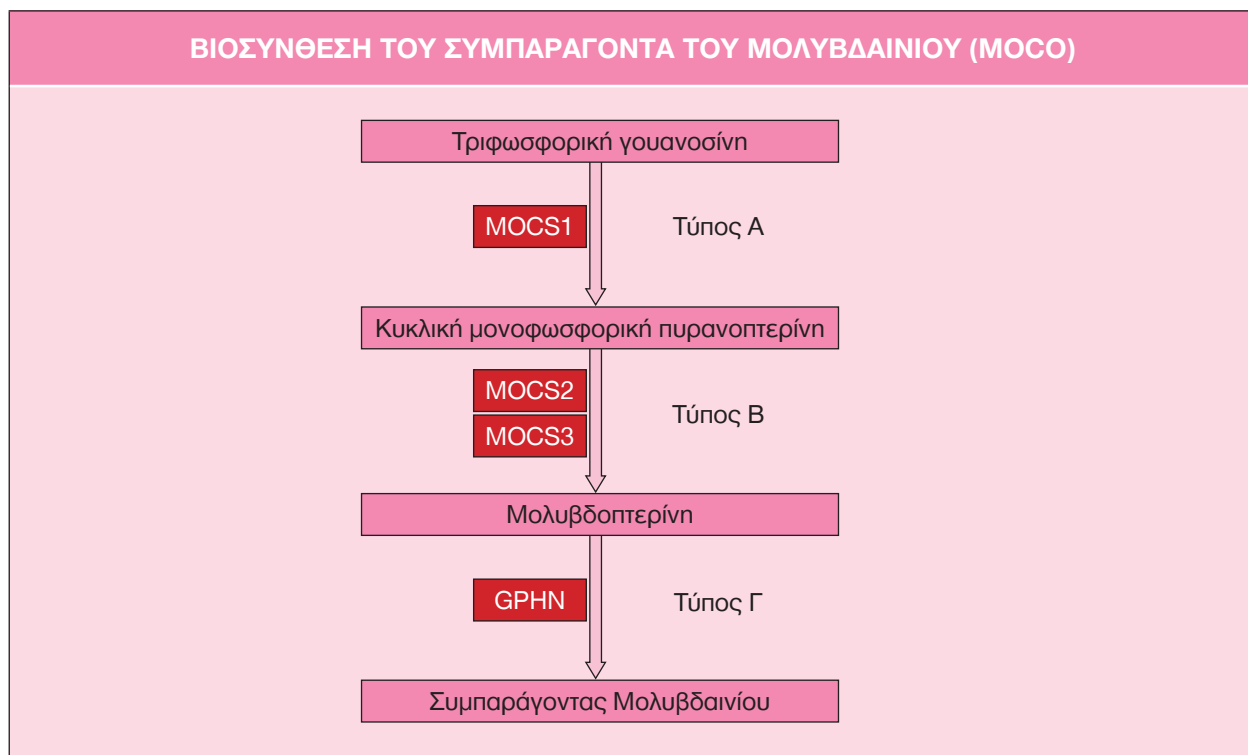
Η σύνθεση του MoCo λαμβάνει χώρα σε τρία βιοσυνθετικά βήματα, στο τελευταίο εκ των οποίων το μολυβδαίνιο συνδέεται με ένα ή δύο μόρια διθειολικής μολυβδοπτερίνης (**Εικόνα 27.1**).

Στο ήπαρ εμβρύων η συγκέντρωση μολυβδαινίου είναι επτά φορές χαμηλότερη σε σύγκριση με τους ενήλικες <sup>(24)</sup>. Η διαφορά αυτή αποδίδεται στην έλλειψη αποθηκών μολυβδαινίου και στις χαμηλές απαιτήσεις μολυβδαινίου του εμβρύου <sup>(25)</sup>.

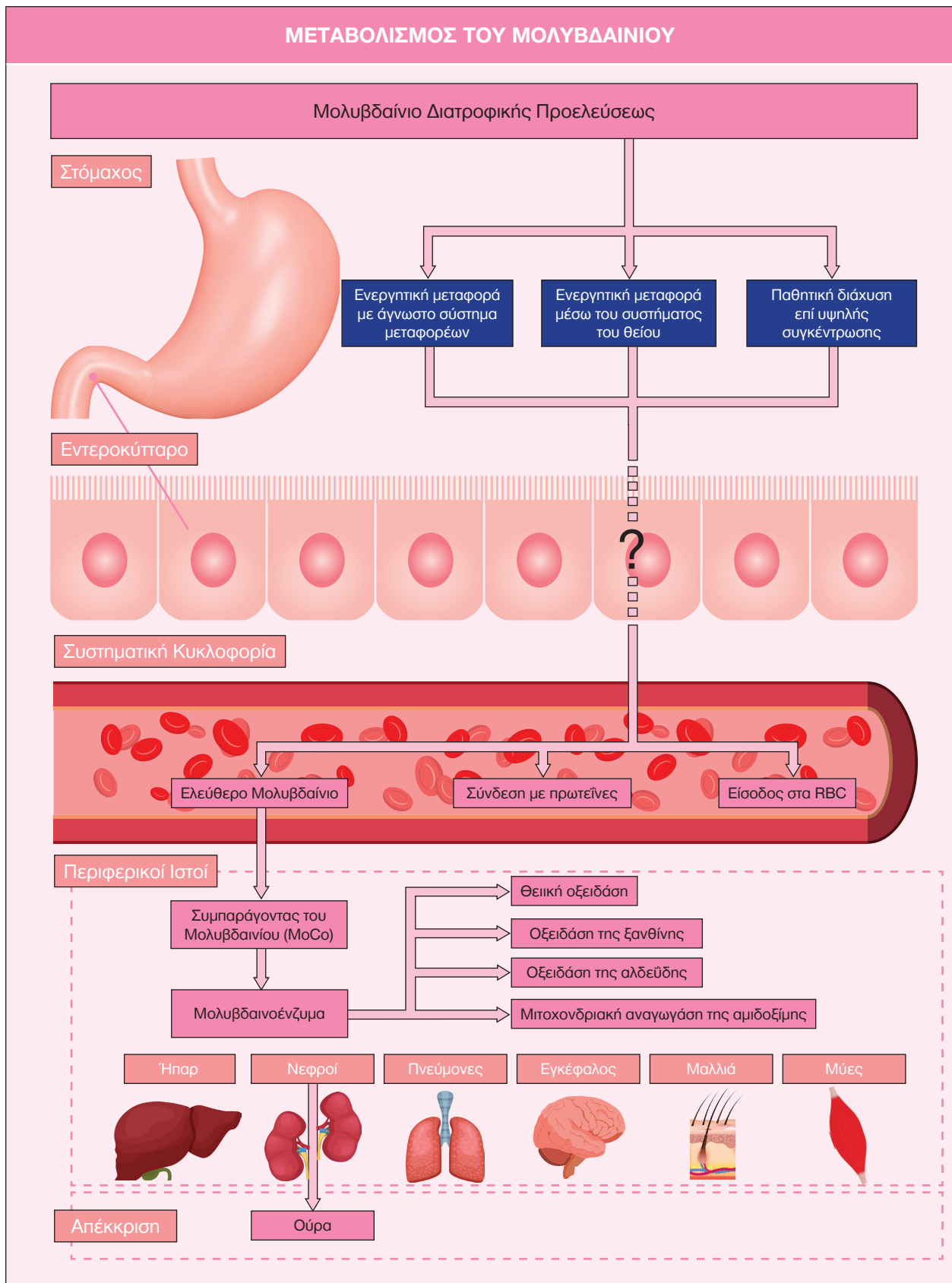
## Απέκκριση Μολυβδαινίου

Οι νεφροί αποτελούν το κύριο όργανο απέκκρισης και ρύθμισης της ομοιοστασίας του μολυβδαινίου. Επί χαμηλής διατροφικής πρόσληψης μολυβδαινίου, η νεφρική απέκκριση αποτελεί το 60% της πρόσληψης, ενώ αυτή αυξάνεται έως και στο 90%, όταν η διατροφική πρόσληψη είναι υψηλή <sup>(26,27)</sup>.

Ο μεταβολισμός του μολυβδαινίου απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 27.2**.



**Εικόνα 27.1: Βιοσύνθεση του συμπαράγοντα του Μολυβδαινίου (MoCo).** Η σύνθεση του συμπαράγοντα του μολυβδαινίου στον οργανισμό γίνεται δεινονο μέσω μιας βιοσυνθετικής διαδικασίας 3 βημάτων που εμπλέκει 4 γονίδια: το MOCS1, το MOCS2, το MOCS3 και το GPHN. Έως σήμερα έχουν περιγραφεί πάνω από 60 μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών που αφορούν ως επί το πλείστον τα γονίδια MOCS1 και MOCS2. Αναλόγως της εντόπισης των μεταλλάξεων διακρίνουμε 3 τύπους συγγενούς ανεπάρκειας μολυβδαινίου (Ανεπάρκεια του συμπαράγοντα του Μολυβδαινίου): τύποι Α, Β και Γ.



Εικόνα 27.2: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού του Μολυβδαίνιου.

## Βιολογικός ρόλος Μολυβδαινίου

Ο βιολογικός ρόλος του μολυβδαινίου στον άνθρωπο προκύπτει από το ότι αποτελεί βασικό δομικό συστατικό των 4 μολυβδαινοενζύμων: της θειικής οξειδάσης, της οξειδάσης της ξανθίνης (ξανθινοξειδάση), της οξειδάσης της αλδεΐδης και της μιτοχονδριακής αναγωγάσης της αμιδοξίμης (mARC).

Ο βιολογικός ρόλος των μολυβδαινοενζύμων είναι εξαιρετικά σημαντικός για την ομοιοστασία του ανθρώπινου οργανισμού, καθώς:

- Η θειική οξειδάση καταλύει την μετατροπή του θειώδους σε θειικό, μια αντίδραση που είναι απαραίτητη για τον μεταβολισμό των θειούχων αμινοξέων (της μεθειονίνης και της κυστεΐνης) (**Εικόνα 27.3**).
- Η οξειδάση της ξανθίνης (ξανθινοξειδάση) παίζει κεντρικό ρόλο στον μεταβολισμό των πουρινών καταλύοντας την οξειδωση της υποξανθίνης και της ξανθίνης σε ουρικό οξύ στους νεφρούς και στο ήπαρ (**Εικόνα 27.4**).
- Η οξειδάση της αλδεΐδης οξειδώνει πουρίνες, πυριμιδίνες και πτεριδίνες και συμμετέχει στο μεταβολισμό του νικοτινικού οξέος. Μαζί με την ξανθινοξειδάση συμμετέχει στον καταβολισμό φαρμάκων και τοξινών (**Εικόνα 27.4**).
- Ο ρόλος της μιτοχονδριακής αναγωγάσης της αμιδοξίμης (mARC) δεν έχει πλήρως καθοριστεί καθώς αποτελεί ένζυμο, το οποίο έχει περιγραφεί σχετικά προσφάτως <sup>(28)</sup>. Πρώιμα στοιχεία δείχνουν ότι η mARC σχηματίζει ένα ενζυμικό σύστημα τριών συστατικών με το κυτόχρωμα b5 και την αναγωγάση του NADH κυτοχρώματος b5, το οποίο καταλύει την αποτοξίνωση των μεταλλαξιογόνων Ν-υδροξυλιωμένων βάσεων <sup>(29)</sup>.

## Μολυβδαίνιο και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Μολυβδαινίου

Στις Η.Π.Α και τον Καναδά η Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) έχει καθορίσει συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) για το μολυβδαίνιο (**Πίνακας 27.1**). Οι συστάσεις αναθεωρήθηκαν σχετικά προσφάτως (το 2001) και βασίστηκαν σε 2 καλά σχεδιασμένες ελεγχόμενες μελέτες ισορροπίας που διεξήχθησαν σε 8 υγιείς ενήλικες <sup>(30,31)</sup>. Οι συστάσεις για τα παιδιά και τους εφήβους προέκυψαν με την προσαρμογή των επιπέδων του ενήλικου, βάσει του μεταβολικού βάρους (kg<sup>0,75</sup>) <sup>(1)</sup>. Για βρέφη έως ενός έτους καθορίστηκε επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)), βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θη-

λάζοντα βρέφη.

Σε αντίθεση με το FNB, η EFSA έχει καθορίσει επίπεδα επαρκούς πρόσληψης μολυβδαινίου λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων για τον καθορισμό AR (μέσης απαίτησης) <sup>(2)</sup> (**Πίνακας 27.2**). Ο καθορισμός των επιπέδων επαρκούς πρόσληψης μολυβδαινίου για τους ενήλικες, βασίστηκε σε δεδομένα που αφορούσαν στην μέση πρόσληψη μολυβδαινίου από μικτές δίαιτες στην Ευρωπαϊκή Ένωση <sup>(2)</sup>. Τα επίπεδα αυτά ισχύουν και για την κύηση και την γαλουχία, ενώ τα επίπεδα για τις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες προέκυψαν με προσαρμογή των επιπέδων του ενήλικα με χρήση ισομετρικής κλίμακας και του σωματικού βάρους των αντίστοιχών ηλικιακών ομάδων.

### Διατροφικές πηγές Μολυβδαινίου

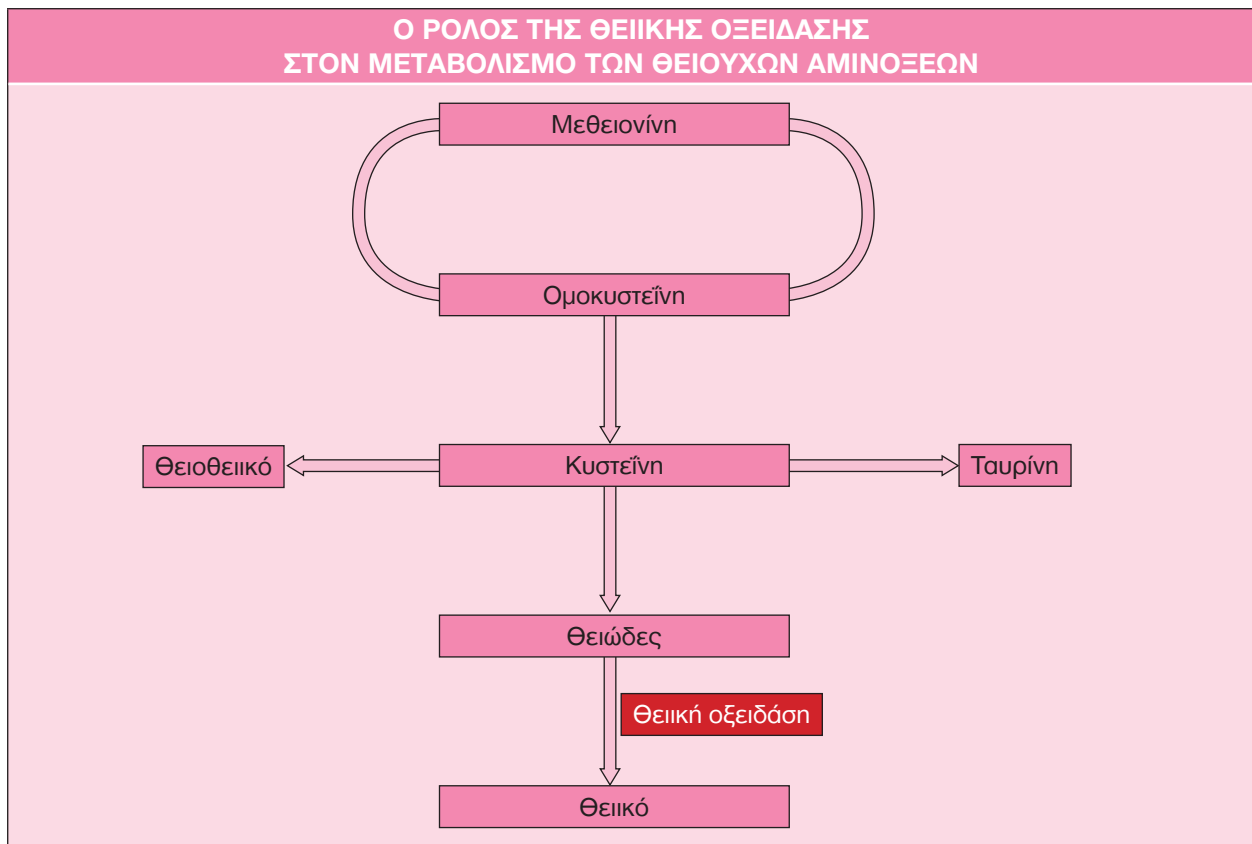
Τα όσπρια αποτελούν τις πλουσιότερες πηγές μολυβδαινίου <sup>(32)</sup>. Άλλα τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε μολυβδαίνιο είναι τα δημητριακά ολικής αλέσεως (καθώς το 40% της συνολικής ποσότητας του μολυβδαινίου των δημητριακών χάνεται κατά την άλεση), οι ξηροί καρποί, τα φυλλώδη λαχανικά, το βόειο σικώπι και το γάλα <sup>(1,33-35)</sup>. Το γάλα και τα διάφορα είδη τυριού αποτελούν τις κύριες διατροφικές πηγές μολυβδαινίου στα παιδιά και τους εφήβους <sup>(36)</sup>. Τα φρούτα, τα ριζικά λαχανικά και το κρέας αποτελούν πτωχές πηγές μολυβδαινίου <sup>(1)</sup>.

Η ποσότητα του μολυβδαινίου στα τρόφιμα φυτικής προελεύσεως εξαρτάται από την ποσότητα του μολυβδαινίου του εδάφους καλλιέργειας και από το νερό που χρησιμοποιείται για την άρδευση των καλλιεργειών <sup>(1)</sup>.

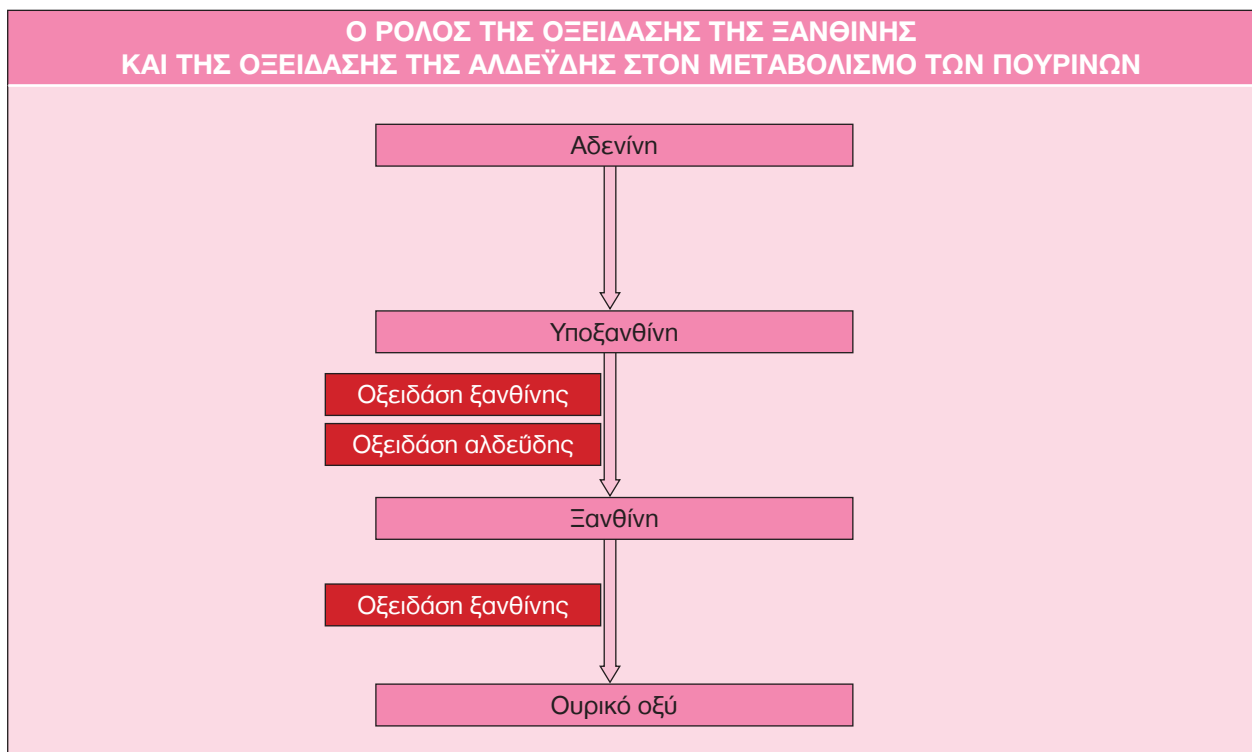
Τα επίπεδα του μολυβδαινίου στο πόσιμο νερό κυμαίνονται μεταξύ 0-68 μg/L, αλλά συνήθως δεν υπερβαίνουν τα 10 μg/L <sup>(9)</sup>. Πιο συγκεκριμένα σύμφωνα με δεδομένα του 2017 από τον Οργανισμό Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ, μόνο το 0,8% των δειγμάτων του πόσιμου νερού είχαν επίπεδα μολυβδαινίου άνω των 40 μg/L <sup>(37)</sup>.

### Μολυβδαίνιο στα συμπληρώματα διατροφής

Το μολυβδαίνιο ανευρίσκεται σε συμπληρώματα διατροφής είτε μόνο του, είτε σε συνδυασμό με άλλα μέταλλα, είτε σε σκευάσματα πολυβιταμινών, σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 50 έως 500 μg. Οι χημικές μορφές μολυβδαινίου που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή συμπληρωμάτων διατροφής περιλαμβάνουν χλωριούχο μολυβδαίνιο, μολυβδαινικό νάτριο, γλυκονικό μολυβδαίνιο και κηλικές ενώσεις μολυβδαινίου με αμινοξέα <sup>(38)</sup>. Δεν έχουν διεξαχθεί επί του παρόντος μελέτες που να συγκρίνουν την βιοδιαθεσιμότητα των επιμέρους χημικών μορφών μολυβδαινίου.



Εικόνα 27.3: Συμμετοχή της θειικής οξειδάσης στον μεταβολισμό των θειούχων αμινοξέων.



Εικόνα 27.4: Συμμετοχή της οξειδάσης της Ξανθίνης (Ξανθινοξειδάση) και της οξειδάσης της αλδεΐδης στον μεταβολισμό των πουρινών και την σύνθεση του ουρικού οξέος.

## ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΜΟΛΥΒΔΑΙΝΙΟΥ

Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	>19 έτη
Άνδρες	2 µg*	3 µg*	17 µg	22 µg	34 µg	43 µg	45 µg
Γυναίκες	2 µg*	3 µg*	17 µg	22 µg	34 µg	43 µg	45 µg
Κύηση						50 µg	50 µg
Γαλουχία						50 µg	50 µg

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη

Πηγή: IOM (Institute of Medicine), 2001. *Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Food and Nutrition Board. National Academy Press, Washington, D.C., USA, 797 pp.

Πίνακας 27.1: Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη Μολυβδαινίου σύμφωνα με το FNB.

## ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΜΟΛΥΒΔΑΙΝΙΟΥ

Ηλικία	Επαρκής Ημερήσια Πρόσληψη Μολυβδαινίου (Adequate Intake - AI)
7-11 μήνες	10 µg
1-3 έτη	15 µg
4-6 έτη	20 µg
7-10 έτη	30 µg
11-14 έτη	45 µg
15-17 έτη	65 µg
>18 έτη	65 µg
Κύηση	65 µg
Γαλουχία	65 µg

Πηγή: *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for copper*. EFSA Journal 2015;13(10):4253

Πίνακας 27.2: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Μολυβδαινίου σύμφωνα με την EFSA.

## Ανεπάρκεια Μολυβδαινίου

### Αξιολόγηση status Μολυβδαινίου του οργανισμού

#### Βιοδείκτες πρόσφατης διατροφικής πρόσληψης

Η συγκέντρωση μολυβδαινίου του πλάσματος αντικατοπτρίζει τη μακροπρόθεσμη διατροφική πρόσληψη μολυβδαινίου. Η συγκέντρωση μολυβδαινίου στα ούρα 24ώρου εξαρτάται με την βραχυπρόθεσμη διατροφική πρόσληψη μολυβδαινίου, και ως εκ τούτου αποτελεί τον κατάλληλο βιοδείκτη βραχυπρόθεσμης πρόσληψης <sup>(17)</sup>.

#### Βιοδείκτες αξιολόγησης του status Μολυβδαινίου του οργανισμού

Επί του παρόντος δεν έχει καθοριστεί κάποιος αξιόπιστος βιοδείκτης για την αξιολόγηση του status του μολυβδαινίου του οργανισμού. Οι βιοχημικές μεταβολές που έχουν περιγραφεί σε άτομα με συγγενή ανεπάρκεια του συμπαραγόντα του μολυβδαινίου (MoCo) (χαμηλό ουρικό οξύ ούρων και ορού, αυξημένα επίπεδα μεθειονίνης πλάσματος, αυξημένη νεφρική απέκκριση υποξανθίνης και ξανθίνης, διαταραχή απέκκρισης μεταβολιτών θείου) δεν έχουν παρατηρηθεί σε υγιή άτομα σε διάφορα επίπεδα πρόσληψης μολυβδαινίου <sup>(26,27)</sup>.

Η χαμηλή δραστηριότητα των ιστικών μολυβδαινοενζύμων που εμφανίζεται σε περιορισμό της διατροφικής πρόσληψης μολυβδαίνιου, αποτελεί επίσης βιοδείκτη χαμηλής ειδικότητας, καθώς επηρεάζεται από την πρόσληψη και άλλων διατροφικών συστατικών όπως οι πρωτεΐνες και τα αμινοξέα <sup>(39)</sup>.

## Αιτιοπαθογένεια και κλινική εικόνα

Αναλόγως της αιτιολογίας η ανεπάρκεια του μολυβδαίνιου διακρίνεται σε συγγενή και επίκτητο.

### Συγγενής ανεπάρκεια Μολυβδαίνιου (Ανεπάρκεια του συμπαράγοντα του μολυβδαίνιου)

Η ανεπάρκεια του συμπαράγοντα του μολυβδαίνιου αποτελεί σπάνιο αυτοσωμικό υπολειπόμενο γενετικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από διαταραχή της ηπατικής σύνθεσης του συμπαράγοντα του μολυβδαίνιου, κάτι που οδηγεί σε ανεπάρκεια του συνόλου των μολυβδαινοενζύμων του οργανισμού. Το σύνδρομο διακρίνεται σε 3 επιμέρους υποτύπους (Τύπος Α, Τύπος Β και Τύπος Γ), αναλόγως του προσβεβλημένου γονιδίου και έχει περιγραφεί σε μια μεγάλη ποικιλία εθνοτικών ομάδων παγκοσμίως <sup>(40)</sup> (Εικόνα 27.1).

Κλινικά εκδηλώνεται λίγο μετά την γέννηση με διαταραχή σίσισης, επιληπτικούς σπασμούς νευρολογικές και αναπτυξιακές διαταραχές, διανοητική υστέρηση, εγκεφαλοπάθεια, εκτοπία κρυσταλλοειδούς φακού. Εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν το χαμηλό ουρικό οξύ ούρων και ορού, τα αυξημένα επίπεδα μεθειονίνης πλάσματος, την αυξημένη νεφρική απέκκριση υποξανθίνης και ξανθίνης, και την διαταραχή της απέκκρισης μεταβολιτών θείου. Η νόσος χαρακτηρίζεται από πολύ κακή πρόγνωση. Δεν υπάρχει θεραπεία της νόσου, αν και έχει περιγραφεί μια περίπτωση επιτυχούς θεραπείας του τύπου Α της νόσου, κατόπιν πειραματικής χορήγησης κυκλικής μονοφωσφορικής πυρανοπτερίνης (cPMP) <sup>(41)</sup>.

### Επίκτητος ανεπάρκεια Μολυβδαίνιου

Δεν υπάρχει διακριτή κλινική οντότητα που να οφείλεται σε επίκτητο ανεπάρκεια μολυβδαίνιου ούτε κατηγορία πληθυσμού η οποία να διατρέχει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας. Στην βιβλιογραφία έχει περιγραφεί μόνο μια περίπτωση ανεπάρκειας μολυβδαίνιου σε έναν 24χρονο πάσχοντα από νόσο του Crohn και σύνδρομο βραχέος εντέρου, ο οποίος σιπίζοταν παρεντερικώς για 12 μήνες με διάλυμα παρεντερικής σίσισης που δεν περιείχε μολυβδαίνιο. Ο ασθενής εμφάνισε ταχυκαρδία, ταχύπνοια, σοβαρή κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, νυκταλωπία, οίδημα οπτικής θηλής, λήθαργο, αποπροσανατολισμό και κόμα. Εργαστηριακά εμφάνισε υψηλή συγκέντρωση σε μεθειονίνη πλάσματος και χαμηλό ουρικό οξύ ορού καθώς και μειωμένες συγκεντρώσεις θειικού, θειοθειικού και ουρικού οξέος ούρων. Η προ-

σθήκη μολυβδαινικού αμμωνίου (300 μg ημερησίως) στο διάλυμα παρεντερικής σίσισης είχε ως αποτέλεσμα την σημαντική βελτίωση της συμπτωματολογίας και την προοδευτική αναστροφή των βιοχημικών ανωμαλιών εντός 30 ημερών από την έναρξη της χορήγησης του μολυβδαίνιου <sup>(42)</sup>.

## Μολυβδαίνιο στην κλινική πράξη

### Καρκίνος του οισοφάγου

Το Linxian είναι μια μικρή επαρχία στη βόρεια Κίνα όπου ο επιπολασμός του καρκίνου του οισοφάγου και του στομάχου είναι πολύ υψηλός (10 φορές υψηλότερος από τον μέσο όρο επιπολασμού στην Κίνα και 100 φορές υψηλότερος από τον μέσο όρο επιπολασμού στις ΗΠΑ). Το έδαφος σε αυτήν την επαρχία έχει πολύ χαμηλή περιεκτικότητα σε μολυβδαίνιο, κάτι που συνεπάγεται μειωμένη διατροφική πρόσληψη μολυβδαίνιου. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε άλλες περιοχές με χαμηλό και υψηλό επιπολασμό καρκίνου του οισοφάγου κατέδειξαν ότι η συγκέντρωση μολυβδαίνιου στα μαλλιά και τα νύχια είναι σημαντικά χαμηλότερη στους κατοίκους των περιοχών υψηλού επιπολασμού εν συγκρίσει με αυτή κατοίκων των περιοχών με χαμηλό επιπολασμό της νόσου. Επιπροσθέτως, οι πάσχοντες από καρκίνο του οισοφάγου παρουσιάζουν μειωμένη συγκέντρωση μολυβδαίνιου σε σύγκριση με υγιείς συγγενείς <sup>(43, 44)</sup>.

Φαίνεται ότι η έλλειψη του μολυβδαίνιου καθιστά πιο ευαίσθητο τον οισοφάγο στην επίδραση περιβαλλοντικών καρκινογόνων, όπως είναι οι νιτροζαμίνες, οι οποίες αποτελούν έναν από του πλέον γνωστούς περιβαλλοντικούς παράγοντες με καρκινογόνο δράση. Πιο συγκεκριμένα τα μολυβδαινοένζυμα ασκούν προστατευτική δράση έναντι των περιβαλλοντικών καρκινογόνων, καθώς εμπλέκονται στον καταβολισμό τους. Δεν έχει καθοριστεί εάν αυτή η προστατευτική δράση του μολυβδαίνιου εμφανίζεται όταν λαμβάνεται ως συμπλήρωμα διατροφής.

Σε παρεμβατικές μελέτες πάντως που διεξήχθησαν στην επαρχία Linxian, η χορήγηση αντιοξειδωτικών βιταμινών και μετάλλων (συμπεριλαμβανομένου του μολυβδαίνιου) δεν είχε καμία επίδραση στον επιπολασμό και την θνησιμότητα από καρκίνο του οισοφάγου και άλλων μορφών καρκίνου για μια περίοδο παρακολούθησης 5 ετών <sup>(45)</sup>.

### Αύξηση προσδόκιμου ζωής

Το Rugao αποτελεί μια μικρή κομητεία της επαρχίας Jiangsu στην Κίνα, που φημίζεται για τη μακροζωία των κατοίκων της. Αν και η μακροζωία είναι δύσκολο να αποδοθεί σε κάποιο συγκεκριμένο παράγοντα, η

συγκεκριμένη κομπετία χαρακτηρίζεται από μια χαρακτηριστική γεωγραφία, καθώς έχει ένα μεγάλο αριθμό διαφορετικών εδαφών με σημαντικές διαφορές ως προς την συγκέντρωση σε συγκεκριμένα ιχνοστοιχεία. Η διαφορετική συγκέντρωση του εδάφους σε ιχνοστοιχεία θα μπορούσε να επηρεάσει την συγκέντρωση των ιχνοστοιχείων στο νερό και τις καλλιέργειες και θα μπορούσε ενδεχομένως να αποτελεί ένα από τα αίτια της μακροζωίας.

Πράγματι στην κομπετία αυτή περιγράφηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αναλογίας των ατόμων που είναι μεγαλύτερα των 90 ετών / 100.000 κατοίκους και της περιεκτικότητας του εδάφους, του πόσιμου νερού και του ρυζιού σε συγκεκριμένα ιχνοστοιχεία, συμπεριλαμβανομένου του μολυβδαινίου <sup>(46)</sup>. Αντίστοιχη συσχέτιση περιγράφηκε και σε μια δεύτερη κομπετία στην επαρχία Hubei. Στην κομπετία αυτή, η αναλογία των ατόμων που είναι μεγαλύτερα των 80 ετών / 100.000 κατοίκους σχετίστηκε θετικά με την περιεκτικότητα του ρυζιού σε μολυβδαίνιο <sup>(47)</sup>.

Είναι πάντως πιθανότερο ότι η συσχέτιση αυτή μεταξύ μολυβδαινίου και μακροζωίας στις συγκεκριμένες κομπετίες οφείλεται στην περιεκτικότητα του εδάφους σε συνδυασμό ιχνοστοιχείων, παρά μόνο στο μολυβδαίνιο.

## Ασφάλεια λήψης Μολυβδαινίου

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συνήθεις συγκεντρώσεις μολυβδαινίου που χρησιμοποιούνται στα συμπληρώματα διατροφής δεν έχει περιγραφεί να προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες.

### Τοξικότητα

Δεν έχει περιγραφεί τοξικότητα από τη συνήθη διατροφική πρόσληψη μολυβδαινίου, καθώς η περίσσεια του μολυβδαινίου, αποβάλλεται τάχιιστα μέσω των ούρων. Σε έναν πληθυσμό στην Αρμενία στον οποίο, λόγω υψηλής περιεκτικότητας του εδάφους σε μολυβδαίνιο, η διατροφική πρόσληψη κυμαίνονταν μεταξύ 10 και 15 mg ημερησίως περιγράφηκε συμπτωματολογία που προσομοιάζει ουρικής αρθρίτιδας <sup>(50)</sup>. Αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος και σερουλοπλασμίνης στον ορό, έχουν περιγραφεί επίσης σε εργαζόμενους που εκτέθηκαν επαγγελματικά σε ένα εργοστάσιο ψήσιματος συμπυκνωμάτων μολυβδαινίου <sup>(51)</sup>. Η αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος του πλάσματος και των ούρων δεν εμφανίζεται σε δόσεις μολυβδαινίου  $\leq$  του 1,5 mg ημερησίως <sup>(3)</sup>. Τέλος, έχει περιγραφεί μια περίπτωση οξείας τοξικότητας από μολυβδαίνιο σε έναν ενήλικο άνδρα ο οποίος κατανάλωσε συνολικά 13,5 mg μολυβδαινίου σε περίοδο 18 ημερών (300 - 800 mg ημερησίως) και ανέπτυξε οξεία ψύχωση με παραισθήσεις, επιληπτικές κρί-

σεις και άλλα νευρολογικά συμπτώματα <sup>(52)</sup>. Εν αντιθέσει πάντως με αυτό το case report, μια ελεγχόμενη μελέτη σε τέσσερις υγιείς νεαρούς ενήλικες διαπίστωσε ότι η πρόσληψη μολυβδαινίου, που κυμαίνεται μεταξύ 22 mg και 1.490 mg ημερησίως, για 24 ημέρες δεν προκάλεσε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες <sup>(31)</sup>.

### Αντενδείξεις

Η συμπληρωματική λήψη μολυβδαινίου αντενδείκνυται σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια.

### Προφυλάξεις

Δόσεις που υπερβαίνουν την συνιστώμενη ημερήσια, πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε πάσχοντες από υπερουρικήμια και ουρική αρθρίτιδα .

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η διατροφική πρόσληψη μολυβδαινίου και η πρόσληψη μέσω συμπληρωμάτων δεν αντενδείκνυται στην κύηση και στην γαλουχία. Το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης του μολυβδαινίου κατά την κύηση και την γαλουχία σύμφωνα με το FNB είναι τα 2 mg ημερησίως για γυναίκες > των 19 ετών και τα 1,7 mg ημερησίως για γυναίκες  $\leq$  18 ετών και σύμφωνα με την EFSA είναι τα 0,6 mg ημερησίως.

### Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

Τόσο στην Ευρώπη (EFSA) <sup>(48)</sup>, όσο και στις ΗΠΑ (FNB) <sup>(1)</sup>, ο καθορισμός του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης του μολυβδαινίου, έγινε με βάση την μελέτη των Fungwe et al (1990) <sup>(49)</sup>. Η μελέτη επιλέχθηκε για τον καθορισμό του UL, παρά το γεγονός ότι αφορούσε στην επίδραση της χορήγησης μολυβδαινίου στην αναπαραγωγή των ποντικών, καθώς:

- ήταν καλά σχεδιασμένη,
- αφορούσε επαρκή αριθμό πειραματόζων και
- περιέγραφε σαφώς την σχέση δόσης-απόκρισης και τα τελικά τοξικολογικά σημεία.

Το NOAEL που προέκυψε από την μελέτη αυτή ήταν 0,9 mg/kg ΣΒ μολυβδαινίου ημερησίως. Για τον καθορισμό όμως εν συνεχεία του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης του μολυβδαινίου στον ενήλικο χρησιμοποιήθηκαν από τους δύο οργανισμούς διαφορετικοί παράγοντες αβεβαιότητας (UF-uncertainty factor). Η EFSA χρησιμοποίησε ως UF το 100, ενώ το FNB το 30 με αποτέλεσμα τα τελικώς καθοριζόμενα επίπεδα UL

για τον ενήλικο να διαφέρουν σημαντικά (0,6 και 2 mg ημερησίως, αντίστοιχα). Οι παράγοντες αβεβαιότητας που χρησιμοποιήθηκαν ήταν αρκετά υψηλοί, καθώς η μελέτη των Fungwe et al, αφορούσε σε ποντίκια.

Με προσαρμογή των UL με βάση το σωματικό βάρος, προέκυψαν οι τιμές για τις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες (Πίνακες 27.3 και 27.4) .

### Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις του μολυβδαινίου με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον **πίνακα 27.5**.

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΜΟΛΥΒΔΑΙΝΙΟΥ		
Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως
EFSA (European Food Safety Authority)	1-3 έτη	0,1
	4-6 έτη	0,2
	7-10 έτη	0,25
	11-14 έτη	0,4
	15-17 έτη	0,5
	>18 ετών	0,6
	Κύηση	0,6
	Γαλουχία	0,6

Πίνακας 27.3: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Μολυβδαινίου σύμφωνα με την EFSA.

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΜΟΛΥΒΔΑΙΝΙΟΥ			
Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως	
FNB (Food and Nutrition Board)	0-6 μηνών	_*	
	7-12 μηνών	_*	
	1-3 ετών	0,3	
	4-8 ετών	0,6	
	9-13 ετών	1,1	
	14-18 ετών	1,7	
	>19 ετών	2	
	Κύηση	14-18 ετών	1,7
		>19 ετών	2
	Γαλουχία	14-18 ετών	1,7
>19 ετών		2	

\*αδύνατο να καθοριστεί UL στις συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες. Σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες το μολυβδαίνιο πρέπει να είναι αποκλειστικά διατροφικής προελεύσεως (από μητρικό γάλα ή και βρεφικές φόρμουλες)

Πίνακας 27.4: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Μολυβδαινίου σύμφωνα με το FNB.



ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΟΛΥΒΔΑΙΝΙΟΥ	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
<b>Ακεταμινοφαίνη</b>	Υψηλές δόσεις μολυβδαινίου αναστέλλουν το μεταβολισμό της ακεταμινοφαίνης σε αρουραίους <sup>(53)</sup> . Δεν είναι γνωστό εάν αυτό συμβαίνει σε αντίστοιχες δόσεις στον άνθρωπο.
<b>Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα</b>	
<b>Μαύρο τσάι</b>	Μείωση της απορρόφησης του μολυβδαινίου <sup>(15,16)</sup> .
<b>Βολφράμιο</b>	Μείωση της απορρόφησης του μολυβδαινίου (μελέτες σε ζώα) <sup>(14)</sup> .
<b>Θείο</b>	
<b>Χαλκός</b>	<p>Το μολυβδαίνιο και το θείο, ως τετραθειομολυβδαινικό (<math>(\text{MoS}_4)_2</math>), σχηματίζει ένα αδιάλυτο σύμπλοκο με το χαλκό αναστέλλοντας την απορρόφηση του από το γαστρεντερικό σωλήνα στους αρουραίους και στα μηρυκαστικά.</p> <p>Αν και τέτοια αλληλεπίδραση δεν έχει περιγραφεί στον άνθρωπο, η απέκκριση του χαλκού αυξάνεται με την αύξηση της πρόσληψης του μολυβδαινίου υποδηλώνοντας ότι το μολυβδαίνιο αυξάνει την ιστική κινητοποίηση και μέσω αυτής την απέκκριση του χαλκού<sup>(54)</sup>.</p>

Πίνακας 27.5: Αλληλεπιδράσεις Μολυβδαινίου.

**Βιβλιογραφία**

- Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
- Scientific Opinion on Dietary Reference Values for molybdenum. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). EFSA Journal 2013;11(8):3333.
- Eckhert CD. Trace elements. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, et al., eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:252-3.
- Beedham C. Molybdenum hydroxylases as drug-metabolizing enzymes. Drug Metab Rev 1985;16:119-56.
- Terao M; Romão MJ, Leimkühler S, et al. Structure and function of mammalian aldehyde oxidases. Arch Toxicol 2016;90:753-80.
- Wahl B, Reichmann D, Nix D, et al. Biochemical and spectroscopic characterization of the human mitochondrial amidoxime reducing components hmARC-1 and hmARC-2 suggests the existence of a new molybdenum enzyme family in eukaryotes. J Biol Chem 2010;285:37847-59.
- Ott G, Havemeyer A, Clement B. The mammalian molybdenum enzymes of mARC. J Biol Inorg Chem 2015;20:265-75.
- Patty's Industrial Hygiene and Toxicology (1981). 3rd edition, Wiley Interscience Publ.
- WHO (1996b). Guidelines for drinking-water quality. 2nd ed, vol 2. Health criteria and other supporting information (IPCS), World Health Organization, Geneva.
- Nielsen FH. 1999. Ultratrace minerals. In: Shils ME, editor; Olson JA, editor; Shike M, editor; Ross AC, editor. eds. Modern Nutrition in Health and Disease, 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. Pp.283-303.
- Mendel RR and Kruse T, 2012. Cell biology of molybdenum in plants and humans. Biochimica et Biophysica Acta, 1823, 1568-1579.
- Tejada-Jimenez M, Galvan A and Fernandez E, 2011. Algae and humans share a molybdate transporter. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 108, 6420-6425.
- Fitzpatrick KL, Tyerman SD and Kaiser BN, 2008. Molybdate transport through the plant sulfate transporter SHST1. FEBS Letters, 582, 1508-1513.
- Eckhert CD, 2006. Other trace elements. In: Modern nutrition in health and disease. Eds Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins R. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 338-350.
- Giussani A, Arogunjo AM, Claire Cantone M, Tavola F and Veronese I, 2006. Rates of intestinal absorption of molybdenum in humans. Applied Radiation & Isotopes, 64, 639-644.
- Giussani A, Cantone MC, Holtriagl V, Oeh U, Tavola F and Veronese I, 2007. Modelling urinary excretion of molybdenum after oral and intravenous administration of stable tracers. Radiation Protection Dosimetry, 127, 136-139.
- Turnlund JR and Keyes WR, 2004. Plasma molybdenum reflects dietary molybdenum intake. Journal of Nutritional Biochemistry, 15, 90-95.
- Kselikova M, Bibr B and Lener J,

1977. Interaction of alpha 2 - macroglobulin with molybdenum in human and rat serum. *PhysiologiaBohemoslavica*, 26, 573-575.
19. Bibr B, Kselikova M and Lener J, 1985. Interaction of molybdenum with blood serum proteins in vitro. *Radio-biologia, Radiotherapia*, 26, 651-659.
  20. Gimenez I, Garay R and Alda JO, 1993. Molybdenum uptake through the anion exchanger in human erythrocytes. *PflugersArchiv (European Journal of Physiology)*, 424, 245-249.
  21. WHO (World Health Organization), 1996. Trace elements in human nutrition and health. 343 pp.
  22. Ochi A, Ishimura E, Tsujimoto Y, Kakiya R, Tabata T, Mori K, Shoji T, Yasuda H, Nishizawa Y and Inaba M, 2011. Trace elements in the hair of hemodialysis patients. *Biological Trace Element Research*, 143, 825-834.
  23. Llamas A, Tejada-Jimenez M, Fernandez E and Galvan A, 2011. Molybdenum metabolism in the alga *Chlamydomonas* stands at the crossroad of those in *Arabidopsis* and humans. *Metallomics*, 3, 578- 590.
  24. Meinel B, Bode JC, Koenig W and Richter FW, 1979. Contents of trace elements in the human liver before birth. *Biology of the Neonate*, 36, 225-232.
  25. Abramovich M, Miller A, Yang H and Friel JK, 2011. Molybdenum content of Canadian and US infant formulas. *Biological Trace Element Research*, 143, 844-853.
  26. Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL and Chiang G, 1995a. Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men during depletion and repletion. *American Journal of Clinical Nutrition*, 61, 1102-1109.
  27. Turnlund JR, Keyes WR and Peiffer GL, 1995b. Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum. *American Journal of Clinical Nutrition*, 62, 790-796.
  28. Wahl B, Reichmann D, Niks D, et al. Biochemical and spectroscopic characterization of the human mitochondrial amidoxime reducing components hmARC-1 and hmARC-2 suggests the existence of a new molybdenum enzyme family in eukaryotes. *J Biol Chem*. 2010;285(48):37847-37859.
  29. Plitzko B, Ott G, Reichmann D, et al. The Involvement of Mitochondrial Amidoxime Reducing Components 1 and 2 and Mitochondrial Cytochrome b5 in N-reductive Metabolism in Human Cells. *J Biol Chem*. 2013;288(28):20228-20237.
  30. Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL. Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(4):790-796.
  31. Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL, Chiang G. Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men during depletion and repletion. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(5):1102-1109.
  32. Tsongas TA, Meglen RR, Walravens PA, et al. Molybdenum in the diet: an estimate of average daily intake in the United States. *Am J Clin Nutr* 1980;33:1103-7. PMID: 7369160.
  33. Novotny JA. Molybdenum nutriture in humans. *J Evid Compl Alt Med* 2011;163:164-8.
  34. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Division of Toxicology and Human Health Sciences. Environmental Toxicology Branch. U.S. Department of Health and Human Services. Toxicological profile for molybdenum: draft for public comment. April 2017.
  35. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, eds. Institute of Medicine. Molybdenum. In: *Dietary Reference Intakes: The essential guide to nutrient requirements*. Washington DC: National Academies Press; 2006:357-61.
  36. Hunt CD, Meacham SL. Aluminum, boron, calcium, copper, iron, magnesium, manganese, molybdenum, phosphorus, potassium, sodium, and zinc: concentrations in common western foods and estimated daily intakes by infants; toddlers; and male and female adolescents, adults, and seniors in the United States. *J Am Diet Assoc* 2001;101:1058-60.
  37. U.S. Environmental Protection Agency. The Third Unregulated Contaminant Monitoring Rule (UCMR 3): Data Summary, January 2017.
  38. National Institutes of Health. Dietary Supplement Label Database. 2018.
  39. WHO (World Health Organization), 1996. Trace elements in human nutrition and health. 343 pp.
  40. Reiss J and Hahnewald R, 2011. Molybdenum cofactor deficiency: Mutations in GPHN, MOCS1, and MOCS2. *Human Mutation*, 32, 10-18.
  41. Veldman A, Santamaria-Araujo JA, Sollazzo S, Pitt J, Gianello R, Yapli-to-Lee J, Wong F, Ramsden CA, Reiss J, Cook I, Fairweather J and Schwarz G, 2010. Successful treatment of molybdenum cofactor deficiency type A with cPMP. *Pediatrics*, 125, e1249-1254.
  42. Abumrad NN, Schneider AJ, Steel D and Rogers LS, 1981. Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. *American Journal of Clinical Nutrition*, 34, 2551-2559.
  43. Nouri M, Chalian H, Bahman A, et al. Nail molybdenum and zinc contents in populations with low and moderate incidence of esophageal cancer. *Arch Iran Med*. 2008;11(4):392-396.
  44. 38. Ray SS, Das D, Ghosh T, Ghosh AK. The levels of zinc and molybdenum in hair and food grain in areas of high and low incidence of esophageal cancer: a comparative study. *Glob J Health Sci*. 2012;4(4):168-175.
  45. Goodman M, Bostick RM, Kucuk O, Jones DP. Clinical trials of antioxidants as cancer prevention agents: past, present, and future. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(5):1068-1084.
  46. Huang B, Zhao Y, Sun W, et al. Relationships between distributions of longevous population and trace elements in the agricultural ecosystem of Rugao County, Jiangsu, China. *Environ Geochem Health*. 2009;31(3):379-390.
  47. Lv J, Wang W, Krafft T, Li Y, Zhang F, Yuan F. Effects of several environmental factors on longevity and health of the human population of Zhongxiang, Hubei, China. *Biol Trace Elem Res*. 2011;143(2):702-716.
  48. EFSA. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, February 2006.
  49. Fungwe TV, Buddingh F, Demick DS, Lox CD, Yang MT and Yang SP (1990). The role of dietary molybdenum on oestrous activity, fertility, reproduction and molybdenum and copper enzyme activities of female rats. *Nutr Res* 10: 515-524.
  50. Vyskocil A, Viau C. Assessment of molybdenum toxicity in humans. *J Appl Toxicol*. 1999;19(3):185-192.
  51. Walravens PA, Moure-Eraso R, Solomons, CC, Chapell, R, Bentley G. Biochemical abnormalities in workers exposed to molybdenum dust. *Arch Environ Health*. 1979;34(5):302-308.
  52. Momcilovic B. A case report of acute human molybdenum toxicity from a dietary molybdenum supplement--a new member of the "Lucometallicum" family. *Arh Hig Rada Toksikol*. 1999;50(3):289-297.
  53. Boles JW, Klaassen CD. Effects of molybdate and pentachlorophenol on the sulfation of acetaminophen. *Toxicology*. 2000;146(1):23-35.
  54. Turnlund J. Copper nutritive , bioavailability and the influence of dietary factors *J am Diet Assoc* 1988;67:1219-1225.



## 28. Βόριο

### Εισαγωγή

Αν και αποτελεί ένα από τα λιγότερο γνωστά ιχνοστοιχεία, το βόριο απαντάται φυσικά σε μια πληθώρα τροφών, ενώ διατίθεται και ως συμπλήρωμα διατροφής. Η ονομασία του βορίου (boron) προήλθε από την ονομασία του ορυκτού βόρακα (borax) η οποία με τη σειρά της προήλθε από την περσική ονομασία του ορυκτού burah<sup>(1)</sup>.

Η κατάληξη (-on) στη σύγχρονη αγγλική ονομασία του βορίου, boron προτάθηκε από τον Humphry Davy (1778-1829), ο οποίος παρασκεύασε πρώτος το 1808 το στοιχείο σε ακάθαρτη μορφή με αναγωγή του οξειδίου του βορίου (B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) με μεταλλικό κάλιο. Η κατάληξη -on προτιμήθηκε για να είναι ίδια με τις αντίστοιχες των carbon (άνθρακα) και silicon (πυρίτιο), στοιχείων γειτονικών με το βόριο στον Περιοδικό Πίνακα<sup>(1)</sup>.

Το βόριο αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα ιχνοστοιχεία για την ανάπτυξη των φυτών, καθώς αποτελεί δομικό συστατικό του φυτικού κυτταρικού τοιχώματος, ενώ συμμετέχει και σε βιολογικές διεργασίες, όπως η μεταφορά των σακχάρων και ο μεταβολισμός του RNA<sup>(3,16)</sup>.

Στον άνθρωπο το βόριο δεν θεωρείται ως απαραίτητο ιχνοστοιχείο παρά το γεγονός ότι φαίνεται να εμπλέκεται σε βιολογικές διεργασίες, όπως η αναπαραγωγή, η κυτταρική ανάπτυξη, ο μεταβολισμός του ασβεστίου, ο σχηματισμός του οστίτη ιστού, η φυσιολογική εγκεφαλική λειτουργία, ο μεταβολισμός των υδατανθράκων, η ανοσιακή απόκριση και η λειτουργία των στεροειδών ορμονών (συμπεριλαμβανομένης της βιταμίνης D και των οιστρογόνων)<sup>(2-15)</sup>.

### Μεταβολισμός Βορίου

#### Απορρόφηση Βορίου

Το βόριο ανευρίσκεται στις τροφές ως βορικό άλας (borate) ή ως βορικό οξύ (boric acid). Η πλειονότητα των ανόργανων βορικών αλάτων της διατροφής υδrolύεται σε βορικό οξύ στην επιφάνεια του εντερικού βλεννογόνου, η οποία αποτελεί την μορφή του βορίου που απορροφάται και εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία<sup>(7)</sup>.

Αν και η θέση και ο ακριβής μηχανισμός απορρόφησης του βορίου από τον γαστρεντερικό αυλό δεν έχουν διευκρινιστεί, ορισμένα δεδομένα καταδεικνύουν ότι αυτός περιλαμβάνει την παθητική διάχυση ως βορικό οξύ<sup>(17)</sup>. Το ποσοστό απορρόφησης του βορίου ανέρχεται περίπου στο 85-90%<sup>(3,5)</sup>.

### Συστηματική κυκλοφορία και ιστική κατανομή Βορίου

Η συστηματική κυκλοφορία του βορίου γίνεται ως βορικό οξύ, ενώ η είσοδος στο κύτταρο που ακολουθεί την ιστική κατανομή του, γίνεται μέσω παθητικής διάχυσης.

Το βόριο δεν αθροίζεται και δεν αποθηκεύεται στους ιστούς. Η υψηλότερη περιεκτικότητα βορίου αφορά στα οστά, τα νύχια και τα μαλλιά, ενώ ο λιπώδης ιστός έχει τα χαμηλότερα επίπεδα βορίου ανά ξηρό βάρος<sup>(10)</sup>. Ορισμένοι ερευνητές σπριζόμενοι σε μελέτες κληντικής, προτείνουν ότι ένα πολύ μικρό ποσοστό του βορίου που απορροφάται αποθηκεύεται στα οστά<sup>(16,32)</sup>.

### Απέκκριση Βορίου

Η κύρια οδός απέκκρισης του βορίου αφορά στους νεφρούς, ενώ μικρότερες ποσότητες αποβάλλονται μέσω της χολής, του ιδρώτα και της εκπνοής<sup>(10,11)</sup>.

Η απουσία υψηλών διακυμάνσεων στις συγκεντρώσεις βορίου του πλάσματος κατόπιν υψηλής διατροφικής πρόσληψης βορίου, υποδηλώνουν την ύπαρξη ενός μηχανισμού ομοιοστασίας. Φαίνεται ότι η ρύθμιση της νεφρικής απέκκρισης του βορίου αποτελεί τον σημαντικότερο ομοιοστατικό μηχανισμό, αν και οι ακριβείς μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ρύθμιση της νεφρικής απέκκρισης του βορίου δεν έχουν διευκρινιστεί<sup>(7)</sup>.

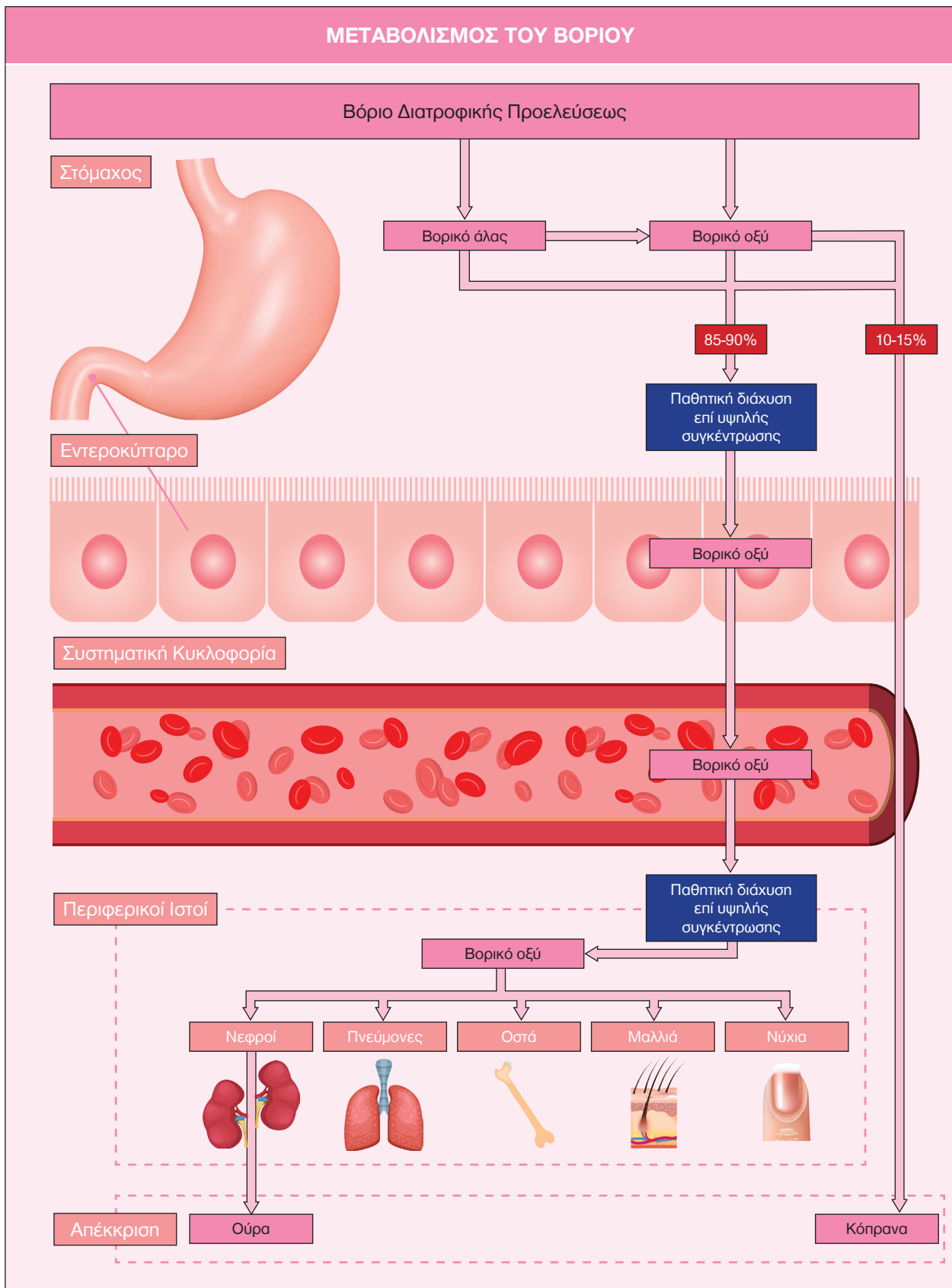
Ο μεταβολισμός του βορίου απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 28.1**.

### Βιολογικός ρόλος Βορίου

Εν αντιθέσει με τον βιολογικό ρόλο του βορίου στα φυτά, ο ρόλος του βορίου στα ανώτερα θηλαστικά και τον άνθρωπο δεν έχει καθοριστεί, καθιστώντας το βόριο ως μη απαραίτητο ιχνοστοιχείο<sup>(3,16)</sup>.

Εντούτοις, αρκετές μελέτες καταδεικνύουν ότι η διατροφική πρόσληψη βορίου μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό του ασβεστίου, του χαλκού, του μαγνησίου, του αζώτου, της γλυκόζης, των τριγλυκεριδίων και των στεροειδών ορμονών και μέσω αυτών να επηρεάσει την λειτουργία πολλών συστημάτων του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένου του ανοσοποιητικού, του ΚΝΣ και του μυοσκελετικού<sup>(18-20)</sup>.

Ίσως ο καλύτερα τεκμηριωμένος βιολογικός ρόλος του βορίου στον άνθρωπο είναι η συμμετοχή του στον μεταβολισμό του ασβεστίου και πιο συγκεκριμένα στην οστική επιμετάλλωση<sup>(19,29-31)</sup>. Οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους το βόριο εμπλέκεται στην οστική σύνθεση είναι είτε άμεσοι (μέσω άμεσης επίδρασης επί της βιολογικής δραστηριότητας των οστεοβλαστών και των



Εικόνα 28.1: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού του Βορίου.

οστεοκλαστών), είτε έμμεσοι (μέσω επηρεασμού του μεταβολισμού των στεροειδών ορμονών, συμπεριλαμβανομένων των οιστρογόνων και της βιταμίνης D) (5,7,12,39).

## Βόριο και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Βορίου

Τόσο η EFSA (16), όσο και το FNB (3) δεν έχουν καθορίσει διατροφικές συστάσεις για το βόριο, καθώς δεν το θεωρούν ως απαραίτητο ιχνοστοιχείο για την φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας καθόρισε ένα αποδεκτό, ασφαλές εύρος μέσης ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης βορίου 1-13 mg (9).

### Διατροφικές πηγές Βορίου

Κύριες πηγές βορίου της διατροφής αποτελούν οι τροφές φυτικής προελεύσεως. Η ποσότητα βορίου στις φυτικές τροφές εξαρτάται από την συγκέντρωση του βορίου του εδάφους καλλιέργειας (8,21). Η συγκέντρωση αυτή εξαρτάται άμεσα από την συχνότητα και βαρύτητα των βροχοπτώσεων, καθώς το βρόχινο νερό προκαλεί έκπλυση του βορίου από το έδαφος. Χώρες με μικρή συγκέντρωση βορίου στο έδαφος λόγω αυξημένων βροχοπτώσεων είναι η Βραζιλία, η Ιαπωνία και οι περισσότερες πολιτείες των Η.Π.Α. (22). Αντιθέτως, άνυδρες περιοχές όπως συγκεκριμένα διαμερίσματα της Τουρκίας, της Αργεντινής, της Χιλής, της Ρωσίας, της Κίνας και του Περού έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις βορίου στο έδαφος (21,22).

Τροφές πλούσιες σε βόριο είναι τα φρούτα, τα φυλάωδη λαχανικά, τα μανιτάρια, οι ξηροί καρποί και τα όσπρια (16). Το κρέας, τα ψάρια και τα γαλακτοκομικά προϊόντα είναι φτωχές διατροφικά πηγές (16). Στις Η.Π.Α. οι κύριες πηγές βορίου της διατροφής είναι ο καφές, το γάλα, τα μήλα, τα αποξηραμένα φρούτα, τα φασόλια και οι πατάτες, κυρίως λόγω υψηλής κατανάλωσης των προϊόντων αυτών (8,23). Στα παιδιά, το 38% της συνολικής διατροφικής πρόσληψης βορίου προέρχεται από τα φρούτα και τους χυμούς φρούτων και το 19% από την κατανάλωση γάλακτος και τυριού (7,24). Στους εφήβους, τα γαλακτοκομικά προϊόντα αντιπροσωπεύουν το 18% – 20% της συνολικής διατροφικής πρόσληψης βορίου, ενώ ο στιγμιαίος καφές, αποτελεί την κύρια διατροφική πηγή βορίου των ενηλίκων (8).

Το νερό, (ιδίως το μεταλλικό), μπορεί να αποτελεί μια σημαντική διατροφική πηγή βορίου. Η μέση περιεκτικότητα βορίου στο πόσιμο νερό στη Γερμανία εκτιμήθηκε στα 23,1 μg/L (25) και στις ΗΠΑ στα 31 μg/L (26). Η ποσότητα βορίου στο μεταλλικό νερό είναι σημαντικά υψηλότερη (750 μg/L) (27).

### Βόριο στα συμπληρώματα διατροφής

Το βόριο ανευρίσκεται σε συμπληρώματα διατροφής είτε μόνο του, είτε σε συνδυασμό με άλλα μέταλλα, είτε σε σκευάσματα πολυβιταμινών, σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 0,15 έως 6 mg (28). Οι χημικές μορφές βορίου που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή συμπληρωμάτων διατροφής περιλαμβάνουν το βορικό νάτριο, το τετραβορικό νάτριο, το ασκορβικό βόριο, το ασπαρτικό βόριο, το κιτρικό βόριο, το γλυκονικό βόριο, το γλυκινικό βόριο, το πικολινικό βόριο, το φρουκτοβορικό ασβέστιο καθώς και χηλικές ενώσεις βορίου με αμινοξέα (28). Αν και σε μια μικρή μελέτη, το βόριο ως τετραβορικό νάτριο αύξησε σημαντικά τα επίπεδα βορίου στο πλάσμα εντός 4 - 6 ωρών από την λήψη του, δεν έχουν διεξαχθεί επί του παρόντος μελέτες που να συγκρίνουν την βιοδιαθεσιμότητα των επιμέρους χημικών μορφών μολυβδαινίου (6).

## Ανεπάρκεια Βορίου

### Αξιολόγηση status Βορίου του οργανισμού

Αν και η αξιολόγηση του status του βορίου δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας, οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν στο να προτείνουν ως κύριο βιοδείκτη της διατροφικής πρόσληψης, την μέτρηση του βορίου στα ούρα (3,5, 33,34).

### Κλινική εικόνα

Στον άνθρωπο δεν έχει περιγραφεί διατροφική ανεπάρκεια βορίου με διακριτή κλινική σημειολογία. Από περιορισμένο αριθμό ερευνητικών δεδομένων ο περιορισμός της διατροφικής πρόσληψης του βορίου (0,23 - 0,25 mg βορίου / 2.000 kcal) έχει περιγραφεί ότι προκαλεί:

- μείωση των επιπέδων ασβεστίου και 25 (OH) βιταμίνης D ορού και αύξηση της καλσιτονίνης και οστεοκαλσίνης ορού (9),
- αύξηση της απέκκρισης ασβεστίου και μαγνησίου ούρων και μείωση των οιστρογόνων πλάσματος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (9,35).

Εκτός της διαταραχής του μεταβολισμού του ασβεστίου η ανεπάρκεια βορίου μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του εγκεφάλου μειώνοντας την διανοητική εγρήγορη και διαταράσσοντας την εκτελεστική εγκεφαλική λειτουργία (2,9,36).

## Βόριο στην κλινική πράξη

### Εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα

Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης σε συνδυασμό με δεδομένα μικρού μεγέθους κλινικών μελετών σε αν-

θρώπους, καταδεικνύουν ότι το βόριο μπορεί να είναι χρήσιμο για τη μείωση των συμπτωμάτων της οστεοαρθρίτιδας, μέσω μείωσης της βαρύτητας της φλεγμονής του αρθρικού χόνδρου <sup>(4,37-40)</sup>.

Η ημερήσια δόση βορίου που χρησιμοποιήθηκε στις κλινικές μελέτες ήταν 1,5 - 12 mg (ως φρουκτοβορικό ασβέστιο) και η διάρκεια χορήγησης κυμαίνονταν από 2 έως 8 εβδομάδες. Η χορήγηση βορίου συνοδεύτηκε κλινικά από βελτίωση της βαρύτητας της συμπτωματολογίας (αυτοαναφερόμενη δυσφορία <sup>(41)</sup>, άλγος και δυσκαμψία <sup>(38,40)</sup>) και των φλεγμονωδών δεικτών (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και ινωδογόνο) <sup>(37)</sup>.

Αν και τα δεδομένα αυτά αφήνουν υποσχέσεις για μια πιθανή θέση της συμπληρωματικής χορήγησης βορίου (ιδίως ως φρουκτοβορικό ασβέστιο) σε πάσχοντες από εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα απαιτείται περαιτέρω επιβεβαίωση των ευρημάτων από μεγαλύτερου μεγέθους ελεγχόμενες μελέτες.

## Οστικός μεταβολισμός

Όπως προαναφέρθηκε ο καλύτερα τεκμηριωμένος βιολογικός ρόλος του βορίου στον άνθρωπο είναι η συμμετοχή του στον μεταβολισμό του ασβεστίου και πιο συγκεκριμένα στην οστική επιμετάλλωση <sup>(19,29-31)</sup>. Οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους το βόριο εμπλέκεται στην οστική σύνθεση είναι είτε άμεσοι (μέσω άμεσης επίδρασης επί της βιολογικής δραστηριότητας των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών), είτε έμμεσοι (μέσω επηρεασμού του μεταβολισμού των στεροειδών ορμονών, συμπεριλαμβανομένων των οιστρογόνων και της βιταμίνης D) <sup>(5,7,12,39)</sup>.

Σε μελέτες σε ζώα η ανεπάρκεια του βορίου προκαλεί διαταραχή της ανάπτυξης των άκρων, μειωμένη οστική αντοχή, μειωμένη οστική πυκνότητα και μείωση του πάχους του δοκιδωτού δικτύου <sup>(7,42)</sup>. Επιπροσθέτως η συμπληρωματική χορήγηση βορίου συνοδεύεται από βελτίωση ορισμένων δεικτών οστικής αντοχής <sup>(43-45)</sup>.

Στον άνθρωπο ο περιορισμός της διατροφικής πρόσληψης του βορίου (0,23 - 0,25 mg βορίου / 2.000 kcal) προκαλεί μείωση των επιπέδων ασβεστίου και 25 (OH) βιταμίνης D ορού και αύξηση της καλσιτονίνης και οστεοκαλσίνης ορού <sup>(9)</sup> όπως και αύξηση της απέκκρισης ασβεστίου και μαγνησίου ούρων και μείωση των οιστρογόνων πλάσματος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες <sup>(9,35)</sup>.

Παρά την ύπαρξη πληθώρας ευρημάτων που συνδέουν το βόριο με τον οστικό μεταβολισμό, δεν έχουν διεξαχθεί αρκετές κλινικές μελέτες σε ανθρώπους που να εξετάζουν τη επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης βορίου στην οστική υγεία. Σε μια μικρή κλινική μελέτη η συμπληρωματική χορήγηση 3 mg βορίου ημε-

ρησίως για 10 μήνες, ενώ μείωσε σημαντικά τα επίπεδα φωσφόρου και αύξησε τα επίπεδα μαγνησίου ορού δεν είχε κάποια επίδραση επί της οστικής πυκνότητας <sup>(30)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Βορίου

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συνήθεις συγκεντρώσεις βορίου που χρησιμοποιούνται στα συμπληρώματα διατροφής δεν έχει περιγραφεί να προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες <sup>(16)</sup>.

### Τοξικότητα

Δεν έχει περιγραφεί οξεία τοξικότητα από αυξημένη διατροφική πρόσληψη βορίου, συμπεριλαμβανομένης της πρόσληψης βορίου μέσω συμπληρωμάτων διατροφής.

Οι περιπτώσεις οξείας τοξικότητας που περιγράφονται στη βιβλιογραφία, αφορούν σε οικιακά ατυχήματα, στα οποία υπήρξε κατάποση προϊόντων καθαρισμού και φυτοφαρμάκων, με υψηλή συγκέντρωση βορικού οξέος ή βόρακα (βορικό νάτριο) <sup>(46)</sup>. Η πλειονότητα των περιπτώσεων αφορούσε σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών και η προσλαμβανόμενη δόση βορίου κυμαίνονταν μεταξύ 18 έως 9.713 mg <sup>(46)</sup>. Τα συμπτώματα της δηλητηρίασης από βόριο περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, επιγαστραλγία, ναυτία, έμετο, διάρροια, ερυθρίαση, διέγερση, σπασμούς, έκπτωση νεφρικής λειτουργίας και σοκ <sup>(3,7,46)</sup>.

Εξαιρετικά υψηλές δόσεις βορίου (15.000 - 20.000 mg ημερησίως) μπορεί να είναι θανατηφόρες <sup>(7,10)</sup>.

### Αντενδείξεις

Η συμπληρωματική λήψη βορίου αντενδείκνυται σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια.

### Προφυλάξεις

Η χορήγηση βορίου πρέπει να γίνεται με προσοχή σε βρέφη, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης. Επιπροσθέτως από μελέτες σε ζώα, φαίνεται ότι τα μικρά ζώα είναι περισσότερο ευαίσθητα στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η διατροφική πρόσληψη και η πρόσληψη βορίου μέσω συμπληρωμάτων δεν αντενδείκνυται στην κύηση και στην γαλουχία. Το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης του βορίου κατά την κύηση και την γαλουχία σύμφωνα με το FNB είναι τα 20 mg ημερησίως για γυναίκες > των 19 ετών και τα 17 mg ημερησίως για γυναίκες ≤ 18 ετών) και σύμφωνα με την EFSA είναι τα 10 mg ημε-

ρψίως (δείτε: καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης).

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα αυτά αφορούν στην πρόσληψη βορίου, ως βορικό άλας ή ως βορικό οξύ.

### Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

Λόγω έλλειψης δεδομένων από μελέτες σε ανθρώπους, ο καθορισμός του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης του βορίου, τόσο στην Ευρώπη (EFSA) <sup>(16)</sup>, όσο και στις ΗΠΑ (FNB) <sup>(3)</sup> έγινε με βάση μελέτες που διεξήχθησαν σε ποντίκια και αφορούσαν στην επίδραση της χορήγησης βορίου κατά την διάρκεια της κύησης στο βάρος του εμβρύου.

Το NOAEL που προέκυψε από τις μελέτες αυτές ήταν 9,6 mg/kg ΣΒ βορίου ημερησίως. Εν συνέχεια για τον καθορισμό του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης του βορίου στον ενήλικο χρησιμοποιήθηκαν από τους 2 οργανισμούς διαφορετικοί παράγοντες αβεβαιότητας (UF - uncertainty factor). Η EFSA χρησιμοποίησε ως UF το 60, ενώ το FNB το 30 με αποτέλεσμα τα τελικώς καθοριζόμενα επίπεδα UL για τον ενήλικο να διαφέρουν σημαντικά (10 και 20 mg ημερησίως, αντίστοιχα).

Με προσαρμογή των UL με βάση την επιφάνεια σώματος (σωματικό βάρος<sup>0.75</sup>), προέκυψαν οι τιμές για τις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες (Πίνακας 28.1 και 28.2).

### Αλληλεπιδράσεις

Δεν έχουν περιγραφεί αλληλεπιδράσεις του βορίου με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα.

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΒΟΡΙΟΥ*		
Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως
EFSA (European Food Safety Authority)	1-3 έτη	3
	4-6 έτη	4
	7-10 έτη	5
	11-14 έτη	7
	15-17 έτη	9
	>18 ετών	10
	Κύηση	10
	Γαλουχία	10

\*τα επίπεδα αυτά αφορούν στην πρόσληψη βορίου, ως βορικό άλας ή ως βορικό οξύ.

Πίνακας 28.1: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Βορίου σύμφωνα με την EFSA.



## ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΒΟΡΙΟΥ

Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως	
<b>FNB</b> <b>(Food and Nutrition Board)</b>	<b>0-6 μηνών</b>	-*	
	<b>7-12 μηνών</b>	-*	
	<b>1-3 ετών</b>	3	
	<b>4-8 ετών</b>	6	
	<b>9-13 ετών</b>	11	
	<b>14-18 ετών</b>	17	
	<b>&gt;19 ετών</b>	20	
	<b>Κύηση</b>	<b>14-18 ετών</b>	17
		<b>&gt;19 ετών</b>	20
	<b>Γαλουχία</b>	<b>14-18 ετών</b>	17
<b>&gt;19 ετών</b>		20	

\*αδύνατο να καθορισθεί UL στις συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες. Σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες το βόριο πρέπει να είναι αποκλειστικά διατροφικής προελεύσεως (από μητρικό γάλα ή και βρεφικές φόρμουλες)

Πίνακας 28.2: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Βορίου σύμφωνα με το FNB.

## Βιβλιογραφία

- Merck Index: "Boric acid", 12th ed, σελ. 219.
- Nielsen FH, Eckhert CD. Boron. Adv Nutr 2019; In press.
- Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc Washington, DC: National Academy Press; 2001.
- Nielsen FH. Update on human health effects of boron. J Trace Elem Med Biol 2014;28:383-7.
- Nielsen FH. Manganese, Molybdenum, Boron, Chromium, and Other Trace Elements. In: John W. Erdman Jr. IAM, Steven H. Zeisel, ed. Present Knowledge in Nutrition. 10th ed: Wiley-Blackwell; 2012:586-607.
- Naghii MR, Mofid M, Asgari AR, Hedayati M, Daneshpour MS. Comparative effects of daily and weekly boron supplementation on plasma steroid hormones and proinflammatory cytokines. J Trace Elem Med Biol 2011;25:54-8
- Hunt C. Boron. In: Coates PM BJ, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, White JD, ed. Encyclopedia of Dietary Supplements. New York in-format healthcare; 2010:82-9.
- Eckhert CD. Trace Elements. In: A. Catharine Ross BC, Robert J. Cousins, Katherine L. Tucker, Thomas R. Ziegler, ed. Modern Nutrition in Health and Disease. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:248-51.
- World Health Organization. Boron . In: Trace elements in human nutrition and health. Geneva, 1996.
- Ulusik I, Karakaya HC, Koc A. The importance of boron in biological systems. J Trace Elem Med Biol 2018;45:156-62
- Khaliq H, Juming Z, Ke-Mei P. The Physiological Role of Boron on Health. Biol Trace Elem Res 2018;186:31-51.
- Hunt CD. Dietary boron: progress in establishing essential roles in human physiology. J Trace Elem Med Biol 2012;26:157-60.
- Kobylewski SE, Henderson KA, Yamada KE, Eckhert CD. Activation of the EIF2alpha/ATF4 and ATF6 Pathways in DU-145 Cells by Boric Acid at the Concentration Reported in Men at the US Mean Boron Intake. Biol Trace Elem Res 2017;176:278-93
- Yamada KE, Eckhert CD. Boric Acid Activation of eIF2alpha and Nrf2 Is PERK Dependent: a Mechanism that Explains How Boron Prevents DNA Damage and Enhances Antioxidant Status. Biol Trace Elem Res 2019;188:2-10.
- Hunter JM, Nemzer BV, Rangavajla N, Bitá A, Rogoveanu OC, Neamtu J, et al. The Fructoborates: Part of a Family of Naturally Occurring Sugar-Borate Complexes-Biochemistry, Physiology, and Impact on Human Health: a Review. Biol Trace Elem

- Res 2019;188:11-25.
16. EFSA. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, February 2006
  17. da Silva FJ, Williams RJ. 1991. The Biological Chemistry of the Elements: The Inorganic Chemistry of Life. Oxford: Clarendon Press. Pp.58–63.
  18. Nielsen FH (1997). Boron. In: O'dell BL, Sunde RA (eds). Handbook of nutritionally essential mineral elements, Marcel Dekker, New York.
  19. Hunt CD, Herbel JL, Nielsen FH (1997). Metabolic responses of postmenopausal women to supplemental dietary boron and aluminium during usual and low magnesium intake: boron, calcium, and magnesium absorption and retention and blood mineral concentrations. *AmJ Clin Nutr* 65: 803–813.
  20. Penland JG (1998). The importance of boron nutrition for brain and psychological function. *Biol Trace Elem Res* 66: 299-317.
  21. Tanaka M, Fujiwara T. Physiological roles and transport mechanisms of boron: perspectives from plants. *Pflugers Arch* 2008;456:671-7.
  22. World Health Organization IPoCS. Boron.external link disclaimer In: Environmental Health Criteria 204. Geneva. 1998.
  23. Rainey CJ, Nyquist LA, Christensen RE, Strong PL, Culver BD, Coughlin JR. Daily boron intake from the American diet. *J Am Diet Assoc* 1999;99:335-40.
  24. Hunt CD, Meacham SL. Aluminum, boron, calcium, copper, iron, magnesium, manganese, molybdenum, phosphorus, potassium, sodium, and zinc: concentrations in common western foods and estimated daily intakes by infants; toddlers; and male and female adolescents, adults, and seniors in the United States. *J Am Diet Assoc* 2001;101:1058-60.
  25. Becker K, Müssig-Zufika M, Hoffmann K, Krause C, Meyer E, Nöllke P, Schulz C, Seiwert M (1997). Umwelt-Survey 1990/92 Band V: Trinkwasser. Deskription der Spurenelementgehalte im Haushalt-sund Wasserwerks-Trinkwasser der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland
  26. Murray FJ. A human health risk assessment of boron (boric acid and borax) in drinking water. *Regul Toxicol Pharmacol* 1995;22:221-30.
  27. Moore JA (1997). An assessment of boric acid and borax using the IEHR evaluative process for assessing human developmental and reproductive toxicity of agents. *Expert Scientific Committee. Reprod Toxicol* 11: 123–160.
  28. National Institutes of Health. Dietary Supplement Label Database. 2019.
  29. Nielsen FH (1998). The justification for providing dietary guidance for the nutritional intake of boron. *Biol Trace Elem Res* 66: 319–330.
  30. Meacham SL, Taper J, Volpe SL (1994). Effects of boron supplementation on bone mineral density and dietary, blood, and urinary calcium, phosphorus, magnesium, and boron in female athletes. *Environ Health Perspect* 102 (Suppl. 7): 79–82.
  31. Pizzorno JE, Murray MT (1999). *Textbook of Natural Medicine*. Churchill Livingstone, NY, pp. 611–616.
  32. EGVM (Expert Group on Vitamins and Minerals) (2002). Revised Review of Boron. EVM/99/23/P.REVISED/DAU2002. Available at: <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/boron.pdf>
  33. Sutherland B, Strong P, King JC. Determining human dietary requirements for boron. *Biol Trace Elem Res* 1998;66:193-204.
  34. Samman S, Naghii MR, Lyons Wall PM, Verus AP. The nutritional and metabolic effects of boron in humans and animals. *Biol Trace Elem Res* 1998;66:227-35.
  35. Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM, Hunt JR. Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women. *Faseb j* 1987;1:394-7.
  36. Penland JG. Dietary boron, brain function, and cognitive performance. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 7:65-72.
  37. Scorei R, Mitrut P, Petrisor I, Scorei I. A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the effect of calcium fructoborate on systemic inflammation and dyslipidemia markers for middle-aged people with primary osteoarthritis. *Biol Trace Elem Res* 2011;144:253-63.
  38. Miljkovic D, Scorei RI, Cimpoiasu VM, Scorei ID. Calcium Fructoborate: Plant-Based Dietary Boron for Human Nutrition. *Journal of Dietary Supplements* 2009;6:211-26.
  39. Mogosanu GD, Bită A, Bejenaru LE, Bejenaru C, Croitoru O, Rau G, et al. Calcium Fructoborate for Bone and Cardiovascular Health. *Biol Trace Elem Res* 2016;172:277-81.
  40. Newnham RE. Essentiality of boron for healthy bones and joints. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 7:83-5.
  41. Pietrzowski Z, Phelan MJ, Keller R, Shu C, Argumedo R, Reyes-Izquierdo T. Short-term efficacy of calcium fructoborate on subjects with knee discomfort: a comparative, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Clin Interv Aging* 2014;9:895-9.
  42. Nielsen FH, Stoecker BJ. Boron and fish oil have different beneficial effects on strength and trabecular microarchitecture of bone. *J Trace Elem Med Biol* 2009;23:195-203.
  43. Armstrong TA, Spears JW, Crenshaw TD, Nielsen FH. Boron supplementation of a semipurified diet for weanling pigs improves feed efficiency and bone strength characteristics and alters plasma lipid metabolites. *J Nutr* 2000;130:2575-81.
  44. Chapin RE, Ku WW, Kenney MA, McCoy H, Gladen B, Wine RN, et al. The effects of dietary boron on bone strength in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1997;35:205-15.
  45. Dessordi R, Spirlandeli AL, Zamaroli A, Volpon JB, Navarro AM. Boron supplementation improves bone health of non-obese diabetic mice. *J Trace Elem Med Biol* 2017;39:169-75.
  46. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Oderda GM, Schmitz BF. Clinical manifestations of toxicity in a series of 784 boric acid ingestions. *Am J Emerg Med* 1988;6:209-13.



## 29. Βανάδιο

### Εισαγωγή

Το βανάδιο ανακαλύφθηκε το 1831 από τον Σουηδό χημικό N. G. Seifström σε λιωμένα προϊόντα μεταλλευμάτων σιδήρου, και ονομάστηκε «vanadin» προς τιμήν της Vanadis, της βορειογερμανικής θεότητας της ομορφιάς. Ανήκει στα ευρέως διανεμημένα μέταλλα: η μέση συγκέντρωση στον φλοιό της γης είναι 100 p.p.m., παρόμοια της συγκέντρωσης του χαλκού, μολύβδου, ψευδαργύρου και κασσιτέρου.

Η χημεία του βαναδίου παρουσιάζεται πολύπλοκη, καθώς οι οξειδωτικές βαθμίδες του ποικίλλουν από -1 έως +5, επιπλέον δε, σε σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις τείνει να πολυμερίζεται, πράγμα που επίσης επηρεάζει τις χημικές του ιδιότητες. Σε σχέση με τα βιολογικά συστήματα οι σημαντικές οξειδωτικές βαθμίδες του βαναδίου είναι +3, +4 και +5.

Οι φυσιολογικές επιδράσεις του βαναδίου στα βιολογικά συστήματα έγιναν αντικείμενο μελέτης αρκετά νωρίς. Το 1876 ο J. Priestly περιέγραψε τις τοξικές επιδράσεις του βαναδίου σε διάφορα ζώα, ενώ λίγο αργότερα το 1899 ο Lyonnett διαπίστωσε την θεραπευτική δράση του ορθοβαναδικού νατρίου επί διαβητικών ασθενών. Κατά την διάρκεια του επόμενου αιώνα το βανάδιο χρησιμοποιήθηκε (κυρίως στη Γαλλία) στην θεραπεία της αναιμίας, της φυματίωσης, των ρευματοπαθειών και του διαβήτη (Hudson, 1964).

Σταδιακά το βανάδιο ετέθη στο περιθώριο του επιστημονικού ενδιαφέροντος, μέχρι την δεκαετία του '80, όταν παρουσιάζεται έκρηξη βιβλιογραφικών αναφορών με την περιγραφή αντικαρκινικών<sup>(1)</sup> και αντιδιαβητικών ιδιοτήτων<sup>(2,3)</sup> και την ανακάλυψη μιας ολόκληρης σειράς ενζυμικών συστημάτων<sup>(4)</sup> που επηρεάζονται από το βανάδιο. Παρά το γεγονός αυτό, το βανάδιο δεν θεωρείται ως απαραίτητο ιχνοστοιχείο για τον ανθρώπινο οργανισμό<sup>(5,6)</sup>.

### Μεταβολισμός Βαναδίου

#### Απορρόφηση Βαναδίου

Το βανάδιο εισέρχεται στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω της αναπνοής, της τροφής και του δέρματος. Το βανάδιο που λαμβάνεται από την τροφή είναι σε μορφή βαναδικού (Vanadate, +5) ή βαναδυλίου (Vanadyl, +4). Η θέση και ο μηχανισμός απορρόφησης του βαναδίου από τον γαστρεντερικό αυλό δεν έχουν καθοριστεί. Το ποσοστό του βαναδίου που απορροφάται και εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία είναι μικρότερο από το 5% του προσλαμβανόμενου<sup>(7)</sup>. Η απορρόφηση του

βαναδίου από τον γαστρεντερικό αυλό γίνεται ως βαναδικό.

#### Συστηματική κυκλοφορία Βαναδίου

Κατόπιν της εισόδου του στη συστηματική κυκλοφορία το βαναδικό μεταφέρεται στους ιστούς συνδεδεμένο με την αλβουμίνη και την τρανσφερίνη<sup>(8)</sup>. Ένα μέρος του βαναδίου της συστηματικής κυκλοφορίας (<10%) ανευρίσκεται ενδοκυτταρίως στα κύτταρα του αίματος, έχοντας υποστεί αναγωγή σε βαναδύλιο, από τη γλουταθειόνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων, το ασκορβικό οξύ ή από άλλους αναγωγικούς παράγοντες του πλάσματος.

#### Ενδοκυττάριος μεταβολισμός Βαναδίου

Ενδοκυτταρίως το βαναδικό εισέρχεται μέσω του μηχανισμού μεταφοράς ανιόντων<sup>(9,10)</sup> και ανάγεται σε βαναδύλιο από την ενδοκυττάρια γλουταθειόνη<sup>(8)</sup>. Η αναγωγή του βαναδικού σε βαναδύλιο ρυθμίζεται από κυτταρικούς μηχανισμούς οξειδοαναγωγής οι οποίοι ελέγχουν το ισοζύγιο μεταξύ των διαφόρων καταστάσεων οξειδώσεως του βαναδίου<sup>(11,12)</sup>.

Το βαναδύλιο κατανέμεται κυρίως στον πυρήνα και σε διαλυτά υπερκείμενα κλάσματα<sup>(11-13)</sup> ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι προσδένεται και σε συγκεκριμένους άμινο-, καρβόξυ- και φώσφο- υποκαταστάτες<sup>(14,15)</sup>.

#### Ιστική κατανομή Βαναδίου

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι το βανάδιο συσσωρεύεται ως βαναδύλιο κυρίως στους νεφρούς, το θυρεοειδή και το ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό στους πνεύμονες, την καρδιά, το λίπος και τους μύες<sup>(16,17)</sup> (**Πίνακας 29.1**). Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι το βανάδιο συσσωρεύεται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στα καρκινικά κύτταρα από ότι στα φυσιολογικά<sup>(18,19)</sup>, ιδιαίτερα σε περιοχές που είναι πλούσιες σε νουκλεϊκά οξέα<sup>(20)</sup>.

#### Απέκκριση Βαναδίου

Το βανάδιο αποβάλλεται ταχύτατα από τους νεφρούς με βιολογικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 20-40 ώρες<sup>(18)</sup>. Η νεφρική οδός απέκκρισης αποτελεί την κύρια οδό απέκκρισης του βαναδίου από τον οργανισμό. Μια μικρότερη ποσότητα βαναδίου αποβάλλεται μέσω της χολής στα κόπρανα.

Ο μεταβολισμός του βαναδίου απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 29.1**.

### Βιολογικός ρόλος Βαναδίου

Ενώ το βανάδιο αποτελεί απαραίτητο ιχνοστοιχείο για

## ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΤΟΥ ΒΑΝΑΔΙΟΥ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ (ng/gr ΥΓΡΟΥ ΒΑΡΟΥΣ)

Ήπαρ	7,5
Θυρεοειδής	3,1
Νεφροί	3,0
Πνεύμονες	2,1
Καρδιά	1,1
Λιπώδης και μυϊκός ιστός	0,55

Πίνακας 29.1: Ιστική συγκέντρωση Βαναδίου.

τη φυσιολογική λειτουργία ενός μεγάλου αριθμού οργανισμών, ο βιολογικός ρόλος του στα ανώτερα θηλαστικά και τον άνθρωπο δεν έχει καθορισθεί<sup>(5,6)</sup>.

Η πλειονότητα των βιβλιογραφικών αναφορών σχετικά με τον βιολογικό ρόλο του βαναδίου αφορούν σε in vitro πειράματα σε κυτταρικές σειρές. Πιο συγκεκριμένα το βανάδιο σε in vitro μελέτες:

1. Ασκήι ρυθμιστική δράση σε μια μεγάλη κατηγορία ενζύμων, όπως είναι οι ATP-άσες, η αδενυλική κυκλάση, οι γλυκοζυλο-τρανσφεράσες και οι πρωτεϊνικές κινάσες. Μέσω αυτής της ρυθμιστικής δράσης φαίνεται ότι συμμετέχει στον οστικό μεταβολισμό καθώς και στον μεταβολισμό των ορμονών, των υδατανθράκων και των λιπών<sup>(7)</sup>.
2. Ασκήι ινσουλινομιμητική δράση<sup>(22,23)</sup>.

Μια από τις πλέον ενδιαφέρουσες δράσεις του βαναδίου που έχουν περιγραφεί σε in vitro μελέτες, αφορούν στην επίδραση του στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, μια δράση που βρίσκει εφαρμογή στην έρευνα κατά του καρκίνου. Πιο συγκεκριμένα η δράση διάφορων συμπλόκων βαναδίου στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό έχει μελετηθεί σε έναν μεγάλο αριθμό κυτταρικών σειρών. Τα αποτελέσματα δείχνουν στην πλειονότητά τους ότι τα σύμπλοκα αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων αν και σε ορισμένες περιπτώσεις τον αυξάνουν. Σημαντικό ρόλο φαίνεται πως διαδραματίζει η συγκέντρωση του συμπλόκου καθώς υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις ( $10^{-10}$  M) τα άλατα βαναδίου διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων ενώ σε υψηλές τον αναστέλλουν<sup>(24)</sup>.

Οι μηχανισμοί που έχουν περιγραφεί και με τους οποίους το βανάδιο φαίνεται ότι ασκήι ρυθμιστική δράση επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού είναι πολλαπλοί και περιλαμβάνουν:

1. την αναστολή του κυτταρικού κύκλου<sup>(25-27)</sup>

2. την αλληλεπίδραση με το DNA<sup>(28,29)</sup>,
3. τη σχάση του μορίου του DNA<sup>(30-36)</sup> μέσω της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου<sup>(31,32,35,36)</sup> και κυρίως της ρίζας του υδροξυλίου ( $\text{OH}\cdot$ )<sup>(31)</sup>,
4. την ρύθμιση της φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών (όπως της AP-1, MEK1, ERK-1, JNK-1, PI-3K και του NF-kB) που δρουν ως μόρια κυτταρικής σηματοδότησης<sup>(25,37-40)</sup>.

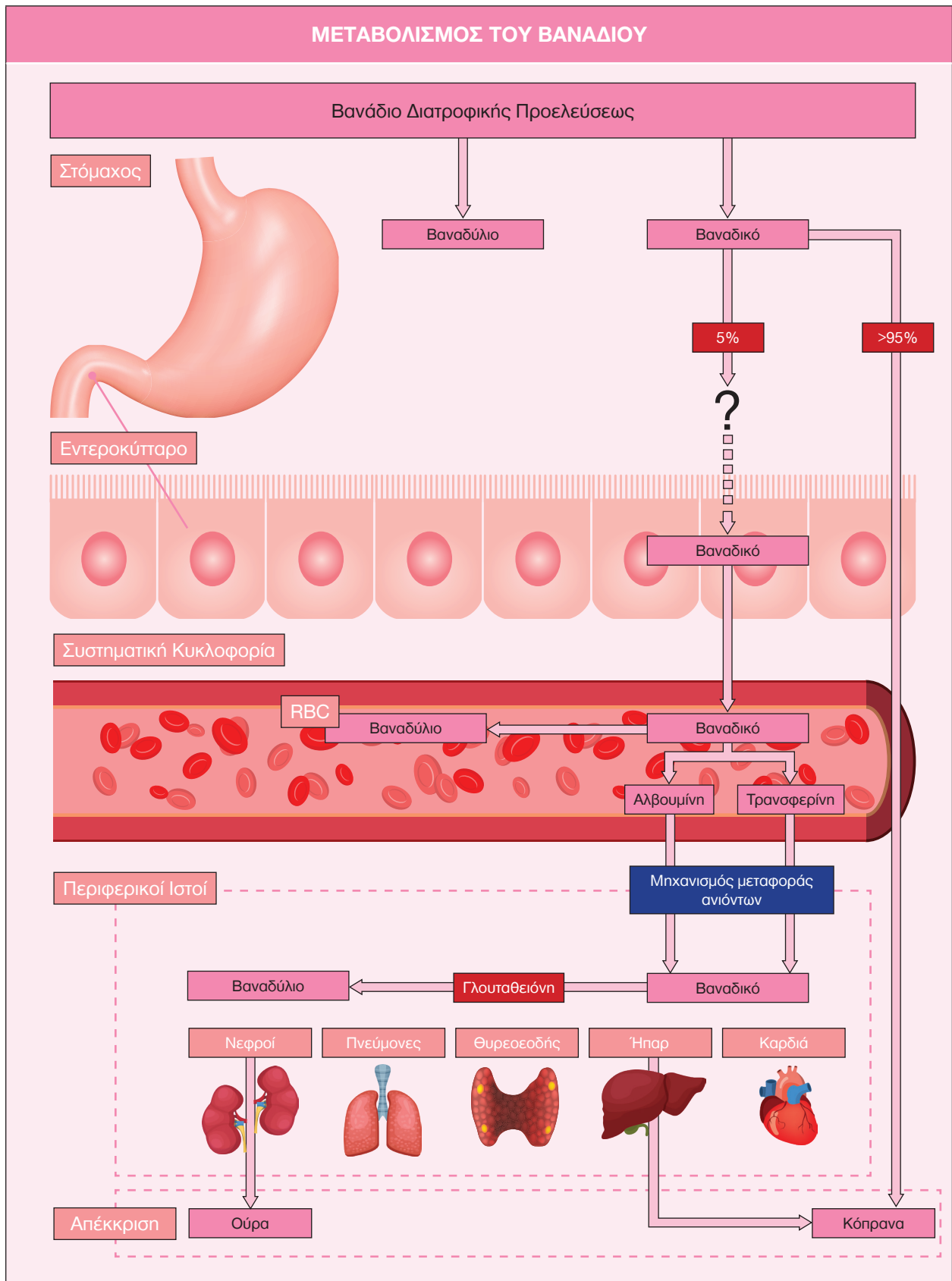
## Βανάδιο και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Βαναδίου

Τόσο η EFSA<sup>(6)</sup>, όσο και το FNB<sup>(5)</sup> δεν έχουν καθορίσει διατροφικές συστάσεις για το βανάδιο, καθώς δεν το θεωρούν ως απαραίτητο ιχνοστοιχείο για την φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Η μέση ημερήσια διατροφική πρόσληψη βαναδίου από Δυτικού τύπου δίαιτες είναι περίπου 10 - 20 μg ή 0,2-0,3 μg/kg σωματικού βάρους<sup>(6)</sup>.

### Διατροφικές πηγές Βαναδίου

Τροφές πλούσιες σε βανάδιο είναι οι σπόροι και τα προϊόντα σιτηρών, τα μανιτάρια, τα οστρακοειδή, το μαύρο πιπέρι, ο μαϊντανός, ο άνηθος, και ορισμένα παρασκευασμένα τρόφιμα. Οι Μγρον και συν.<sup>(41)</sup> ανέφεραν ότι τα επεξεργασμένα τρόφιμα περιείχαν περισσότερο βανάδιο εν συγκρίσει με τα μη επεξεργασμένα τρόφιμα. Οι Byrne και Kosta<sup>(42)</sup> πρότειναν επίσης ότι η μπύρα και το κρασί συνεισφέρουν σημαντικά στην διατροφική πρόσληψη βαναδίου. Οι σπόροι και τα προϊόντα σιτηρών συμβάλουν στο 13 - 30 % της συνολικής διατροφικής πρόσληψης βαναδίου στους ενήλικες, ενώ τα αλκοολούχα ποτά, όπως η μπύρα και το κρασί αποτελούν μια σημαντική διατροφική πηγή για ενήλικες και ηλικιωμένους άνδρες (26 - 57 % της συνολικής διατροφικής πρόσληψης βαναδίου)<sup>(43)</sup>. Ο κονσερβοποιημένος χυμός μήλου και τα δημητριακά αποτελούν τις κύριες διατροφικές πηγές βαναδίου στα βρέφη και τα μικρά παιδιά.



Εικόνα 29.1: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού του Βαναδίου.

Η μέση συγκέντρωση βαναδίου στο πόσιμο νερό στις Η.Π.Α κυμαίνεται μεταξύ 4,3 και 4,85 µg/L <sup>(6)</sup>, συνεισφέροντας αρκετά στην συνολική ημερήσια διατροφική πρόσληψη βαναδίου.

### Βανάδιο στα συμπληρώματα διατροφής

Το βανάδιο στα συμπληρώματα διατροφής ανευρίσκεται ως επί το πλείστον σε πολυβιταμίνες ή σκευάσματα μετάλλων και ιχνοστοιχείων, μαζί με άλλα μικροθρεπτικά συστατικά. Οι συνήθεις χημικές μορφές βαναδίου στα συμπληρώματα διατροφής είναι το θειικό βαναδύλιο και το μεταβαναδικό νάτριο.

Σύμφωνα με στοιχεία από τους παρασκευαστές συμπληρωμάτων βιταμινών και μετάλλων του Ηνωμένου Βασιλείου, το υψηλότερο επίπεδο βαναδίου στην πλειονότητα των συμπληρωμάτων στα οποία υπάρχουν και άλλα μικροθρεπτικά συστατικά, είναι 25 µg / δισκίο ή κάψουλα <sup>(44)</sup>. Ωστόσο, σε συμπληρώματα που απευθύνονται σε αθλητές άρσης βαρών και αθλητές body building η συνιστώμενη δόση βαναδίου ανέρχεται στα 7,5 - 10 mg ημέρα <sup>(44)</sup>. Οι αθλητές αυτοί έχει αναφερθεί ότι λαμβάνουν πολύ υψηλές δόσεις βαναδίου από συμπληρώματα, στα πλαίσια ενίσχυσης της αθλητικής απόδοσης (60 mg θειικού βαναδυλίου ημερησίως, ισοδύναμη με 18,6 mg στοιχειακού βαναδίου) <sup>(45)</sup>. Η δόση αυτή είναι πολύ υψηλότερη από ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης του βαναδίου, όπως αυτό καθορίστηκε από το FNB <sup>(5)</sup> (δείτε: καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης Βαναδίου).

Ακόμη πιο υψηλές δόσεις βαναδίου (ως θειικό βαναδύλιο - 100 mg ημερησίως και ως μεταβαναδικό νάτριο - 125 mg ημερησίως) έχουν χρησιμοποιηθεί ως συμπλήρωμα για διαβητικούς ασθενείς <sup>(46-48,52,53)</sup>.

## Ανεπάρκεια Βαναδίου

### Αξιολόγηση status Βαναδίου του οργανισμού

Ως κύριος βιοδείκτης αξιολόγησης του status του βαναδίου του οργανισμού χρησιμοποιείται η συγκέντρωση βαναδίου ορού<sup>(6)</sup>. Φυσιολογικές συγκεντρώσεις κυμαίνονται μεταξύ 0,02 και 0,94 µg/L <sup>(49)</sup>. Επίπεδα βαναδίου ορού άνω του 1 µg/L υποδηλώνουν πιθανώς υπερβολική έκθεση σε βανάδιο<sup>(7)</sup>.

### Κλινική εικόνα

Δεν έχει περιγραφεί ανεπάρκεια βαναδίου στον άνθρωπο. Σε μελέτες σε ζώα η διατροφική στέρηση βαναδίου προκάλεσε:

- Διαταραχή της ανάπτυξης.

- Διαταραχή στα λιπίδια του πλάσματος.
- Διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας.

## Βανάδιο στην κλινική πράξη

### Σακχαρώδης διαβήτης

Η ινσουλινομιμητική δράση του βαναδίου, υπήρξε καθοριστική για την επανάκαμψη του επιστημονικού ενδιαφέροντος γύρω από τον φυσιολογικό ρόλο του βαναδίου την δεκαετία του '80. Το βανάδιο μιμείται σχεδόν όλες τις κυτταρικές δράσεις της **(Πίνακας 29.2)**.

Η ινσουλινομιμητική δράση των συμπλόκων του βαναδίου επιτυγχάνεται μέσω της αναστολής των πρωτεϊνικών φωσφατασών τυροσίνης (PTP` s) <sup>(51,52)</sup>. Η αναστολή των PTPs, εμποδίζει την αποδόμηση IRS-1, ενισχύοντας το σηματοδοτικό μονοπάτι της ινσουλίνης.

Παρά τον αναμφισβήτητο ρόλο του βαναδίου ως ενισχυτή της σηματοδότησης της ινσουλίνης, έχει διεξαχθεί μόνο ένας μικρός αριθμός μελετών σε ανθρώπους. Σε δυο από αυτές, η χορήγηση 100 mg βαναδίου ημερησίως για 3 - 7 εβδομάδες σε πάσχοντες από ΣΔ II, συνοδεύτηκε από αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη <sup>(52)</sup> και στατιστικά σημαντική μείωση της HbA1c (από 9.6+/-0.6% σε 8.8+/-0.6%) <sup>(46)</sup>, ενώ σε μια άλλη η χορήγηση 150 mg θειικού βαναδίου για 6 εβδομάδες συνοδεύτηκε από μείωση της γλυκόζης νηστείας κατά 20% και στατιστικά σημαντική μείωση της HbA1c (από 8.1+/-0.4 σε 7.6+/-0.4%) <sup>(53)</sup>. Οι μελέτες αυτές αν και συνοδεύονται από εντυπωσιακά οφέλη, θεωρούνται χαμηλής αξιοπιστίας, λόγω μικρού αριθμού συμμετεχόντων και απουσίας ομάδας ελέγχου.

### Καρκίνος

Πρώτοι οι Thompson et al. <sup>(1)</sup> παρατήρησαν ότι η χορήγηση θειικού βαναδυλίου IV σε θηλυκούς επίμυες Sprague-Dewley με καρκίνο του μαστού (που προκλήθηκε με τη χρήση MNU-1, 1-methyl-1-nitrosurea) οδήγησε σε μείωση τόσο της συχνότητας, όσο και του συνολικού αριθμού καρκίνου, καθώς και σε παράταση του μέσου χρόνου ζωής χωρίς καρκίνο.

Το γεγονός αυτό πυροδότησε μια βιβλιογραφική έκρηξη που περιελάμβανε έναν μεγάλο αριθμό in vitro μελετών και μελετών σε πειραματόζωα που εξέταζαν την επίδραση του βαναδίου επί της παθοφυσιολογίας του καρκίνου.

Αν και απουσιάζουν μελέτες στον άνθρωπο, η αντικαρκινική δράση του βαναδίου όπως αυτή προκύπτει από μελέτες σε διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων καθώς και σε πειραματικά καρκινικά μοντέλα πειραματόζωων είναι εξόχως εντυπωσιακή.

ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΜΙΜΗΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΒΑΝΑΔΙΟΥ IN VITRO			
Δράση	Κατεύθυνση	Ιστός στόχος	Αναφορές
Μεταφορά εξόζης	+	Γραμμωτά μυϊκά κύτταρα	<i>Dubyak and Kleinzeller, 1980.</i>
Λιπογένεση	+	Λιποκύτταρα επίμυων	<i>Shechter and Ron, 1986</i>
Οξειδωση γλυκόζης	+	Λιποκύτταρα επίμυων	<i>Shechter and Karlish, 1980</i>
Λιπόλυση	-	Λιποκύτταρα επίμυων	<i>Degani et al., 1981.</i>
Συνθετάση γλυκογόνου	+	Γραμμωτά μυϊκά κύτταρα Λιποκύτταρα επίμυων	<i>Tamura et al., 1984</i> <i>Tolman et al., 1979</i>
Μιτογόνος δράση	+	Διάφοροι	<i>Hori, Oka, 1980.</i> <i>Canalis, 1985.</i> <i>Smit, 1983</i>
Αντικατάσταση των υποδοχέων IGF-II	+	Λιποκύτταρα επίμυων	<i>Kodad et al., 1986</i>
Ενδοκυττάρια είσοδος K <sup>+</sup>	+	Καρδιακά μυϊκά κύτταρα	<i>Werdan et al., 1982</i>
Ca <sup>2+</sup> /Mg <sup>2+</sup> - ATP-άση	-	Μεμβράνες	<i>Delfert and McDonald, 1985.</i>
Ροή ασβεστίου	+	Λιποκύτταρα επίμυων	<i>Gausen et al., 1981.</i>

Πίνακας 29.2: Ινσουλινομιμητικές δράσεις του Βαναδίου in vitro. Πηγή: Tsatsoulis, Evangelou et al., 1994.

Συγκεκριμένα:

- το βανάδιο έχει άμεση επίδραση επί του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων μέσω:
  - της αναστολής του κυτταρικού κύκλου <sup>(25-27)</sup>,
  - της αλληλεπίδρασης με το DNA <sup>(28,29)</sup>,
  - πρόκλησης σχάσης στο μόριο του DNA <sup>(30-36)</sup> μέσω της παραγωγής δραστικών μορφών οξειδωτικού <sup>(31,32, 35,36)</sup> και κυρίως της ρίζας του υδροξυλίου (OH<sup>•</sup>) <sup>(31)</sup>,
  - της ρύθμισης της φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών (όπως της AP-1, MEK1, ERK-1, JNK-1, PI-3K και του NF-kB) που δρουν ως μόρια κυτταρικής σηματοδότησης <sup>(25, 37-40)</sup>.
- το βανάδιο διαθέτει αντιμεταστατικές ιδιότητες. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν:
  - Την, επαγόμενη από σύμπλοκα βαναδίου, φωσφορυλίωση της τυροσίνης η οποία μπορεί να επηρεάσει το «δυναμικό μετάστασης» των καρκινικών κυττάρων, ρυθμίζοντας τη προσκόλληση στο υπόστρωμα του κυττάρου <sup>(54)</sup> ή την σύνδεση των κυττάρων μεταξύ τους καθώς και την διαμόρφωση του κυτταρικού σκελετού ακτίνης <sup>(55, 56)</sup>.
  - Την αναστολή της αιματογενούς διασποράς

των καρκινικών κυττάρων μέσω της ενεργοποίησης της επαγόμενης από τον όγκο ενδογενούς ινόλυσης και της αναστολής της συσώρευσης των αιμοπεταλίων <sup>(57, 58)</sup>.

Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη η καθημερινή εκ του στόματος λήψη ενός συμπλόκου βαναδίου-κυστεΐνης [vanadium(III)-cysteine], σε χαμηλές δόσεις βαναδίου (0,5 mg/kg ΣΒ) σε καρκινοπαθείς επίμυες Wistar (λειομυοσάρκωμα) ανέστειλε σημαντικά την εμφάνιση μεταστάσεων στους πνεύμονες (ως και 80%) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου <sup>(59)</sup>.

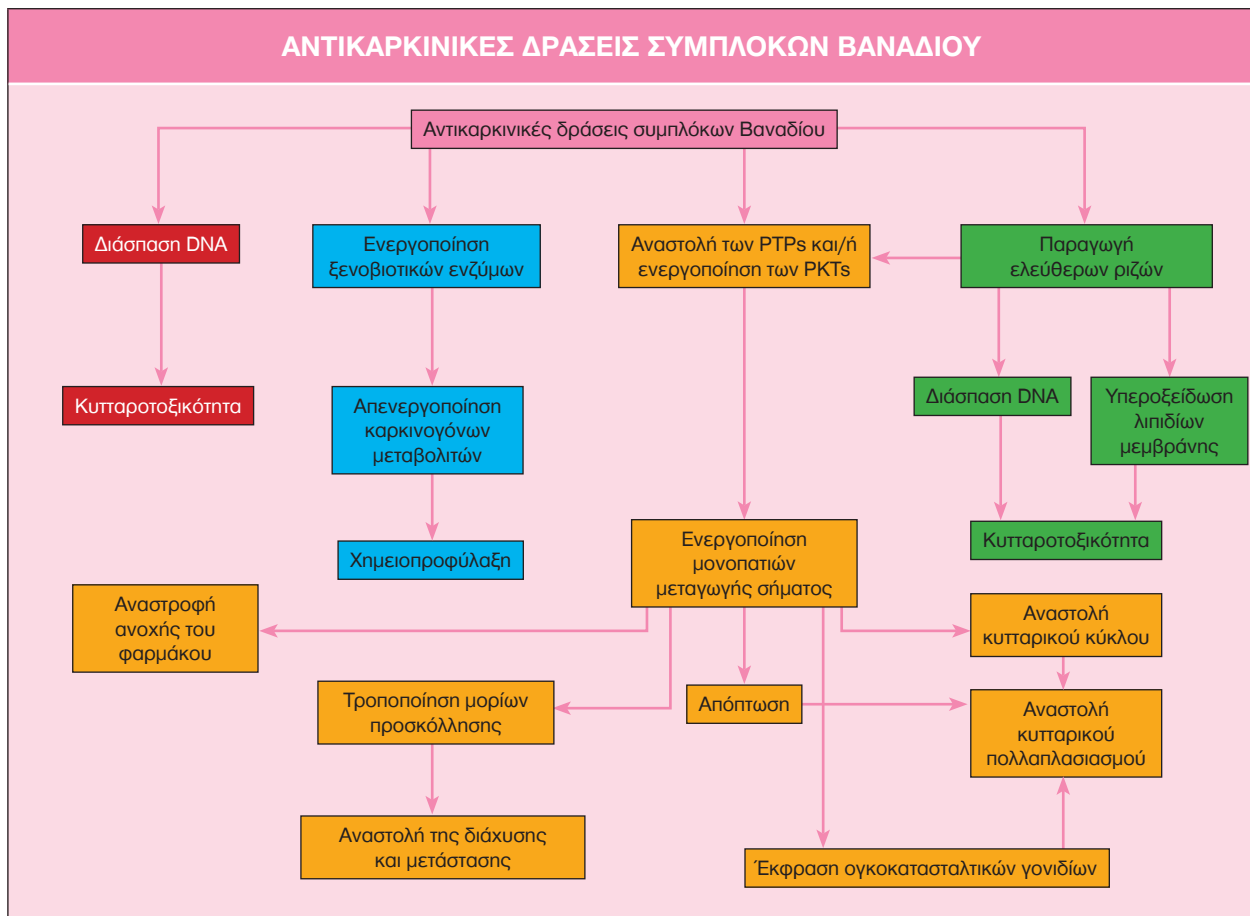
Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί της αντικαρκινικής δράσης των συμπλόκων βαναδίου παρουσιάζονται συγκεκριμένα στην **εικόνα 29.2**.

## Ασφάλεια λήψης Βαναδίου

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συνήθεις συγκεντρώσεις βαναδίου που χρησιμοποιούνται στα συμπληρώματα διατροφής (25 μg) δεν προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η λήψη υψηλότερων δόσεων (≥ 100 mg) για 1 μήνα, όπως αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στην διεξαγωγή μελετών σχετικά με την επίδραση του βαναδίου σε πάσχοντες από ΣΔ II, συνοδεύτηκε από την εμφάνιση γαστρεντερικών διαταραχών <sup>(46-48)</sup>. Η λήψη για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα υψηλών δόσεων βαναδίου από ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο προκάλεσε ανορεξία, απώλεια βάρους και





**Εικόνα 29.2: Αντικαρκινικές δράσεις συμπλόκων Βαναδίου.**

Πηγή: Evangelou AM. Vanadium in cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;42(3):249-65.

κοιλιακό άλγος <sup>(61)</sup>.

### Βανάδιο και συσχέτιση με μανιοκατάθλιψη (The Vanadium Hypothesis)

Μια πληθώρα δεδομένων καταδεικνύουν έναν πιθανό ρόλο του βαναδίου στην παθοφυσιολογία της μανιοκαταθλιπτικής διαταραχής (Naylor et al.) <sup>(67)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, αυξημένα επίπεδα βαναδίου πλάσματος ανευρέθησαν σε δείγματα ασθενών με μανία, ενώ αυξημένα επίπεδα βαναδίου βρέθηκαν σε δείγματα τριχών τόσο μανιακών, όσο και καταθλιπτικών ασθενών. Το λίθιο, που αποτελεί μια από τις πλέον αποτελεσματικές θεραπείες της νόσου, έχει αποδειχθεί ότι επιδρά στη λειτουργία της Na, K-ATPάσης, αναστέλλοντας την ανασταλτική επίδραση του βαναδικού επί της συγκεκριμένης αντλίας. Επιπροσθέτως μια μεγάλη κατηγορία ψυχοτρόπων φαρμάκων (π.χ. φαινοθειαζίνες, αναστολείς MAO), ασκούν επίδραση επί του μεταβολισμού του βαναδίου και πιο συγκεκριμένα αναστέλλουν την μετατροπή του βαναδικού στο πιο βιολογικά δραστικό βαναδύλιο, ενώ θεραπείες που βασίζονται στην μείωση της συγκέντρωσης του βαναδικού στον οργανισμό (όπως

π.χ. το ασκορβικό οξύ, το EDTA) είναι εν μέρει αποτελεσματικές τόσο στην κατάθλιψη, όσο και στην μανία <sup>(67)</sup>.

### Τοξικότητα

Δεν έχει περιγραφεί οξεία τοξικότητα στον άνθρωπο από αυξημένη διατροφική πρόσληψη βαναδίου, συμπεριλαμβανομένης της πρόσληψης βαναδίου μέσω συμπληρωμάτων διατροφής. Οι περιπτώσεις τοξικότητας από βανάδιο στον άνθρωπο αφορούν σε επαγγελματική έκθεση εργατών της βιομηχανίας σε ατμούς πεντοξειδίου του βαναδίου <sup>(6)</sup>. Το πεντοξειδίο του βαναδίου που αποτελεί το πλέον τοξικό σύμπλοκο βαναδίου και η εισπνοή του προκαλεί οξεία πνευμονική βλάβη, χρησιμοποιείται στα κεραμικά ως καταλύτης και στην παραγωγή υπεραγωγίμων μαγνητών.

Γενικά, τα σύμπλοκα βαναδίου δεν εμφανίζουν ισχυρές τοξικές δράσεις όταν προσλαμβάνονται από του στόματος και όταν ο χρόνος χορήγησης αλλά και η καθημερινή δόση δεν οδηγούν σε συσσώρευση του βαναδίου στον οργανισμό.

Τα ευρήματα τοξικότητας από βαναδίο προκύπτουν από μελέτες σε πειραματόζωα. Η εμφάνιση τοξικότητας εξαρτάται από την χορηγούμενη δόση, το είδος του συμπλόκου, την οδό και την διάρκεια χορήγησης. Τα άλατα του βαναδικού είναι πιο τοξικά από τα αντίστοιχα του βαναδυλίου <sup>(63)</sup>, ενώ τα οξειδία του βαναδίου είναι πιο τοξικά από ότι τα άλατα <sup>(64)</sup>.

Οι συχνότερες τοξικές επιδράσεις των συμπλόκων βαναδίου που έχουν περιγραφεί σε μελέτες σε πειραματόζωα είναι οι λειτουργικές διαταραχές και οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις του ήπατος και των νεφρών <sup>(62)</sup>. Επιπροσθέτως σε υψηλότερες δόσεις έχουν περιγραφεί επιδράσεις επί της αναπαραγωγικής λειτουργίας (μειωμένος ρυθμός συλλήψεων) και της φυσιολογικής εμβρυϊκής ανάπτυξης επίμυων και ποντικών <sup>(62)</sup>. Άλλα συμπτώματα οξείας τοξικότητας που έχουν αναφερθεί από μελέτες σε πειραματόζωα περιλαμβάνουν αδυναμία, απώλεια της όρεξης, αφυδάτωση, σημαντική απώλεια βάρους, ρινική και πνευμονική αιμορραγία, νέκρωση του λεμφικού ιστού, σωληναριακή νέκρωση και θάνατος. Οι τοξικές αυτές επιδράσεις προκαλούνται κατόπιν υποδόριας ή ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης των συμπλόκων βαναδίου και είναι τόσο χρονοεξαρτώμενες όσο και δοσοεξαρτώμενες <sup>(65)</sup>.

## Αντενδείξεις

Η συμπληρωματική λήψη βαναδίου αντενδείκνυται σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια, σε πάσχοντες από μανι-

οκαταθλιπτική διαταραχή, στην κύηση και την γαλουχία.

## Προφυλάξεις

Η χορήγηση βαναδίου ως συμπλήρωμα διατροφής πρέπει να γίνεται με προσοχή σε άτομα που πάσχουν από ΣΔ, λόγω της ινσουλινομιμητικής του δράσης. Σύμφωνα με το FNB άτομα που δεν είναι ενήλικες θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικά στην κατανάλωση συμπληρωμάτων βαναδίου <sup>(5)</sup>. Επιπροσθέτως ημερήσιες δόσεις >1,8 mg στοιχειακού βαναδίου πρέπει να χορηγούνται στους ενήλικες μόνο υπό ιατρική παρακολούθηση.

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η πρόσληψη βαναδίου μέσω συμπληρωμάτων αντενδείκνυται στην κύηση και στην γαλουχία, καθώς δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης. Η πρόσληψη βαναδίου κατά την κύηση και την γαλουχία συνιστάται να προέρχεται αποκλειστικά μέσω της διατροφής <sup>(5)</sup>.

## Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

Ο καθορισμός του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης του βαναδίου δεν κατέστη δυνατός από την EFSA <sup>(6)</sup>. Το FNB αντιθέτως, προχώρησε στον καθορι-

ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΒΑΝΑΔΙΟΥ*			
Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως	
FNB (Food and Nutrition Board)	0-6 μηνών	**	
	7-12 μηνών	**	
	1-3 ετών	**	
	4-8 ετών	**	
	9-13 ετών	**	
	14-18 ετών	**	
	>19 ετών	1,8	
	Κύηση	14-18 ετών	**
		>19 ετών	**
	Γαλουχία	14-18 ετών	**
>19 ετών		**	

\*αφορά στη συνολική ημερήσια πρόσληψη βαναδίου (βαναδικού και βαναδυλίου) από την τροφή, το πόσιμο νερό και τα συμπληρώματα διατροφής.

\*\*αδύνατο να καθορισθεί UL στις συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες. Σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες το βόριο πρέπει να είναι αποκλειστικά διατροφικής πρόσληψης

Πίνακας 29.3: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Βαναδίου σύμφωνα με το FNB.

σμό ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης βαναδίου για τον ενήλικο (Πίνακας 29.3), βασιζόμενος στην μελέτη των Domingo και συν. (1985)<sup>(66)</sup> και θεωρώντας ως σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της χορήγησης του βαναδίου σε πειραματόζωα την πρόκληση νεφρικής βλάβης.

Από την μελέτη αυτή προέκυψε ως LOAEL το επίπεδο των 7,7 mg/kg/ημέρα και χρησιμοποιώντας εν συνεχεία ως UF το 300, πρόκυψε με στρογγυλοποίηση το επίπεδο των 1,8 mg στοιχειακού βαναδίου ημερησίως, ως UL για τον ενήλικο (με ΣΒ 68,5 kg). Λόγω έλλειψης δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης βαναδίου στις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες και λαμβάνοντας υπόψη την σοβαρότητα της τοξικής επίδρασης του βα-

ναδίου επί της νεφρικής λειτουργίας, όπως αυτή έχει περιγραφεί σε μελέτες σε πειραματόζωα, το FNB δεν προχώρησε στον καθορισμό του ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης βαναδίου για τις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες. Σύμφωνα με το FNB άτομα που ανήκουν σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικά για την κατανάλωση συμπληρωμάτων βαναδίου<sup>(5)</sup>.

## Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις του βαναδίου με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον πίνακα 29.4.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΒΑΝΑΔΙΟΥ	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
<b>Ινσουλίνη</b>	Αύξηση πιθανότητας υπογλυκαιμίας, λόγω της ινσουλινομιμητικής δράσης του βαναδίου.
<b>Από του στόματος αντιδιαβητικά</b>	
<b>Διγοξίνη</b>	Μικρή αύξηση της δραστηριότητας της διγοξίνης, λόγω φαρμακοδυναμικής συνέργειας.
<b>Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα</b>	
<b>Χρώμιο</b>	Μείωση της απορρόφησης του βαναδίου.
<b>Ιόντα Σιδήρου</b>	
<b>Υδροξείδιο του αργιλίου</b>	
<b>EDTA</b>	

Πίνακας 29.4: Αλληλεπιδράσεις Βαναδίου.

## Βιβλιογραφία

1. Thompson H., Chasteen N., Meeker L.: Dietary vanadyl (IV) Sulfate Inhibits Chemically-Induced Mammary Carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 5/849, 1984.
2. Degani H., Gochin M., Karlsh S., Schechter Y.: Electron paramagnetic studies and insulin-like effects of vanadium in rat adipocytes. *Biochem.*, 20/5795, 1981.
3. Schechter Y., Karlsh S.: Insulin-like stimulation of glucose oxidation in rat adipocytes by vanadyl (IV) ions *Nature*, 284/556, 1980.
4. A. Schwartz, R. J. Adams, I. Grupp, G. Grupp, M. J. Holroyde, R. W. Millard, R. J. Solaro & E. T. Wallick. Effects of vanadate on myocardial function. *Basic Research in Cardiology* volume 75, pages444–451(1980).
5. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc Washington, DC: National Academy Press; 2001.
6. EFSA. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, February 2006
7. WHO (World Health Organisation) (1996). Trace elements in human nutrition and health: 180-183. World Health Organization Geneva.
8. Sabbioni E, Pozzi G, Devos S, Pintar A, Casella L, Fischbach M. The intensity of vanadium(V)-induced cytotoxicity and morphological transformation in BALB/3T3 cells is dependent on glutathione-mediated bio reduction to vanadium (IV). *Carcinogenesis*. 1993;14(12):2565-8.
9. Cantley LC, Jr., Cantley LG, Josephson L. A characterization of vanadate interactions with the (Na,K)-ATPase. Mechanistic and regulatory implications. *J Biol Chem*. 1978;253(20):7361-8.
10. Heinz A, Rubinson KA, Grantham JJ. The transport and accumulation of oxyvanadium compounds in human erythrocytes in vitro. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*.100(4):593-612.

11. Bracken WM, Sharma RP, Elsner YY. Vanadium accumulation and subcellular distribution in relation to vanadate induced cytotoxicity in vitro. *Cell Biol Toxicol.* 1985;1(4):259-68.
12. Sakurai H, Shimomura S, Fukuzawa K, Ishizu K. Detection of oxovanadium (IV) and characterization of its ligand environment in subcellular fractions of the liver of rats treated with pentavalent vanadium(V). *Biochem Biophys Res Commun.* 1980;96(1):293-8.
13. Sharma RP, Oberg SG, Parker RD. Vanadium retention in rat tissues following acute exposures to different dose levels. *J Toxicol Environ Health.* 1980;6(1):45-54.
14. Nechay BR, Nanninga LB, Nechay PS. Vanadyl (IV) and vanadate (V) binding to selected endogenous phosphate, carboxyl, and amino ligands; calculations of cellular vanadium species distribution. *Arch Biochem Biophys.* 1986;251(1):128-38.
15. Tasiopoulos AJ, Troganis AN, Deligiannakis Y, Evangelou A, Kabanos TA, Woollins JD, et al. Synthetic analogs for oxovanadium(IV/V)-glutathione interaction: an NMR, EPR, synthetic and structural study of oxovanadium(IV/V) compounds with sulphydryl-containing pseudopeptides and dipeptides. *J Inorg Biochem.* 2000;79(1-4):159-66.
16. Domingo JL, Gomez M, Sanchez DJ, Llobet JM, Keen CL. Toxicology of vanadium compounds in diabetic rats: the action of chelating agents on vanadium accumulation. *Mol Cell Biochem.* 1995;153(1-2):233-40.
17. Hansen TV, Aaseth J, Alexander J. The effect of chelating agents on vanadium distribution in the rat body and on uptake by human erythrocytes. *Archives of Toxicology.* 1982;50(3):195-202.
18. Barceloux DG. Vanadium. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999;37(2):265-78.
19. Rizk SL, Sky-Peck HH. Comparison between concentrations of trace elements in normal and neoplastic human breast tissue. *Cancer Res.* 1984;44(11):5390-4.
20. Iwai K, Ido T, Iwata R, Kawamura M, Kimura S. Localizing efficiency of [<sup>48</sup>V]vanadyl-pheophorbide in tumor as a new tumor imaging agent. *Int J Rad Appl Instrum B.* 1989;16(8):783-9.
21. Harding MM, Mokdsi G. Antitumor metallocenes: structure-activity studies and interactions with biomolecules. *Curr Med Chem.* 2000;7(12):1289-303.
22. Shamberger RJ (1996). The insulin-like effects of vanadium. *J Adv Med* 9: 121-131.
23. Shechter Y (1990). Insulin-mimetic effects of vanadate. Possible implications for future treatment of diabetes. *Diabetes* 39: 1-5.
24. Hanauske U, Hanauske A-R, Marshall MH, Muggia VA, Von Hoff DD. Biphasic Effect of Vanadium Salts on In Vitro Tumor Colony Growth. *The International Journal of Cell Cloning.* 1987;5(2):170-8.
25. Morinville A, Maysinger D, Shaver A. From Vanadis to Atropos: vanadium compounds as pharmacological tools in cell death signaling. *Trends Pharmacol Sci.* 1998;19(11):452-60.
26. Faure R, Vincent M, Dufour M, Shaver A, Posner BI. Arrest at the G2/M transition of the cell cycle by protein-tyrosine phosphatase inhibition: studies on a neuronal and a glial cell line. *J Cell Biochem.* 1995;59(3):389-401.
27. Jaspers I SJ, Erzurum S, Reed W. Vanadium-induced kB dependent transcription depends upon peroxide-induced activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Am J Respir Cell Mol.* 2000;23:95-102.
28. Kuo LY, Liu AH, Marks TJ. Metallocene interactions with DNA and DNA processing enzymes. *Met Ions Biol Syst.* 1996;33:53-85.
29. Kopf-Maier P. Complexes of metals other than platinum as antitumor agents. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;47(1):1-16.
30. Altamirano-Lozano M, Valverde M, Alvarez-Barrera L, Molina B, Rojas E. Genotoxic studies of vanadium pentoxide (V(2)O(5)) in male mice. II. Effects in several mouse tissues. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1999;19(4):243-55.
31. Sakurai H. Vanadium distribution in rats and DNA cleavage by vanadyl complex: implication for vanadium toxicity and biological effects. *Environ Health Perspect.* 1994;102 Suppl 3:35-6.
32. Sakurai H, Tamura H, Okatani K. Mechanism for a new antitumor vanadium complex: hydroxyl radical-dependent DNA cleavage by 1,10-phenanthroline-vanadyl complex in the presence of hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;206(1):133-7.
33. Sit KH, Paramanatham R, Bay BH, Chan HL, Wong KP, Thong P, et al. Sequestration of mitotic (M-phase) chromosomes in autophagosomes: mitotic programmed cell death in human Chang liver cells induced by an OH\* burst from vanadyl(4). *Anat Rec.* 1996;245(1):1-8.
34. Rojas E, Valverde M, Herrera LA, Altamirano-Lozano M, Ostrosky-Wegman P. Genotoxicity of vanadium pentoxide evaluate by the single cell gel electrophoresis assay in human lymphocytes. *Mutat Res.* 1996;359(2):77-84.
35. Lloyd DR, Phillips DH, Carmichael PL. Generation of putative intrastrand crosslinks and strand breaks in DNA by transition metal ion-mediated oxygen radical attack. *Chem Res Toxicol.* 1997;10(4):393-400.
36. Lloyd DR, Carmichael PL, Phillips DH. Comparison of the formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and single- and double-strand breaks in DNA mediated by fenton reactions. *Chem Res Toxicol.* 1998;11(5):420-7.
37. Pandey R, Misra V, Misra SP, Dwivedi M, Kumar A, Tiwari BK. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(3):583-8.
38. Huang C, Chen N, Ma WY, Dong Z. Vanadium induces AP-1- and NFκB-dependent transcription activity. *Int J Oncol.* 1998;13(4):711-5.
39. Ding M, Li JJ, Leonard SS, Ye JP, Shi X, Colburn NH, et al. Vanadate-induced activation of activator protein-1: role of reactive oxygen species. *Carcinogenesis.* 1999;20(4):663-8.
40. Chen D, Milacic V, Frezza M, Dou QP. Metal Complexes, their Cellular Targets and Potential for Cancer Therapy. *Current Pharmaceutical Design.* 2009;15(7):777-91.
41. Myron DR, Givand SH, Nielsen FH. 1977. Vanadium content of selected foods as determined by flameless atomic absorption spectroscopy. *J Agric Food Chem* 25:297-300.
42. Byrne AR, Kosta L. 1978. Vanadium in foods and in human body fluids and tissues. *Sci Total Environ* 10:17-30.
43. Pennington JA, Jones JW. 1987. Molybdenum, nickel, cobalt, vanadium, and strontium in total diets. *J Am Diet Assoc* 87:1644-1650.
44. EGVM (Expert Group on Vitamins and Minerals) (2003). Report on safe upper levels for vitamins and minerals. London. May 2003, pp246-252.
45. Barceloux DG (1999). Vanadium. *Clinical Toxicology* 37: 265-278.
46. Cohen N, Halberstam M, Shlimovich P, Chang CJ, Shamooh H, Rossetti L. 1995. Oral vanadyl sulfate improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 95:2501-250.
47. Boden G, Chen X, Ruiz J, van Rossum GD, Turco S. 1996. Effects of vanadyl sulfate on carbohydrate and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 45:1130-1135.
48. Goldfine AB, Simonson DC, Folli F, Patti ME, Kahn CR. 1995. In vivo and in vitro studies of vanadate in human and rodent diabetes mellitus. *Molec Cell Biochem* 153:217-231.
49. Cornelis R, et al (1981). The ultratrace element vanadium in human serum. *Biol Trace Elem Res* 3: 257-263.
50. Jackson TK, et al. Insulin-mimetic effects of vanadate in primary cultures of rat hepatocytes. *Diabetes* 1988

- Sep;37(9):1234-40.
51. Heffetz D, et al. The insulinomimetic agents H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and vanadate stimulate protein tyrosine phosphorylation in intact cells. *J Biol Chem.* 1990 Feb 15;265(5):2896-902.
  52. Halberstam M, et al. Oral vanadyl sulfate improves insulin sensitivity in NIDDM but not in obese non-diabetic subjects. *Diabetes.* 1996 May;45(5):659-66.
  53. K Cusi et al. Vanadyl Sulfate Improves Hepatic and Muscle Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1410-7.
  54. Takenaga K. Suppression of metastatic potential of high-metastatic Lewis lung carcinoma cells by vanadate, an inhibitor of tyrosine phosphatase, through inhibiting cell-substrate adhesion. *Invasion Metastasis.* 1996;16(2):97-106.
  55. Matsuyoshi N, Hamaguchi M, Taniguchi S, Nagafuchi A, Tsukita S, Takeichi M. Cadherin-mediated cell-cell adhesion is perturbed by v-src tyrosine phosphorylation in metastatic fibroblasts. *J Cell Biol.* 1992;118(3):703-14.
  56. Luber B, Candidus S, Handschuh G, Mentele E, Hutzler P, Feller S, et al. Tumor-derived mutated E-cadherin influences beta-catenin localization and increases susceptibility to actin cytoskeletal changes induced by pervanadate. *Cell Adhes Commun.* 2000;7(5):391-408.
  57. Kang YJ, Zhou ZX, Wang GW, Buridi A, Klein JB. Suppression by metallothionein of doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis through inhibition of p38 mitogen-activated protein kinases. *J Biol Chem.* 2000;275(18):13690-8.
  58. Biggerstaff JP, Seth N, Amirkhosravi A, Amaya M, Fogarty S, Meyer TV, et al. Soluble fibrin augments platelet/tumor cell adherence in vitro and in vivo, and enhances experimental metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 1999;17(8):723-30.
  59. Papaioannou A, Manos M, Karkabounas S, Liasko R, Evangelou AM, Correia I, et al. Solid state and solution studies of a vanadium(III)-L-cysteine compound and demonstration of its antimetastatic, antioxidant and inhibition of neutral endopeptidase activities. *Journal of Inorganic Biochemistry.* 2004;98(6):959-68.
  60. Evangelou AM. Vanadium in cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;42(3):249-65.
  61. Somerville J, Davies B. Effect of vanadium on serum cholesterol. *American Heart Journal.* 1962;64(1):54-6.
  62. Domingo JL. Vanadium: A review of the reproductive and developmental toxicity. *Reproductive Toxicology.* 1996;10(3):175-82.
  63. Domingo JL. Vanadium and diabetes. What about vanadium toxicity? *Mol Cell Biochem.* 2000;203(1-2):185-7.
  64. Altamirano-Lozano M, Valverde M, Alvarez-Barrera L, Molina B, Rojas E. Genotoxic studies of vanadium pentoxide (V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) in male mice. II. Effects in several mouse tissues. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1999;19(4):243-55.
  65. al-Bayati MA, Giri SN, Raabe OG, Rosenblatt LS, Shifrine M. Time and dose response study of the effects of vanadate on rats: morphological and biochemical changes in organs. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 1989;9(5-6):435-55.
  66. Domingo JL, Llobet JM, Tomas JM, Corbella J. 1985. Short-term toxicity studies of vanadium in rats. *J Appl Toxicol* 5:418-421.
  67. G J Naylor. Vanadium and Manic Depressive Psychosis *Review Nutr Health.* 1984;3(1-2):79-85.

## 30. Πυρίτιο

### Εισαγωγή

Το πυρίτιο (Silicon) αποτελεί το δεύτερο (μετά το οξυγόνο) πιο άφθονο χημικό στοιχείο της γης, αντιστοιχώντας στο 28% του συνόλου του φλοιού <sup>(1,2)</sup>. Εξαιρετικά σπάνια ανευρίσκεται ως ελεύθερο στην φύση, καθώς λόγω των ιδιαίτερων χημικών ιδιοτήτων του, σχηματίζει πολύ εύκολα ισχυρούς δεσμούς με το οξυγόνο. Έτσι στην φύση ανευρίσκεται:

- 1. Ως διοξειδίο του πυριτίου (SiO<sub>2</sub>, Silicon dioxide ή silica).** Το διοξειδίο του πυριτίου αποτελεί σημαντικό συστατικό της θαλάσσιας άμμου, του γρανίτη, του χαλαζία και άλλων τύπων πετρωμάτων, βρίσκει πολλές βιομηχανικές εφαρμογές και χρησιμοποιείται ευρέως ως έκδοχο στη φαρμακοποιία (ως παράγοντας αντισυσσωμάτωσης και ως αντιαφριστικός παράγοντας) <sup>(3)</sup>. Λόγω της πτωχής διαλυτότητας του στο νερό δεν απορροφάται από τον οργανισμό.
- 2. Ως σύμπλοκα πυριτικών (Silicate).** Τα πυριτικά αποτελούν μια οικογένεια ανιόντων που περιέχουν πυρίτιο και οξυγόνο και περιγράφονται με τον χημικό τύπο  $[\text{SiO}_{4-2x}^{4-2x-n}]$ , όπου  $0 \leq x < 2$ . Η οικογένεια των πυριτικών περιλαμβάνει το ορθοπυριτικό SiO<sub>4</sub><sup>4-</sup> (x = 0), το μεταπυριτικό SiO<sub>3</sub><sup>2-</sup> (x = 1) και το πυροπυριτικό Si<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>6-</sup> (x = 0,5, n = 2). Η ονομασία «πυριτικά» χρησιμοποιείται επίσης για οποιοδήποτε άλας ή εστέρα των ανιόντων πυριτίου, όπως είναι επί παραδείγματι, το μεταπυριτικό νάτριο ή το ορθοπυριτικό τετραμεθύλιο αντίστοιχα.

Η ικανότητα του να δημιουργεί ισχυρούς δεσμούς με το οξυγόνο αποτέλεσε τον κύριο λόγο που καθυστέρησε η απομόνωση και η περιγραφή του. Ο πρώτος που απομόνωσε το στοιχειακό πυρίτιο ήταν ο Σουηδός χημικός Jöns Jakob Berzelius, το 1823.

Ο ανθρώπινος οργανισμός περιέχει 1-2 gr πυριτίου, κάτι που καθιστά το πυρίτιο ως το πιο άφθονο ιχνοστοιχείο μετά τον σίδηρο και τον ψευδάργυρο. Παρά το γεγονός αυτό ο βιολογικός ρόλος του πυριτίου παραμένει αδιευκρίνιστος και το πυρίτιο δεν θεωρείται ως απαραίτητο ιχνοστοιχείο για τον ανθρώπινο οργανισμό <sup>(4,5)</sup>.

Για πολλά χρόνια μάλιστα, το πυρίτιο θεωρείτο, ότι δεν είχε καμία βιολογική ή τοξικολογική σημασία και ότι η ανεύρεση του στα βιολογικά συστήματα ήταν απόρροια έκθεσης του οργανισμού στις ευρείες πηγές πυριτίου της φύσης (ως ένα είδος αναπόφευκτης περιβαλλοντικής επιμόλυνσης) <sup>(6)</sup>.

Κατά την διάρκεια της δεκαετίας του 1970 περιγράφηκε ότι η διατροφική ανεπάρκεια πυριτίου προκαλεί δομικές

διαταραχές του συνδετικού και οστίτη ιστού <sup>(7-9)</sup> και ότι το πυρίτιο συμμετέχει στην επιμετάλλωση των οστών <sup>(9)</sup>.

Τα τελευταία 30 χρόνια αυτές οι βιβλιογραφικές αναφορές, πολλαπλασιάστηκαν υποδηλώνοντας έναν σημαντικό ή έστω βοηθητικό ρόλο του πυριτίου στον φυσιολογικό σχηματισμό του συνδετικού και του οστίτη ιστού .

## Μεταβολισμός Πυριτίου

### Απορρόφηση Πυριτίου

Το πυρίτιο διατροφικής προελεύσεως ανευρίσκεται είτε ως διοξειδίο του πυριτίου, είτε ως πυριτικά σύμπλοκα <sup>(5)</sup>. Το διοξειδίο του πυριτίου και η πλειονότητα των πυριτικών συμπλόκων είναι εξαιρετικά δυσδιάλυτα στο νερό και ως εκ τούτου δεν απορροφώνται από τον γαστρεντερικό αυλό.

Η κύρια χημική μορφή με την οποία παρέχεται πυρίτιο στους ζώντες οργανισμούς, είναι το ορθοπυριτικό οξύ (H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si / Orthosilicic acid- OSA). Το OSA αποτελεί την πλέον απορροφούμενη μορφή πυριτικού συμπλόκου, λόγω της μονομερούς δομής του και της υψηλής διαλυτότητας στο νερό, σε όξινο pH <sup>(10,11)</sup>.

Αντιθέτως σε αλκαλικό pH πολυμερίζεται σε αδιάλυτα πολυμερή με αποτέλεσμα να μειώνεται η απορρόφηση του. Ένα μέρος του πυριτίου της διατροφής επίσης, διαλυτοποιείται στο όξινο περιβάλλον του στομάχου, τρεπόμενο σε OSA, το οποίο στη συνέχεια μπορεί να απορροφηθεί.

Η θέση και ο μηχανισμός απορρόφησης του πυριτίου από τον γαστρεντερικό αυλό δεν έχουν πλήρως καθοριστεί. Πιθανολογείται ότι η απορρόφηση δεν απαιτεί ενέργεια και γίνεται παρακυτταρικά ή διακυτταρικά (μέσω μικρών πόρων) στο επίπεδο της νήστιδας <sup>(14)</sup>.

### Παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Πυριτίου

Το ποσοστό του πυριτίου που απορροφάται κυμαίνεται από 36% <sup>(12)</sup> έως 75% <sup>(13)</sup>. Η εντερική απορρόφηση του πυριτίου επηρεάζεται από έναν μεγάλο αριθμό παραγόντων:

### Βαθμός πολυμερισμού των προσλαμβανόμενων πυριτικών οξέων

Τα μονομερή απορροφώνται καλύτερα από τα ολιγομερή και πολυμερή πυριτικά οξέα <sup>(14,15)</sup>. Αυτό συμβαίνει λόγω μεγαλύτερου μεγέθους ή / και γιατί τα ολιγομερή και πολυμερή πυριτικά οξέα αντιδρούν ισχυρότερα λόγω υψηλότερου φορτίου με τους διάυλους κατιόντων.

### **Υπαρξη κατιόντων (όπως το ασβέστιο και το μαγνήσιο) στο γεύμα**

Το ασβέστιο και το μαγνήσιο μειώνουν την απορρόφηση του πυριτίου σχηματίζοντας αδιάλυτα σύμπλοκα, τα οποία αποβάλλονται μέσω των κοπράνων <sup>(6,23)</sup>. Ταυτόχρονα μειώνεται και η απορρόφηση του ασβεστίου και του μαγνησίου.

### **Γαστρική οξύτητα**

η μείωση της γαστρικής οξύτητας μειώνει την απορρόφηση του πυριτίου, καθώς μειώνει την μετατροπή του σε OSA <sup>(24)</sup>, και αυξάνει τον πολυμερισμό του σε αδιάλυτα πολυμερή.

### **Επίπεδο των θυρεοειδικών και στεροειδών ορμονών του οργανισμού**

Οι Charnot και Pérès <sup>(25)</sup> πρότειναν ότι ο μεταβολισμός του πυριτίου ελέγχεται από τα στεροειδή και τις θυρεοειδικές ορμόνες και ότι η ανεπάρκεια αυτών των ορμονών μειώνει την απορρόφηση του πυριτίου.

## **Συστηματική κυκλοφορία και ιστική κατανομή Πυριτίου**

Το πυρίτιο στη συστηματική κυκλοφορία ανευρίσκεται ως ελεύθερο (μη συνδεδεμένο με πρωτεΐνες) πυριτικό οξύ <sup>(4)</sup> με την συγκέντρωση του να κυμαίνεται μεταξύ 2-10 μM επί νηστείας και 20-30 μM μετά το γεύμα.

Η ιστική κατανομή του πυριτίου περιλαμβάνει πληθώρα ιστών, καθώς αποτελεί σημαντικό στοιχείο του συνδετικού ιστού. Η μεγαλύτερη συγκέντρωση πυριτίου, ανά gr ξηρού βάρους, ανευρίσκεται στο δέρμα, την αορτή, τα οστά, τους τένοντες και την τραχεία <sup>(16)</sup>.

## **Απέκκριση Πυριτίου**

Η απέκκριση του πυριτίου λαμβάνει χώρα σε 2 βήματα <sup>(12)</sup>. Εντός 3 ωρών από την απορρόφηση του, το 90% του πυριτίου αποβάλλεται μέσω των νεφρών, ενώ το υπόλοιπο 10% αποβάλλεται εντός 48 ωρών. Η διαδικασία αυτή των 2 βημάτων υποδηλώνει ότι η ομοιοστασία του πυριτίου στον ανθρώπινο οργανισμό περιλαμβάνει 2 στάδια:

- μια βραδεία ομοιοστατική οδό, η οποία περιλαμβάνει την ενδοκυττάρια πρόσληψη του πυριτίου και
- μια ταχεία ομοιοστατική οδό, η οποία περιλαμβάνει την πιθανή κατακράτηση του πυριτίου στον εξωκυττάριο χώρο <sup>(10)</sup>.

Η νεφρική απέκκριση πυριτίου είναι περίπου 700 μmol ημερησίως <sup>(14)</sup>. Η σημασία των νεφρών στην ομοιοστα-

σία του πυριτίου φαίνεται από τις σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις του πυριτίου του πλάσματος σε πάσχοντες από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια εν συγκρίσει με υγιείς μάρτυρες (46 μmol/L έναντι 21 μmol/L, αντίστοιχα) <sup>(17)</sup>.

Ο μεταβολισμός του πυριτίου απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 30.1**.

## **Βιολογικός ρόλος Πυριτίου**

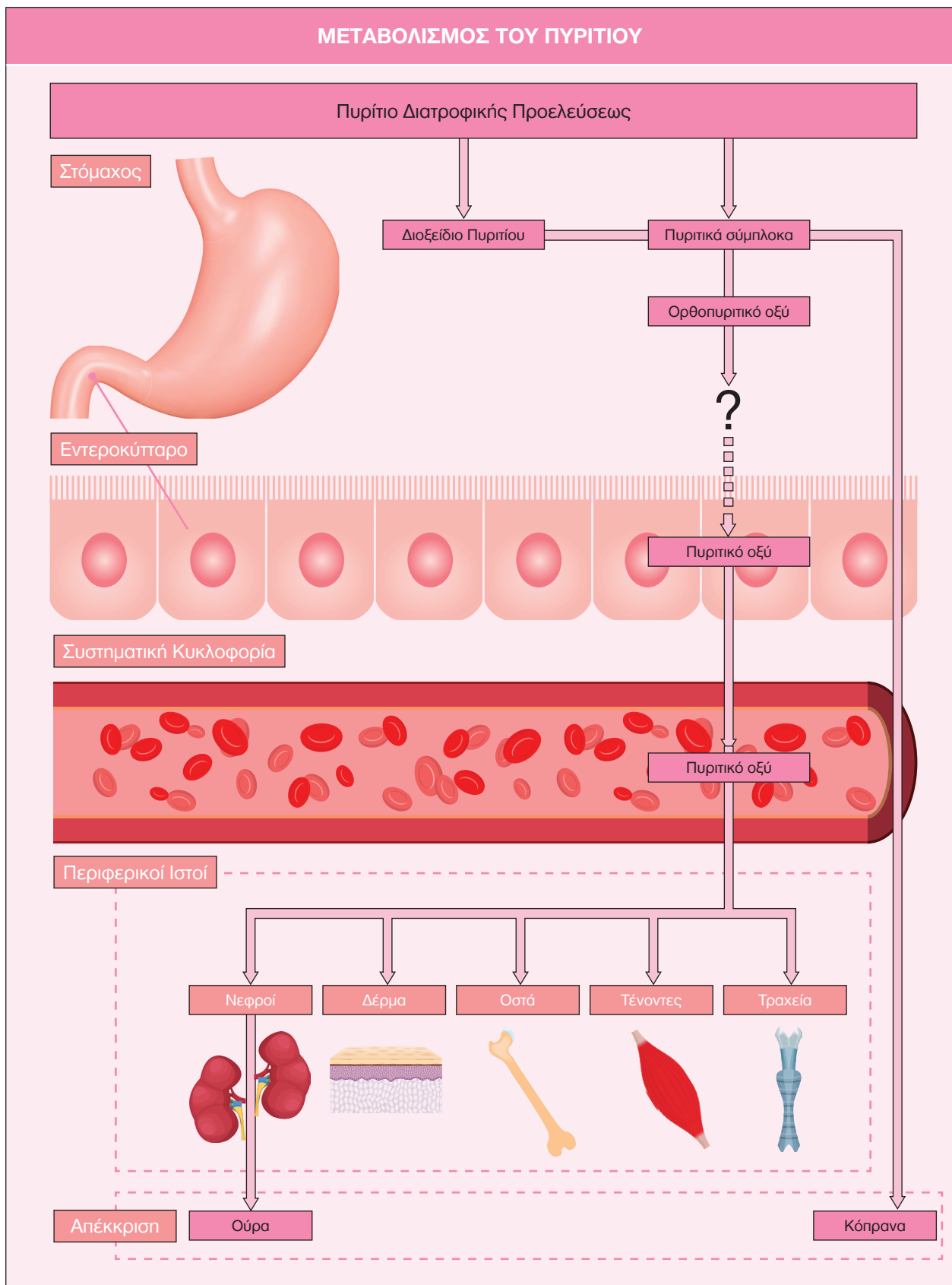
Εν αντιθέσει με τα φυτά, όπου το πυρίτιο αποτελεί απαραίτητο ιχνοστοιχείο για την φυσιολογική ανάπτυξη τους, η αναγκαιότητα πρόσληψης πυριτίου στον άνθρωπο και στα ζώα, δεν έχει πλήρως καθοριστεί. Πειράματα διατροφικής στέρσης πυριτίου στη δεκαετία του 1970, προκάλεσαν διαταραχή στην ανάπτυξη νεοσσών και πονικίων, υποδηλώνοντας ότι το πυρίτιο μπορεί επίσης να είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική ανάπτυξη των ανώτερων ζώων, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων.

Επιπροσθέτως, το γεγονός ότι αποτελεί το πιο άφθονο ιχνοστοιχείο του ανθρώπινου οργανισμού μετά τον σίδηρο και τον ψευδάργυρο και ότι απεκκρίνεται στα ούρα σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με το ασβέστιο, υποδηλώνει έναν σημαντικό, αν όχι στοιχειώδη, βιολογικό ρόλο.

Εκτός της αναγκαιότητας ή μη της πρόσληψης πυριτίου, ασαφής παραμένει και ο ακριβής βιολογικός του ρόλος. Η υψηλή συγκέντρωση του πυριτίου σε όργανα που βρίθουν συνδετικού ιστού, όπως είναι τα οστά, το δέρμα και τα αγγεία, σε συνδυασμό με τις διαταραχές στον σχηματισμό των οργάνων αυτών που προέκυψαν σε πειραματική διατροφική στέρση πυριτίου σε ζώα <sup>(26-28)</sup>, υποδηλώνουν ότι το πυρίτιο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο (δομικό ή / και λειτουργικό) επί του συνδετικού ιστού.

Πιο συγκεκριμένα το πυρίτιο συνδέεται με τις γλυκοζαμινογλυκάνες και συμμετέχει στον σχηματισμό διασταυρούμενων δεσμών μεταξύ του κολλαγόνου και των πρωτεογλυκανών <sup>(34-36)</sup>. Επίσης φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον οστικό μεταβολισμό καθώς:

- διεγείρει τη σύνθεση κολλαγόνου τύπου I <sup>(37)</sup>,
- διεγείρει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών <sup>(37)</sup>,
- συμβάλλει στην οστική επιμετάλλωση καθιστώντας την μήτρα του οστού πιο ασβεστοποιήσιμη <sup>(38)</sup>. Η συγκέντρωση πυριτίου στο οστεοειδές είναι κατά 25 φορές μεγαλύτερη των γύρω περιοχών και μειώνεται σταδιακά καθώς προχωρά η ασβεστοποίηση <sup>(38)</sup>. Η συμβολή του πυριτίου στην οστική επιμετάλλωση φαίνεται ότι οφείλεται στις ιδιαίτερες φυσικοχημικές του ιδιότητες, καθώς αποτελεί ένα γνωστό



Εικόνα 30.1: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού του Πυριτίου.



ημιαγωγό ηλεκτρικών φορτίων με πιεζοηλεκτρικές ιδιότητες (**Πιεζοηλεκτρισμός**: η ιδιότητα κάποιων υλικών (κυρίως κρυσταλλικών υλικών αλλά και μερικών κεραμικών υλικών) να παράγουν ηλεκτρική τάση όταν δέχονται κάποια μηχανική τάση/πίεση ή ταλάντωση). Είναι γνωστό επίσης ότι η μήτρα του κολλαγόνου του ανώριμου οστού έχει πιεζοηλεκτρικές ιδιότητες, οι οποίες δημιουργούν αρνητικό φορτίο όταν υπόκειται σε πίεση. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω και τη σύνδεση του πυριτίου με το κολλαγόνο, πιθανολογείται ότι ο ρόλος του πυριτίου στην οστική επιμετάλλωση επιτελείται μέσω πρόκλησης ή/και ενίσχυσης των πιεζοηλεκτρικών ιδιοτήτων της οστικής μήτρας.

## Πυρίτιο και Διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Πυριτίου

Τόσο η EFSA <sup>(5)</sup>, όσο και το FNB <sup>(4)</sup> δεν έχουν καθορίσει διατροφικές συστάσεις για το πυρίτιο, καθώς δεν το θεωρούν ως απαραίτητο ιχνοστοιχείο για την φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού.

### Διατροφικές πηγές Πυριτίου

#### Πυρίτιο τροφής, νερού και ποτών

Η μέση δίαιτα Δυτικού τύπου παρέχει 20 - 50 mg πυριτίου ημερησίως <sup>(4,18)</sup>. Αντιθέτως στην Ινδία και στην Κίνα η διατροφική πρόσληψη πυριτίου είναι πάνω από 10 φορές υψηλότερη (143 - 204 mg και 139 mg ημερησίως, αντίστοιχα).

Οι συγκεντρώσεις του πυριτίου είναι υψηλότερες στα τρόφιμα φυτικής, εν συγκρίσει με τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, ενώ η επεξεργασία τους, μειώνει την περιεκτικότητά τους σε πυρίτιο. Τα φυτά απορροφούν και συσσωρεύουν πυρίτιο από το έδαφος, χρησιμοποιώντας το ως δομικό συστατικό, που προσδίδει αντοχή και ακαμψία στους μίσχους. Τα μονοκοτυλήδονα (π.χ. το ρύζι) συσσωρεύουν 10 - 20 φορές περίπου περισσότερο πυρίτιο σε σχέση με τα δικοτυλήδονα (π.χ. όσπρια), και ονομάζονται συσσωρευτές πυριτίου.

Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι η βιοδιαθεσιμότητα του πυριτίου σε τροφές φυτικής προελεύσεως, τίθεται εν αμφιβόλω λόγω της πτωχής διαλυτότητας των μορφών πυριτίου που ανευρίσκονται σε αυτές (phytolithic silica). Η απορρόφηση του πυριτίου των τροφών φυτικής προελεύσεως απαιτεί την διάσπαση των σωματιδίων σε μικρότερου μεγέθους και υψηλότερης διαλυτότητας μορίων πυριτίου, όπως το ορθοπυριτικό οξύ. Θεωρείται ότι, η μέση βιοδιαθεσιμότητα του πυριτίου της διατροφής είναι περίπου 41%.

Αντιθέτως το πυρίτιο στο πόσιμο νερό ανευρίσκεται ως ορθοπυριτικό οξύ, μια μορφή υψηλής βιοδιαθεσιμότητας. Η συγκέντρωση πυριτίου στο πόσιμο νερό κυμαίνεται μεταξύ 2 έως 5 mg/L <sup>(19)</sup> και στην μπύρα από 9 έως 39 mg/L <sup>(20,21)</sup>.

Δεδομένα από τη Μελέτη Food and Drug Administration Total Diet Study, καταδεικνύουν ότι στις Η.Π.Α. τα ποτά, συμπεριλαμβανομένων της μπύρας, του καφέ και του νερού, αποτελούν τις κύριες διατροφικές πηγές πυριτίου (55%), ακολουθούμενα από τα δημητριακά, τα προϊόντα σιτηρών (14%) και τα λαχανικά (8%) <sup>(18)</sup>.

### Πρόσθετα πυριτίου στην βιομηχανία τροφίμων

Τα πρόσθετα πυριτίου χρησιμοποιούνται ευρέως στην βιομηχανία των τροφίμων και παρόλο που αυξάνουν την περιεκτικότητα των τροφών σε πυρίτιο, χαρακτηρίζονται από εξαιρετικά χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα. Τα πρόσθετα πυριτίου χρησιμοποιούνται στην βιομηχανία των τροφίμων ως:

- παράγοντες αντισυσσωμάτωσης (anticaking agents)
- αντιαφριστικοί παράγοντες (antifoaming agents)
- πηκτωματογόνοι παράγοντες (thickeners)
- σταθεροποιητές (stabilizers)
- παράγοντες διαύγασης (clarifying agents)
- παράγοντες στίλβωσης (glazing agents)
- παράγοντες επικάλυψης (coating agents)
- επιπαστική σκόνη (dusting powder)

Οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενες χημικές μορφές πρόσθετων περιλαμβάνουν το πυριτικό ασβέστιο, το αργιλοπυριτικό νάτριο, το μεταπυριτικό υδροξείδιο του μαγνησίου (ταλκ), το τριπυριτικό μαγνήσιο, το πυριτικό ασβέστιο-αργίλιο, ο μπεντονίτης και η καολίνη.

Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι ένας αριθμός μελετών σε ανθρώπους και ζώα, έχουν αναφέρει σημαντικές αυξήσεις στη συγκέντρωση του πυριτίου του ορού και των ούρων (5 - 56%) μετά από κατάποση ζεόλιθου Α (αποτελεί είδος αργιλοπυριτικού πρόσθετου), αργιλοπυριτικού νατρίου ή τριπυριτικού μαγνησίου κάτι που οφείλεται πιθανώς στην μετατροπή τους σε ορθοπυριτικό οξύ και στην εν συνεχεία απορρόφηση τους <sup>(14,17,22)</sup>.

### Πυρίτιο στα συμπληρώματα διατροφής

Το πυρίτιο ανευρίσκεται σε συμπληρώματα διατροφής είτε μόνο του, είτε σε συνδυασμό με άλλα ιχνοστοιχεία και βιταμίνες, σε σκευάσματα που αφορούν στο δέρμα, τα μαλλιά και τα νύχια. Οι συνηθέστερες χημικές μορφές πυριτίου, που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή συμπληρωμάτων διατροφής περιλαμβάνουν:

- Την μονομεθυλοτρισιανόλη (MMST): αποτελεί συνθετικό οργανικό μονομερές ανάλογο του ορθοπυ-

ριτικού οξέος ( $\text{Si}(\text{OH})_3\text{CH}_3$ ) με πολύ καλό προφίλ απορρόφησης και βιοδιαθεσιμότητας <sup>(67)</sup>.

- Το, σταθεροποιημένο με χολίνη, ορθοπυριτικό οξύ (ch-OSA): αποτελεί την μορφή με την οποία έχει διεξαχθεί η πλειοψηφία των δημοσιευμένων κλινικών μελετών, διαθέτει εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας, απορρόφησης και βιοδιαθεσιμότητας <sup>(68)</sup>. Ουσιαστικά αποτελεί μια μίξη ορθοπυριτικού οξέος και κλωριούχου χολίνης, με την χολίνη να δρα ως σταθεροποιητικό του ορθοπυριτικού οξέος, καθώς εμποδίζει τον πολυμερισμό του και ως εκ τούτου διασφαλίζει καλύτερη απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα.
- Το κολλοειδές πυρίτιο (Colloidal Silica)
- Το πυρίτιο βιογενούς προέλευσης από bamboo ή τσουκνίδα: αποτελεί τη μορφή που χρησιμοποιείται στην πλειονότητα των συμπληρωμάτων διατροφής.
- Το MONO-Si: αποτελεί μια προσφάτως αναπτυχθείσα διαλυτή μονομερή μορφή πυριτικού οξέος, η οποία σε in vitro μελέτες και μελέτες σε ζώα απεδείχθη ως η μορφή με την υψηλότερη απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα <sup>(69)</sup>.

## Ανεπάρκεια Πυριτίου

### Αξιολόγηση status Πυριτίου του οργανισμού

Δεν υπάρχει αξιόπιστος βιοδείκτης για την αξιολόγηση του status πυριτίου του οργανισμού. Η συγκέντρωση του πυριτίου στο πλάσμα και στα ούρα αποτελούν δείκτες πρόσφατης διατροφικής πρόσληψης <sup>(5)</sup>.

### Κλινική εικόνα

Δεν έχει περιγραφεί ανεπάρκεια πυριτίου στον άνθρωπο. Το 1972, οι Carlisle, Schwartz και Milne παρατήρησαν ότι η διατροφική στέρηση του πυριτίου σε νεοσσούς και ποντίκια, προκάλεσε διαταραχές στον σχηματισμό των χόνδρων και των οστών, οι οποίες υπέστρεψαν με συμπληρωματική χορήγηση πυριτίου. Μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαίωσαν αυτά τα ευρήματα και σε άλλα ζώα <sup>(26-28)</sup>.

### Μη διατροφικές πηγές Πυριτίου

Εκτός της διατροφής, που αποτελεί την κύρια πηγή πρόσληψης πυριτίου, η ευρεία ύπαρξη του πυριτίου στην φύση, σε συνδυασμό με την ευρεία χρήση του στη βιομηχανία τροφίμων, φαρμάκων και καλλυντικών, καθιστούν την ύπαρξη και άλλων πηγών πιθανής έκθεσης.

### Φάρμακα με Πυρίτιο

Το πυριτικό οξύ και τα πυριτικά άλατα νατρίου χορηγήθηκαν από του στόματος ή ενδομυϊκά στις αρχές του προηγούμενου αιώνα στη Γερμανία, ως πιθανές θεραπείες για την πνευμονική φυματίωση και την αθηρωμάτωση <sup>(29)</sup>. Στα σύγχρονα φαρμακευτικά προϊόντα, το πυρίτιο ανευρίσκεται κυρίως σε αντιδιαρροϊκά, αντιόξινα και σε αναλγητικά όπως η ασπιρίνη. Στα αναλγητικά, τα πυριτικά άλατα (πυριτικό μαγνήσιο και τριπυριτικό μαγνήσιο) υπάρχουν ως έκδοχα <sup>(29-31)</sup>. Αν και το πυρίτιο στα φάρμακα είναι χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας (5-10%), η μακροχρόνια χρήση των φαρμάκων αυτών μπορεί να προκαλέσει νεφρολιθίαση από λίθους πυριτίου <sup>(29)</sup>.

### Καλλυντικά/Προϊόντα ατομικής υγιεινής με Πυρίτιο

Οι ενώσεις πυριτίου ανευρίσκονται στα καλλυντικά και σε προϊόντα ατομικής υγιεινής (π.χ. οδοντόκρεμες) ως έκδοχα και ως παράγοντες ελέγχου του ιξώδους <sup>(30, 32)</sup>. Το διοξειδίο του πυριτίου και τα πυριτικά άλατα (π.χ. το πυριτικό μαγνήσιο - αργίλιο) ανευρίσκονται σε οδοντόκρεμες, κρέμες, κραγιόν και χρωματιστά καλλυντικά <sup>(33)</sup> ενώ στο ταλκ το κύριο συστατικό είναι το μεταπυριτικό υδροξειδίο του μαγνησίου. Σε καλλυντικά ή προϊόντα ατομικής υγιεινής τα οποία έχουν φυτική προέλευση, μπορεί να ανευρεθεί phytolithic silica ως επιμολυντικός παράγων. Τέλος η σιλικόνη μπορεί να αποτελεί συστατικό σε ορισμένες κρέμες χεριών και σε βερνίκι νυχιών.

Αν και δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες που να εξετάζουν την βιοδιαθεσιμότητα των ενώσεων του πυριτίου που χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά και στα προϊόντα ατομικής υγιεινής, αυτή θεωρείται ως αμελητέα, καθώς οι ενώσεις αυτές δεν είναι λιποδιαλυτές και ως εκ τούτου δεν διέρχονται του επιδερμικού φραγμού.

### Περιβαλλοντική έκθεση σε Πυρίτιο

#### Πυρίτιο εδάφους

Όπως προαναφέρθηκε το πυρίτιο αποτελεί το 2ο αφθονότερο στοιχείο στο έδαφος της γης. Το πυρίτιο του εδάφους ανευρίσκεται σε πετρώματα και μέταλλα, όπως ο χαλαζίας και τα αργιλοπυριτικά, είναι αδρανές, αδιάλυτο και ελάχιστα βιοδιαθέσιμο (ακόμη και για τα φυτά).

#### Σκόνη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την έκθεση του γενικού πληθυσμού σε σκόνη που περιλαμβάνει πυρίτιο. Το πυρίτιο από την εισπνοή σκόνης πυριτίου δεν συνεισφέρει στην συνολική ομοιοστασία πυριτίου στον οργανισμό. Αντιθέτως, καθώς η σκόνη είναι αδιάλυτη παραμένει στους πνεύμονες, με την χρόνια έκθε-

ση να προκαλεί χρόνια φλεγμονή και διάμεση πνευμονοπάθεια (Πνευμονική πυριτίωση). Ως εκ τούτου αφορά κυρίως σε εργαζόμενους σε χώρους με υψηλή συγκέντρωση σκόνης πυριτίου (σε ορυχεία, λατομεία, κεραμοποιεία, χυτήρια μετάλλων, βιομηχανίες αμαλαμάτων και μαρμαροποιεία).

Οι πηγές έκθεσης του ανθρώπινου οργανισμού σε πυρίτιο περιγράφονται στον **Πίνακα 30.1**.

## Πυρίτιο στην κλινική πράξη

### Οστεοπόρωση

Ο ρόλος του πυριτίου στον οστικό μεταβολισμό, οδήγησε στην διεξαγωγή μελετών για την διερεύνηση του πιθανού θεραπευτικού του ρόλου στην οστεοπόρωση. Σε δύο σχετικά πρόσφατες διατομές επιδημιολογικών μελετών η διατροφική πρόσληψη του πυριτίου σχετίστηκε θετικά με αυξημένη οστική πυκνότητα. Στην μελέτη Framingham Offspring, η αυξημένη διατροφική πρόσληψη πυριτίου σχετίστηκε θετικά με αύξηση της οστικής πυκνότητας στον αυχένα του μηριαίου οστού σε άνδρες και προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες <sup>(39)</sup>, ενώ στην μελέτη APOSS (Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study) η αυξημένη διατροφική πρόσληψη πυριτίου σχετίστηκε θετικά με αύξηση της οστικής πυκνότητας στην σπονδυλική στήλη και στον αυχένα του μηριαίου οστού σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπό οιστρογονική θεραπεία υποκατάστασης <sup>(40)</sup>.

Σε παρεμβατικές μελέτες, η χορήγηση πυριτίου σε οστεοπορωτικούς ασθενείς υπό μορφή μονομεθυλοτρισιανόλης είχε ως αποτέλεσμα: αυξημένο όγκο δοκιδωτού οστού <sup>(41)</sup> και αύξηση της οστικής πυκνότητας του αυχένα του μηριαίου και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης <sup>(42)</sup>. Στην τελευταία μελέτη μάλιστα, το πυρίτιο αποδείχθηκε πιο αποτελεσματικό από την ετιδρονάτη (etidronate) και το φθοριούχο νάτριο. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη των Spector et al <sup>(43)</sup> σε πάσχοντες από οστεοπενία και οστεοπόρωση η χορήγηση ορθοπυριτικού οξέος οξύ σταθεροποιημένου με χολίνη (ch-OSA) σε συνδυασμό με 1 γραμμάριο ασβεστίου και 800 IU βιταμίνης D, συνοδεύτηκε από αύξηση του PINP (Pro-collagen type I N-terminal propeptide) ενός δείκτη σύνθεσης του κολλαγόνου τύπου I. Η αύξηση του PINP ήταν αναλογική της δόσης του ch-OSA. Επίσης παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας του αυχένα του μηριαίου με την μέση δόση ch-OSA (6 mg Si ημερησίως). Συγκεντρωτικά οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί για την αξιολόγηση του ρόλου του πυριτίου στην οστεοπόρωση περιγράφονται στον **Πίνακα 30.2**.

Ο ακριβής μηχανισμός της αύξησης της οστικής πυκνότητας κατόπιν συμπληρωματικής χορήγησης πυριτίου δεν έχει καθοριστεί. Πιθανολογείται ότι η συμπληρω-

ματική χορήγηση πυριτίου αυξάνει την οστική επιμετάλλωση, χωρίς όμως να επηρεάζει την οστική σύνθεση ή τον ρυθμό οστικής απώλειας. Επιπροσθέτως η επίδραση του στη σύνθεση του κολλαγόνου μπορεί να συνεισφέρει στην ενίσχυση της οστικής αντοχής, ανεξάρτητα από την επίδραση του επί της οστικής πυκνότητας <sup>(44)</sup>.

Αξιζει πάντως να σημειωθεί ότι σε δύο μελέτες που διεξήχθησαν σε ποντίκια, η παρατεταμένη και υψηλή προσθήκη πυριτίου στην διατροφή προκάλεσε μικρή μείωση της οστικής αντοχής <sup>(45,46)</sup>. Το γεγονός αυτό πάντως, αποδόθηκε στον ανταγωνιστικό ρόλο που ασκούν οι υψηλές συγκεντρώσεις πυριτίου επί της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου και του μαγνησίου <sup>(46)</sup>.

### Ρόλος του Πυριτίου στα οστικά μοσχεύματα

Ο ρόλος του πυριτίου στον οστικό μεταβολισμό, φαίνεται εμμέσως και από in vivo και in vitro μελέτες με εμφυτεύματα ή οστικά μοσχεύματα φωσφορικού ασβεστίου, στα οποία έχει προστεθεί πυρίτιο. Τα βιοκεραμικά φωσφορικού ασβεστίου χρησιμοποιούνται ευρέως ως οστικά μοσχεύματα, καθώς είναι συμβατά με τους ανθρώπινους ιστούς, προσδένονται εύκολα στο οστόν και ενισχύουν την οστεογένεση <sup>(47)</sup>.

Η αντικατάσταση των φωσφορικών ομάδων ( $PO_4$ ) με ιόντα πυριτίου ( $SiO_4$ ), ακόμη και σε πολύ μικρό ποσοστό (<1%) ενισχύει περαιτέρω τις βιολογικές ιδιότητες του βιοκεραμικού υλικού <sup>(48,49)</sup>. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει εξακριβωθεί, έχει προταθεί ότι η προσθήκη πυριτίου στα βιοκεραμικά υλικά:

- δημιουργεί μια περισσότερο αρνητικά φορτισμένη επιφάνεια που προάγει την οστική επιμετάλλωση
- και προκαλεί απελευθέρωση στοιχειακού πυριτίου από το μόσχευμα, το οποίο εν συνεχεία είναι βιολογικώς διαθέσιμο, διεγείροντας άμεσα τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών <sup>(50,51)</sup>

### Φωτογήρανση / Ευθραυστότητα νυχιών-μαλλιών

Ο ρόλος του πυριτίου στην σύνθεση του κολλαγόνου και στον σχηματισμό δεσμών κολλαγόνου με τις πρωτεογλυκάνες και γλυκοζαμινογλυκάνες (όπως είναι το υαλουρονικό οξύ), έθεσε το ερώτημα κατά πόσο η συμπληρωματική του λήψη μπορεί να βελτιώσει τα κλινικά σημεία της φωτογήρανσης.

Σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη σε 50 υγιείς γυναίκες, ηλικίας μεταξύ 40 και 65 ετών και με σαφή κλινικά σημεία φωτογήρανσης προσώπου, αξιολογήθηκε η επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης ch-OSA (10 mg x 2, για 20 εβδομάδες) στο δέρμα (μικροτοπογραφία

ΠΗΓΕΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΣΕ ΠΥΡΙΤΙΟ				
Πηγές έκθεσης		Επίπεδα έκθεσης	Χαρακτηριστικά	
Διαιτητικές πηγές	Τροφή	20 - 50 mg ημερησίως (Δυτικές χώρες), 143 - 204 mg ημερησίως (Ινδία), 139 mg ημερησίως (Κίνα)	Οι συγκεντρώσεις του πυριτίου είναι υψηλότερες στα τρόφιμα φυτικής, εν συγκρίσει με τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης. Η μέση βιοδιαθεσιμότητα του πυριτίου της διατροφής είναι περίπου 41%.	
	Νερό/Ποτά	2 έως 5 mg/L στο πόσιμο νερό, 4 - 40 mg/L στο μεταλλικό νερό και 9 έως 39 mg/L στην μπύρα	Η πιο βιοδιαθέσιμη πηγή (50-80%), πυριτίου καθώς ανευρίσκεται ως διαλυτό ορθοπυριτικό οξύ. Η πρόσληψη πυριτίου μέσω του νερού μπορεί να αντιστοιχεί στο 20 - 30% της ημερήσιας πρόσληψης και μπορεί να είναι ακόμη υψηλότερη επί κατανάλωσης μεταλλικού νερού.	
	Συμπληρώματα διατροφής	Ποικίλη έκθεση (2 - 200 mg)	Η βιοδιαθεσιμότητα ποικίλει αναλόγως της χημικής μορφής. Τα συμπληρώματα αφορούν σε παθήσεις δέρματος, νυχιών και μαλλιών, λόγω του βιολογικού ρόλου του πυριτίου.	
	Πρόσθετα πυριτίου	≤ 2% του συνολικού βάρους της τροφής	Θεωρητικά δεν απορροφώνται. Σε ορισμένες μελέτες σε ζώα η αύξηση του πυριτίου του πλάσματος αποδόθηκε σε μετατροπή τους σε ορθοπυριτικό οξύ.	
Μη Διαιτητικές πηγές	Περιβαλλοντικές πηγές	Έδαφος γης	28% του εδάφους	Αδρανές, αδιάλυτο και ελάχιστα βιοδιαθέσιμο (ακόμη και για τα φυτά).
		Σκόνη Πυριτίου	Δεν διατίθενται στοιχεία	Δεν συνεισφέρει στην συνολική ομοιοστασία πυριτίου στον οργανισμό.
	Φάρμακα	Κύριο συστατικό των αντιόξινων ( $Mg_2Si_3O_8$ ; 250 mg/gr) και των αντιδιαρροϊκών (πυριτικά άλατα αργιλίου και μαγνησίου, 80% κ. β) Χρήση ως έκδοχο στην παρασκευή αναλγητικών Η μακροχρόνια χρήση μπορεί να αυξήσει σημαντικά την έκθεση (>1 gr ημερησίως)	Χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα (5 - 10%). Η μακροχρόνια λήψη Magnesium Trisilicate / ( $Mg_2Si_3O_8$ ) σχετίστηκε με πρόκληση νεφρολιθίασης (λίθοι πυριτίου) <sup>(29)</sup> .	
		Καλλυντικά/Προϊόντα ατομικής υγιεινής	Χρήση ως έκδοχο και ως παράγοντας ελέγχου του ιξώδους. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την συνολική έκθεση.	Αμελητέα βιοδιαθεσιμότητα, καθώς οι ενώσεις αυτές δεν είναι λιποδιαλυτές και ως εκ τούτου δεν διέρχονται του επιδερμικού φραγμού.

Πίνακας 30.1: Πηγές έκθεσης του ανθρώπινου οργανισμού σε Πυρίτιο.

ΠΥΡΙΤΙΟ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ		
Μελέτη	Χαρακτηριστικά Μελέτης	Αποτελέσματα
<b>Επιδημιολογικές μελέτες</b>		
<b>Jugdaohsingh et al.</b> <sup>(39)</sup>	<b>Framingham Offspring</b> 1.251 άνδρες & 1.596 γυναίκες (306 προεμμηνοπαυσιακές)	Αύξηση της οστικής πυκνότητας στον αυχένα του μηριαίου οστού σε άνδρες και προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.
<b>Macdonald et al.</b> <sup>(40)</sup>	<b>APOSS</b> 3.199 προεμμηνοπαυσιακές & μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	Αύξηση της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη και στον αυχένα του μηριαίου οστού προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπό οιστρογονική θεραπεία υποκατάστασης.
<b>Μελέτες παρέμβασης</b>		
<b>Schiano et al.</b> <sup>(41)</sup>	Οστεοπορωτικοί ασθενείς: Από του στόματος χορήγηση 5,5 mg μονομεθυλοτριανόλης ημερησίως x 20 μέρες/μήνα για 3 μήνες (n=14) & ενδομυϊκά, 16,5 mg μονομεθυλοτριανόλης την εβδομάδα για 4 μήνες (n=16)	Αύξηση όγκου δοκιδωτού οστού.
<b>Eisinger &amp; Clairet</b> <sup>(42)</sup>	Οστεοπορωτικές ασθενείς (n=8); ενδομυϊκή χορήγηση, 100 mg/εβδομάδα μονομεθυλοτριανόλης για 4 μήνες.	Αύξηση της οστικής πυκνότητας του αυχένα του μηριαίου και της οσφυϊκής σπονδυλικής στήλης ( $4.7 \pm 6.3\%$ ). Η χορήγηση πυριτίου ήταν πιο αποτελεσματική από την επιδρονάτη (etidronate) και το φθοριούχο νάτριο.
<b>Spector et al.</b> <sup>(43)</sup>	Οστεοπορωτικές και οστεοπενικές ασθενείς (n=114); Από του στόματος χορήγηση, 0, 3, 6 & 12 mg Si/d ως ch-OSA+ Ca (1 gr/d) & VitD3 (800 IU)	Αναλογική αύξηση του PINP επί αύξησης της δόσης του ch-OSA. Σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας του αυχένα του μηριαίου με την μέση δόση ch-OSA (6 mg Si ημερησίως).

Πίνακας 30.2: Μελέτες αξιολόγησης του ρόλου του Πυριτίου στην οστεοπόρωση.

δέρματος και ανισοτροπία), τα μαλλιά και τα νύχια. Η χορήγηση ήταν εξαιρετικά ασφαλής, ενώ συνοδεύτηκε και από σημαντική βελτίωση επί της ρυτίδωσης και επί των μηχανικών ιδιοτήτων του δέρματος και της ευθραυστότητας των ονύχων και των μαλλιών <sup>(52)</sup>.

Η θετική επίδραση της συμπληρωματικής επίδρασης του πυριτίου (ως ch-OSA 10 mg x 1, για 9 μήνες) στα μορφολογικά και μηχανικά χαρακτηριστικά των μαλλιών (αντοχή στο σπάσιμο της τριχός) επιβεβαιώθηκε και από μια δεύτερη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη <sup>(53)</sup>.

Η θετική επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης του πυριτίου επί των μηχανικών χαρακτηριστικών των νυχιών και των μαλλιών, υποδεικνύουν κάποιο ρόλο επί της δομής τους. Πιο συγκεκριμένα φαίνεται ότι το πυρίτιο αλληλεπιδρά με την κερατίνη ενισχύοντας τα δομικά χαρακτηριστικά της <sup>(53-55)</sup>.

## Νόσος του Alzheimer

Ένας πιθανός αιτιοπαθογενετικός παράγοντας της νόσου του Alzheimer αποτελεί η έκθεση στο αλουμίνιο (αργίλιο) (aluminum hypothesis). Το αλουμίνιο αποτελεί γνωστή νευροτοξίνη, καθώς προκαλεί οξειδωτική βλάβη στους νευρώνες, ενώ υψηλά επίπεδα αλουμινίου έχουν ανευρεθεί σε εγκεφάλους πασχόντων από την νόσο του Alzheimer, καθώς και σε ασθενείς με νόσο του Parkinson και άνοια <sup>(56,57)</sup>.

Ο πιθανός προληπτικός ή και θεραπευτικός ρόλος του πυριτίου στηρίζεται στην διαπίστωση ότι αποτελεί γνωστό παράγοντα που αναστέλλει την εντερική απορρόφηση του αλουμινίου <sup>(58-61)</sup>, ενώ φαίνεται ότι αυξάνει και την νεφρική του απέκκριση <sup>(64)</sup>. Ο πιθανός μηχανισμός της αναστολής της απορρόφησης του αλουμινίου από τον εντερικό αυλό περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση μεταξύ ορθοπυριτικού οξέος και αλουμινίου και τον σχηματισμό

δυσασποροφίσιμων συμπλόκων υδροξυαμινοπυριτικού (hydroxylaluminosilicates - HAS) <sup>(62,63)</sup>. Επιπροσθέτως το πυριτικό οξύ φαίνεται ότι επάγει την έκφραση αντιοξειδωτικών ενζύμων που σχετίζονται με τη χορήγηση αλουμινίου, και ρυθμίζει την έκφραση του TNFα mRNA <sup>(60)</sup>.

Οι Davenward et al. <sup>(64)</sup> κατέδειξαν ότι η κατανάλωση πλούσιου σε πυρίτιο μεταλλικού νερού (1 L ημερησίως, για 12 εβδομάδες) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μια, μη επεμβατική μέθοδος για τη μείωση των επιπέδων αλουμινίου του οργανισμού, καθώς τόσο σε πάσχοντες από Alzheimer όσο και σε υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου, διαπιστώθηκε αύξηση της νεφρικής του απέκκρισης. Μάλιστα η κατανάλωση του νερού συνοδεύτηκε από σημαντικές βελτιώσεις των γνωστικών επιδόσεων σε 3 από τους 15 συμμετέχοντες με νόσο Alzheimer. Τα ευρήματα αυτά δικαιολογούν τον σχεδιασμό μεγαλύτερου μεγέθους και διάρκειας μελετών, ώστε να αξιολογηθεί η επίδραση της χορήγησης πυριτίου στα επίπεδα αλουμινίου του οργανισμού και στις γνωστικές λειτουργίες πασχόντων από νόσο Alzheimer.

## Ασφάλεια λήψης Πυριτίου

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συνήθεις συγκεντρώσεις πυριτίου που χρησιμοποιούνται στα συμπληρώματα διατροφής δεν έχει περιγραφεί να προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μακροχρόνια λήψη του αντιόξινου Magnesium Trisilicate / (Mg<sub>2</sub>Si<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) σχετίστηκε με πρόκληση νεφρολιθίασης (λίθοι πυριτίου) <sup>(29)</sup>. Ο συνολικός αριθμός πάντως των περιπτώσεων νεφρολιθίασης από αντιόξινα που περιέχουν πυρίτιο στη βιβλιογραφία δεν υπερβαίνει τις 30, παρά το γεγονός της ευρείας χρήσης τους από την δεκαετία του 1930 <sup>(4)</sup>.

### Τοξικότητα

Δεν έχει περιγραφεί οξεία τοξικότητα από αυξημένη διατροφική πρόσληψη πυριτίου, συμπεριλαμβανομένης της πρόσληψης πυριτίου μέσω συμπληρωμάτων διατροφής σε υγιή άτομα. Σε νεφροπαθείς η συσσώρευση πυριτίου, ως απόρροια της αδυναμίας νεφρικής του απέκκρισης έχει περιγραφεί ότι προκαλεί νευροπάθεια, σκελετικές διαταραχές και πνευμονοπάθεια <sup>(65,66)</sup>.

### Τοξικότητα απόρροια περιβαλλοντικής έκθεσης σε Πυρίτιο

#### Πυριτίαση

Αποτελεί την συνηθέστερη πνευμονοκονίαση, λόγω της μεγάλης διάδοσης του πυριτίου στη φύση. Εμφανίζεται κυρίως σε εργαζόμενους σε χώρους με υψηλή συγκέντρωση σκόνης περιέχουσας ελεύθερο πυρίτιο,

SiO<sub>2</sub> ή πυριτικά άλατα (μαγνησίου, ασβέστου, αργιλίου), όπως είναι οι εργαζόμενοι σε ορυχεία, λατομεία, κεραμοποιεία, χυτήρια μετάλλων, βιομηχανίες αμαλγαμάτων και μαρμαροποιεία. Τα τελευταία χρόνια περιγράφεται ολοένα και σπανιότερα, λόγω λήψεως προληπτικών μέτρων. Αν και η παθοφυσιολογία της νόσου δεν έχει πλήρως περιγραφεί, πιστεύεται ότι τα πυριτικά σωμάτια που εισπνέονται, φαγοκυτταρώνονται από τα κυψελιδικά μακροφάγα, τα οποία εν συνεχεία καταστρέφονται. Η καταστροφή των μακροφάγων εξαρτάται από την μορφολογία της επιφάνειας των σωματιδίων, παρά από την χημική τους σύσταση. Τελικό αποτέλεσμα της φλεγμονώδους διεργασίας είναι η πρόκληση διάμεσης ινωτικής πνευμονοπάθειας. Σήμερα πιστεύεται ότι η πυριτική κόνις ενώνεται με πρωτεΐνη η οποία δρα αντιγονικά στην δημιουργία αντισωμάτων. Έτσι η φλεγμονώδης διεργασία εξελίσσεται και πέραν της διακοπής της εκθέσεως στο πυρίτιο.

### Ενδημική βαλκανική νεφροπάθεια (Balkan Endemic Nephropathy - BEN)

Αποτελεί αγνώστου αιτιολογίας διάμεση νεφρίτιδα με ενδημική κατανομή σε ορισμένες χώρες των Βαλκανίων (χώρες πρώην Γιουγκοσλαβίας, Βουλγαρία και Ρουμανία). Έχει συσχετιστεί με την ύπαρξη σωματιδίων πυριτίου στο πόσιμο νερό, ως αποτέλεσμα διάβρωσης του γρανίτη του υπεδάφους <sup>(17)</sup>.

### Αντενδείξεις

Η συμπληρωματική λήψη πυριτίου αντενδείκνυται σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια.

### Προφυλάξεις

Η χορήγηση πυριτίου πρέπει να γίνεται με προσοχή σε πάσχοντες από νεφρολιθίαση. Η συγκεκριμένη προφύλαξη προκύπτει από την νεφρολιθίαση που περιγράφηκε από μακροχρόνια λήψη αντιόξινων με πυρίτιο (Magnesium Trisilicate / (Mg<sub>2</sub>Si<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) <sup>(29)</sup>.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η διατροφική πρόσληψη πυριτίου δεν αντενδείκνυται στην κύηση και στην γαλουχία. Η πρόσληψη πυριτίου μέσω συμπληρωμάτων αντενδείκνυται στην κύηση και την γαλουχία, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης.

### Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

Λόγω έλλειψης δεδομένων από μελέτες σε ανθρώπους, ο καθορισμός του ανώτατου επιπέδου ανεκτής

πρόσληψης του πυριτίου δεν κατέστη δυνατός, τόσο στην Ευρώπη (EFSA) <sup>(6)</sup>, όσο και στις ΗΠΑ (FNB) <sup>(4)</sup>. Σύμφωνα τόσο με την EFSA, όσο με το FNB, τα τυπικά επίπεδα πρόσληψης πυριτίου από την διατροφή (συμπεριλαμβανομένης της μικρής απορρόφησης πυριτίου από τα πρόσθετα πυριτίου της βιομηχανίας τροφίμων) δεν ενέχουν κανένα κίνδυνο για τον γενικό πληθυσμό.

Εν αντιθέσει με την EFSA και το FNB, η Επιτροπή των Εμπειρογνομόνων για τις Βιταμίνες και Μέταλλα του Ηνωμένου Βασιλείου (EGVM-Expert group on Vitamins

and Minerals) καθόρισε ως ανώτατο επίπεδο ημερήσιας ανεκτής πρόσληψης του πυριτίου για τους ενήλικες τα 700mg (ισοδύναμα με 12mg πυριτίου/kg ΣΒ/μέρα για ενήλικο με ΣΒ 60kg)<sup>(70)</sup>.

## Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις του πυριτίου με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον **πίνακα 30.3**.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΥΡΙΤΙΟΥ	
Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις	
Καμία γνωστή.	
Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα	
<b>Αλουμίνιο</b>	Το πυρίτιο μειώνει την εντερική απορρόφηση του αλουμινίου <sup>(58-61)</sup> , ενώ φαίνεται ότι αυξάνει και την νεφρική του απέκκριση <sup>(64)</sup> .
<b>Ασβέστιο</b>	Ο πιθανός μηχανισμός της αναστολής της απορρόφησης του αλουμινίου από τον εντερικό αυλό περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση μεταξύ ορθοπυριτικού οξέος και αλουμινίου και τον σχηματισμό δυσσποροφίσιμων συμπλόκων υδροξυαμινοπυριτικού (hydroxyluminosilicates - HAS) <sup>(62,63)</sup> .
<b>Μαγνήσιο</b>	Το ασβέστιο και το μαγνήσιο μειώνουν την απορρόφηση του πυριτίου σχηματίζοντας αδιάλυτα σύμπλοκα, τα οποία αποβάλλονται μέσω των κοπράνων <sup>(6,23)</sup> .
	Ταυτόχρονα μειώνεται και η απορρόφηση του ασβεστίου και το μαγνησίου <sup>(46)</sup> .

Πίνακας 30.3: Αλληλεπιδράσεις Πυριτίου.

## Βιβλιογραφία

- Exley C. Silicon in life: a bioinorganic solution to bioorganic essentiality. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 1998;69:139–144
- Sjöberg S. Silica in aqueous environments. *Journal of Non-Crystalline Solids*. 1996;196:51–57.
- Martin KR. The chemistry of silica and its potential health benefits. *J Nutr Health Aging*. 2007 Mar-Apr; 11(2):94-7.
- Institute of Medicine. *Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc* Washington, DC: National Academy Press; 2001.
- EFSA. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, February 2006
- Nielsen FH. Nutritional requirements for boron, silicon, vanadium, nickel, and arsenic: current knowledge and speculation. *FASEB J*. 1991 Sep; 5(12):2661-7.
- Schwarz K, Milne DB. Growth promoting effects of silicon in rats. *Nature*. 1972;239: 333–334.
- Carlisle EM. Silicon: an essential element for the chick. *Science*. 1972;178:619.
- Carlisle EM. Silicon as an essential trace element in animal nutrition. In: Evered D, O'Connor M, editors. *Silicon Biochemistry* Ciba Foundation Symposium 121. John Wiley and Sons Ltd.; Chichester: 1986. pp. 123–139.
- Lela Munjas Jurkić, Ivica Cepanec, Sandra Kraljević Pavelić & Krešimir Pavelić. Biological and therapeutic effects of ortho-silicic acid and some ortho-silicic acid-releasing compounds: New perspectives for therapy. *Nutrition & Metabolism* volume 10, Article number: 2 (2013)
- Austin JH: Silicon levels in human tissues. *Nobel Symp*. 1997, 255-268.
- Popplewell JF, King SJ, Day JP, Ackrill P, Fifield LK, Cresswell RG: Kinetics of uptake and elimination of silicic acid by a human subject: a novel application of <sup>32</sup>Si and accelerator mass spectrometry. *J Inorg Biochem*. 1998, 69 (3): 177-180. 10.1016/S0162-0134(97)10016-2.
- Bellia JP, Newton K, Davenport A, Birchall JD, Roberts NB (1994). Silicon and aluminium and their inter-relationship in serum and urine after renal transplantation. *Eur J Clin Invest* 24: 703-710.

14. Jugdaohsingh R, Reffitt DM, Oldham C, Day JP, Fifield LK, Thompson RP, Powell JJ (2000). Oligomeric but not monomeric silica prevents aluminum absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 71: 944-949.
15. Jugdaohsingh R, Anderson SH, Tucker KL, Elliott H, Kiel DP, Thompson RP, Powell JJ (2002). Dietary silicon intake and absorption. *Am J Clin Nutr* 75: 887-893.
16. Carlisle EM. 1984. Silicon. In: Frieden E, editor. , ed, *Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements* . New York: Plenum Press. Pp.257-291.
17. Dobbie JW, Smith MB. 1986. Urinary and serum silicon in normal and uremic individuals. *Ciba Found Symp* 121:194-213.
18. Pennington JA. 1991. Silicon in foods and diets. *Food Addit Contam* 8:97-118.
19. Barnett PR, Skougstad MW, Miller KJ: Chemical characterization of a public water supply. *J Am Water Works Assoc.* 1969, 61: 61-68.
20. Bellia JP, Birchall JD, Roberts NB: Beer: a dietary source of silicon. *Lancet.* 1994, 343 (8891): 235.
21. Sripanyakorn S, Jugdaohsingh R, Elliott H, Walker C, Mehta P, Shoukru S: The silicon content of beer and its bioavailability in healthy volunteers. *Br J Nutr.* 2004, 91 (3): 403-409. 10.1079/BJN20031082.
22. Cefali EA, Nolan JC, McConnell WR, Walters DL. Pharmacokinetic study of Zeolite A, sodium aluminosilicate, magnesium silicate and aluminum hydroxide in dogs. *Pharmaceutical Research.* 1995;12:270-274.
23. Carlisle EM. Silicon overdose in man. *Nutrition Reviews.* 1982;40:208-209.
24. Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. *World Health Organisation; Geneva: 1974.* Anonymous. Anticaking agents. Silicon dioxide and certain silicates; pp. 21-30.
25. Charnot Y, Pérès G. Modification de l'absorption et du métabolisme tissulaire du silicium en relation avec l'age, le sexe et diverses glandes endocrines. *Lyon Medicine.* 1971;13:85.
26. Carlisle EM (1980a). A silicon requirement for normal skull formation in chicks. *J Nutr* 110: 352-359.
27. Carlisle EM (1980b). Biochemical and morphological changes associated with long bone abnormalities in silicon deficiency. *J Nutr* 110:1046-1055.
28. Calomme MR and Vanden Berghe DA (1997). Supplementation of calves with stabilized orthosilicic acid. Effect on the Si, Ca, Mg, and P concentrations in serum and the collagen concentration in skin and cartilage. *Biol Trace Elem Res* 56:153-165.
29. Haddad FS, Kouyoumdjian A. 1986. Silica stones in humans. *Urol Int* 41:70-76.
30. Villota R, Hawkes JG. Food applications and the toxicological and nutritional implications of amorphous silicon dioxide. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 1986;23:289-321.
31. Gore AY, Banker GS. Surface chemistry of colloidal silica and a possible application to stabilize aspirin in solid matrixes. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1979;68:197-202.
32. Bradley SG, Munson AE, McCay JA, Brown RD, Musgrove DL, Wilson S, Stern M, Luster MI, White KL., Jr. Subchronic 10 day immunotoxicity of polydimethylsiloxane (silicone) fluid, gel and elastomer and polyurethane disks in female B6C3F1 mice. *Drug and Chemical Toxicology.* 1994;17:175-220.
33. Ligthelm AJ, Butow KW, Weber A. Silica granuloma of a lymph node. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1988;17:352-353.
34. Carlisle EM. In vivo requirement for silicon in articular cartilage and connective tissue formation in the chick. *Journal of Nutrition.* 1976;106(4):478-484.
35. Schwarz K. A bound form of silicon in glycosaminoglycans and polyuronides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1973;70(5):1608-1612.
36. Carlisle EM. Silicon: a requirement in bone formation independent of vitamin D1. *Calcified Tissue International.* 1981;33(1):27-34.
37. Reffitt DM, Ogston N, Jugdaohsingh R, et al. Orthosilicic acid stimulates collagen type 1 synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro. *Bone.* 2003;32(2):127-135.
38. Carlisle EM. Silicon: a possible factor in bone calcification. *Science.* 1970;167(3916): 279-280.
39. Jugdaohsingh R, Tucker KL, Qiao N, Cupples LA, Kiel DP, Powell JJ. Silicon intake is a major dietary determinant of bone mineral density in men and pre-menopausal women of the Framingham Offspring Cohort. *Journal Bone and Mineral Research.* 2004;19:297-307.
40. Macdonald HM, Hardcastle AE, Jugdaohsingh R, Reid DM, Powell JJ. Dietary silicon intake is associated with bone mineral density in premenopausal women and postmenopausal women taking HRT. *Journal of Bone Mineral Research.* 2005;20:S393.
41. Schiano A, Eisinger F, Detolle P, Laponche AM, Brisou B, Eisinger J. Silicium, tissu osseux et immunité Revue du Rhumatisme. 1979;46:483-486.
42. Eisinger J, Clairet D. Effects of silicon, fluoride, etidronate and magnesium on bone mineral density: a retrospective study. *Magnesium Research.* 1993;6:247-249.
43. Spector TD, Calomme MR, Anderson S, Swaminathan R, Jugdaohsingh R, Vanden-Berge DA, Powell JJ. Effect of bone turnover and BMD of low dose oral silicon as an adjunct to calcium/vitamin D3 in a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Bone Mineral Research.* 2005;20:S172.
44. Spector TD, Calomme MR, Anderson SH, et al. Choline-stabilized orthosilicic acid supplementation as an adjunct to calcium/vitamin D3 stimulates markers of bone formation in osteopenic females: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2008;9(article 85).
45. Kim MH, Bae YJ, Choi MK, Chung YS. Silicon supplementation improves the bone mineral density of calcium-deficient ovariectomized rats by reducing bone resorption. *Biological Trace Element Research.* 2009;128(3):239-247.
46. Kayongo-Male H, Julson JL. Effects of high levels of dietary silicon on bone development of growing rats and turkeys fed semi-purified diets. *Biological Trace Element Research.* 2008;123(1-3):191-201.
47. Miclau T, Bozic KJ, Tay B, et al. Bone injury, regeneration, and repair. In: Einhorn TA, O'Keefe RJ, Buckwalter JA, editors. *Orthopedic Basic Science: Foundations of Clinical Practice.* Rosemont, Ill, USA: American Academy of Orthopedic Surgeons; 2007. pp. 331-348.
48. Coathup MJ, Samizadeh S, Fang YS, Buckland T, Hing KA, Blunn GW. The osteoinductivity of silicate-substituted calcium phosphate. *Journal of Bone and Joint Surgery. American.* 2011;93(23):2219-2226.
49. Waked W, Grauer J. Silicates and bone fusion. *Orthopedics.* 2008;31(6):591-597.
50. Pietak AM, Reid JW, Stott MJ, Sayer M. Silicon substitution in the calcium phosphate bioceramics. *Biomaterials.* 2007;28(28):4023-4032.
51. Bohner M. Silicon-substituted calcium phosphates—a critical view. *Biomaterials.* 2009;30(32):6403-6406.
52. Barel A, Calomme M, Timchenko A, De Paepe K, Demeester N, Rogiers V, Clarys P, Vanden Berghe D: Effects of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on skin, nails, and hair in women with photodamaged skin. *Arch Dermatol Res.* 2005, 297: 147-153. 10.1007/s00403-005-0584-6.
53. Wickett RR, Kossmann E, Barel A, Demeester N, Clarys P, Vanden Berghe



- D, Calomme M. Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on hair tensile strength and morphology in women with fine hair. *Arch Dermatol Res*. 2007 Dec; 299(10):499-505.
54. Coradin T, Livage J. Effect of some amino acids and peptides on silicic acid polymerization. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2001 Aug; 21(4):329-336.
  55. Coradin T, Lopez PJ. Biogenic silica patterning: simple chemistry or subtle biology? *Chembiochem*. 2003 Apr 4; 4(4):251-9.
  56. Perl DP, Brody AR: Alzheimer's disease: X-ray spectrometric evidence of aluminium accumulation in neurofibrillary tangle-bearing neurons. *Science*. 1980, 208 (4441): 297-309. 10.1126/science.7367858.
  57. Perl DP: Relationship of aluminium to Alzheimer's disease. *Environ Health Perspect*. 1985, 63: 149-153.
  58. González-Muñoz MJ, Pena A, Meseguer I: Role of beer as a possible protective factor in preventing Alzheimer's disease. *Food Chem Toxicol*. 2008, 46 (1): 49-56. 10.1016/j.fct.2007.06.036.
  59. Edwardson JA, Moore PB, Ferrier IN, Lilley JS, Newton GWA, Barker J: Effect of silicon on gastrointestinal absorption of aluminium. *Lancet*. 1993, 342 (8865): 211-212. 10.1016/0140-6736(93)92301.
  60. Gonzalez-Munoz MJ, Meseguer I, Sanchez-Reus MI, Schultz A: Beer consumption reduces cerebral oxidation caused by aluminum toxicity by normalizing gene expression of tumor necrotic factor alpha and several antioxidant enzymes. *Food Chem Toxicol*. 2008, 46 (3): 1111-1118. 10.1016/j.fct.2007.11.006.
  61. Exley C, Korchazhkina O, Job D, Strekopytov S, Polwart A, Crome P: Non-invasive therapy to reduce the body burden of aluminium in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2006, 10 (1): 17-24.
  62. Birchall JD, Chappell JS: Aluminium, water chemistry, and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1989, 1 (8644): 953.
  63. Exley C, Schneider C, Doucet FJ: The reaction of aluminium with silicic acid in acidic solution: an important mechanism in controlling the biological availability of aluminium. *Coord Chem Rev*. 2002, 228 (2): 127-135. 10.1016/S0010-8545(02)00077-2.
  64. Davenward et al. Silicon-rich Mineral Water as a Non-Invasive Test of the 'Aluminum Hypothesis' in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 33 (2013) 423-430.
  65. D'Haese PC, Shaheen FA, Huraid SO, Djukanovic L, Polenakovic MH, Spasovski G, Shikole A, Schurgers ML, Daneels RF, Lamberts LV, Van Landeghem GF, De Broe ME. Increased silicon levels in dialysis patients due to high silicon content in the drinking water, inadequate water treatment procedures, and concentrate contamination: a multicentre study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1995;10:1838-1844.
  66. Hosokawa S, Yoshida O. Silicon transfer during haemodialysis. *International Urology and Nephrology*. 1990;22:373-378.
  67. Jugdaohsingh R, Hui M, Anderson SH, Kinrade SD, Powell JJ. The silicon supplement 'Monomethylsilane-triol' is safe and increases the body pool of silicon in healthy Pre-menopausal women. *Nutr Metab (Lond)*. 2013 Apr 26; 10(1):37.
  68. Van Dyck K, Van Cauwenbergh R, Robberecht H, Deelstra H. Bioavailability of silicon from food and food supplements. *Fresenius J Anal Chem*. 1999;363:541-544.
  69. D. V. Scholey, D. J. Belton, E. J. Burton, a C. C. Perry. Bioavailability of a novel form of silicon supplement. *Sci Rep*. 2018; 8: 17022. Published online 2018 Nov 19.
  70. EVM - Expert Group on Vitamins and Minerals. *Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals*, (2003).

## 31. Φώσφορος

### Εισαγωγή

**Φώσφορος (Phosphorus)** = στοιχειακός Φώσφορος

**Φωσφορικά (Phosphate)** = φωσφορικά. Ο όρος χρησιμοποιείται για τα ανόργανα άλατα του φωσφόρου αλλά και τους οργανικούς εστέρες ή άλλες οργανικές ενώσεις του φωσφορικού οξέος.

Ο στοιχειακός φώσφορος εμφανίζεται για πρώτη φορά στην βιβλιογραφία το 1675 <sup>(1)</sup>. Έξι χρόνια νωρίτερα το 1669 ο αλχημιστής Brand απομόνωσε μια άγνωστη έως τότε χημική ουσία από τα ανθρώπινα ούρα, η οποία παρουσίαζε την περίεργη ιδιότητα να εκπέμπει φως στο σκοτάδι. Λόγω της ιδιότητας αυτής, την ονόμασε φωσφόρο (φως + φέρον). Το 1769 ο Σουηδός χημικός J. Gåhln ανακαλύπτει ότι το κύριο συστατικό των οστών είναι το φωσφορικό ασβέστιο, ενώ τριάντα χρόνια αργότερα ο Γερμανός χημικός Heusing απομόνωσε τον φώσφορο στην εγκεφαλική ουσία <sup>(1)</sup>.

Ο φώσφορος αποτελεί το ενδέκατο αφθονότερο στοιχείο του φλοιού της γης. Ανευρίσκεται σε διάφορες οξειδωτικές καταστάσεις, εκ των οποίων οι σημαντικότερες είναι η +3 και η +5 <sup>(3)</sup>. Λόγω της υψηλής αντιδραστικότητας του δεν ανευρίσκεται ποτέ στη φύση ως ελεύθερο μέταλλο, αλλά αποτελεί δομικό στοιχείο των φωσφορικών ορυκτών (phosphate minerals). Τα φωσφορικά ορυκτά απαντούν σε όλα σχεδόν τα πετρώματα του πλανήτη, σε μικρές ποσότητες. Ο αριθμός τους ξεπερνά τα 200, τα σημαντικότερα εκ των οποίων είναι αυτά της ομάδας του απατίτη (όπως ο φθοροαπατίτης  $(Ca_{10}F_2(PO_4)_6)$ , κλωροαπατίτης  $(Ca_{10}Cl_2(PO_4)_6)$ , υδροξυαπατίτης  $(Ca_{10}(OH)_2(PO_4)_6)$  κ.α.).

Στον άνθρωπο, ο φώσφορος αποτελεί ένα ουσιώδες θρεπτικό συστατικό και η διατήρηση της ομοιοστασίας του αποτελεί κριτικό σημείο για την επιβίωση του, καθώς εμπλέκεται σε πολλές φυσιολογικές διαδικασίες, όπως στην παραγωγή κυτταρικής ενέργειας, στην οξεοβασική ισορροπία, στην μετάδοση του κυτταρικού σήματος, ενώ αποτελεί και βασικό δομικό συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης (ως φωσφολιπίδια) και των οστών και δοντιών (σχηματισμός κρυστάλλων υδροξυαπατίτη) <sup>(2-4)</sup>.

Η συνολική ποσότητα φωσφόρου του οργανισμού αντιστοιχεί στο 1% του ΣΒ (700 gr σε ενήλικα με ΣΒ 70 kg), αποτελώντας το 6ο κατά σειρά συχνότητας (μετά το οξυγόνο, το υδρογόνο, τον άνθρακα, το άζωτο και το ασβέστιο) στοιχείο του οργανισμού. Από αυτά:

- το 85% ανευρίσκεται στα οστά και στα δόντια,
- το 14% ανευρίσκεται στους μαλακούς ιστούς,
- το 1% ανευρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο <sup>(5)</sup>.

## Μεταβολισμός Φωσφόρου

### Απορρόφηση Φωσφόρου

Ο βαθμός της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου της διατροφής είναι αρκετά υψηλός, τείνει όμως να μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας (55%-80% στον ενήλικο, 65%-90% στα βρέφη) <sup>(6,7)</sup>. Η απορρόφηση του φωσφόρου γίνεται υπό μορφή ανόργανων φωσφορικών και λαμβάνει χώρα σε όλο το μήκος του εντέρου, με το μεγαλύτερο μέρος να απορροφάται στο λεπτό έντερο (κυρίως στη νήστιδα και στον ειλεό) <sup>(8)</sup>. Οι οργανικές ενώσεις φωσφόρου της διατροφής υδρολύονται με την δράση των φωσφατασών σε ανόργανα φωσφορικά, τα οποία εν συνεχεία απορροφώνται. Η ποσότητα του φωσφόρου που απορροφάται ημερησίως είναι κατά προσέγγιση 600 - 900 γραμμάρια (θεωρώντας ότι η μέση ημερήσια πρόσληψη φωσφόρου στον Δυτικό κόσμο κυμαίνεται από 800 - 1.500 γραμμάρια και ως μέση ποσοστιαία απορρόφηση το 70%). Ένα μέρος του φωσφόρου που απορροφάται προέρχεται από τον φώσφορο που ανευρίσκεται στις εντερικές εκκρίσεις χωρίς όμως να καταστεί δυνατός ο προσδιορισμός του.

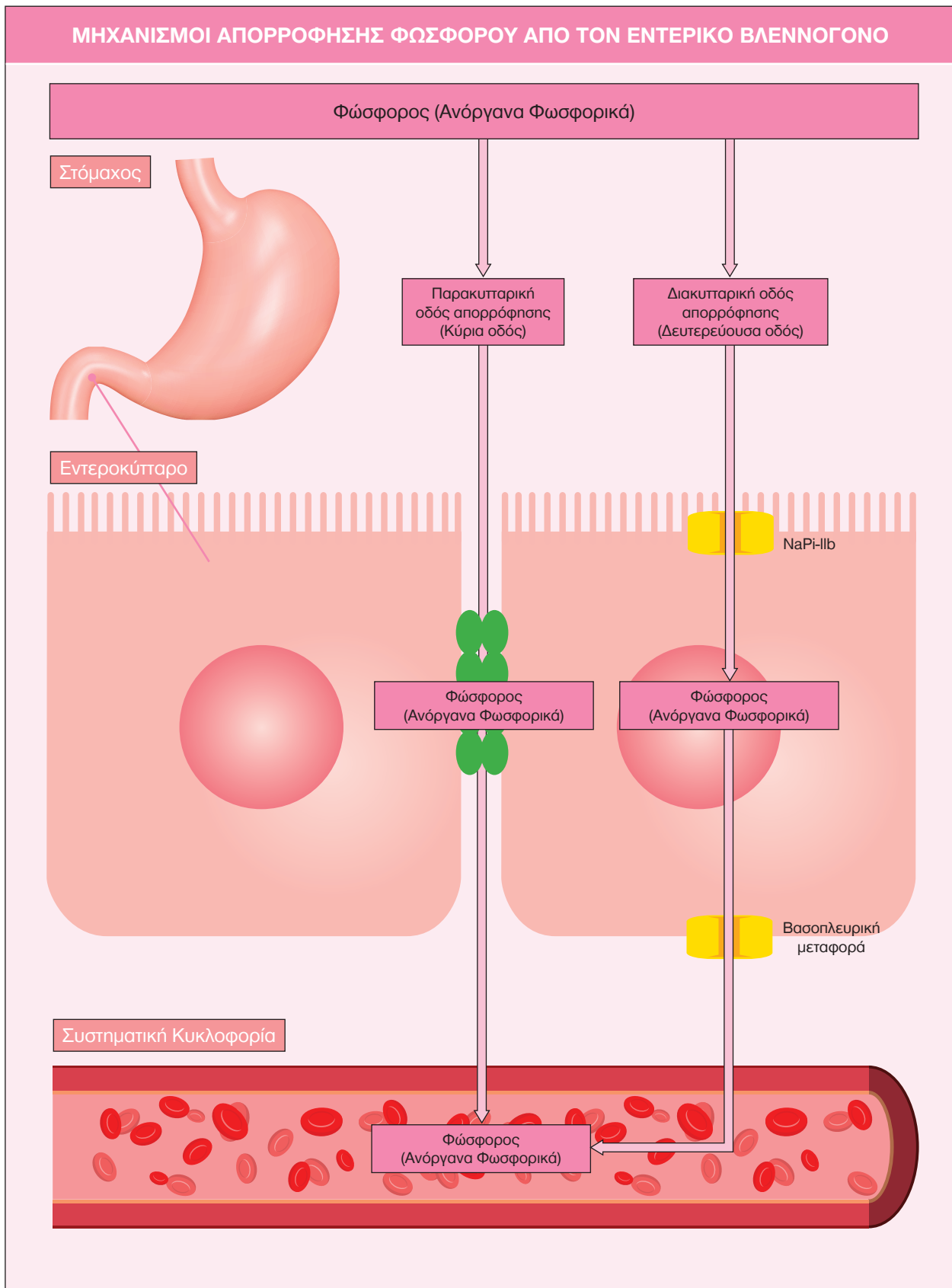
Ο φώσφορος απορροφάται από το επιθήλιο του εντερικού βλεννογόνου μέσω δύο οδών: της διακυτταρικής οδού (δηλ. μέσω του κυττάρου), όπου απορροφάται μέσω ενεργού μεταφοράς και της παρακυτταρικής οδού (δηλ. μεταξύ των κυττάρων) όπου απορροφάται μέσω παθητικής διάχυσης <sup>(8,9)</sup> (**Εικόνα 31.1**).

### Παρακυτταρική Οδός / Παθητική διάχυση

Η παρακυτταρική οδός απορρόφησης του φωσφόρου, αποτελεί την κύρια οδό απορρόφησης φωσφόρου υπό φυσιολογικές συνθήκες διαιτητικής πρόσληψής του, καθώς ευθύνεται για την απορρόφηση του 60%-70% του συνόλου του φωσφόρου της διατροφής. Αποτελεί οδό απορρόφησης η οποία δεν μπορεί να κορεστεί. Αν και παλαιότερα θεωρείτο ως διαδικασία που δεν υπόκειται σε κανένα ρυθμιστικό έλεγχο (εξαρτάται δηλαδή αποκλειστικά από την κλίση του ηλεκτροχημικού δυναμικού), σήμερα πιστεύεται ότι υπόκειται και σε κάποιο ρυθμιστικό έλεγχο από μονοπάτια μεταγωγής κυτταρικού σήματος τα οποία εντούτοις δεν έχουν πλήρως καθοριστεί <sup>(8)</sup>. Πιο συγκεκριμένα θεωρείται ότι οι αποφρακτικές συνδέσεις ρυθμίζονται από σηματοδοτικά μονοπάτια, τα οποία αλληλεπιδρούν με τον κυτταρικό σκελετό, και παρουσιάζουν ειδικότητα προς συγκεκριμένα ιόντα.

### Διακυτταρική Οδός / Ενεργός μεταφορά

Η διακυτταρική απορρόφηση του φωσφόρου στο λεπτό έντερο (και στους νεφρούς) πραγματοποιείται μέσω  $Na^+$ -εξαρτώμενων συμμεταφορέων φωσφόρου, οι οποίοι ανευρίσκονται στην ψηκτροειδή παρυφή της



Εικόνα 31.1: Μηχανισμοί απορρόφησης Φωσφόρου από τον εντερικό βλεννογόνο.

κυτταρικής μεμβράνης. Η μεταφορά του φωσφόρου απαιτεί ενέργεια διότι γίνεται ενάντια στην ηλεκτροχημική διαφορά της κυτταρικής μεμβράνης. Η δραστηριότητα των συμμεταφορέων νατρίου-φωσφόρου βασίζεται στην ύπαρξη ηλεκτροχημικού πρηνούς  $\text{Na}^+$  το οποίο οδηγεί σε νάτριο-εξαρτώμενη μεταφορά φωσφορικών ιόντων. Στην διατήρηση του ηλεκτροχημικού πρηνούς  $\text{Na}^+$  συμβάλλει σημαντικά η ύπαρξη αντλίας ATPάσης  $\text{K}^+ - \text{Na}^+$  στην πλαγιοβασική μεμβράνη του κυττάρου. Σε μοριακό επίπεδο, έχουν ταυτοποιηθεί τρεις διαφορετικοί τύποι συμμεταφορέων νατρίου φωσφόρου (Na-Pi):

1. ο NaPi-I
2. ο NaPi-IIa (SLC34A1), NaPi-IIb (SLC34A2), NaPi-IIc (SLC34A3)
3. ο NaPi-III.

Οι συμμεταφορείς νατρίου φωσφόρου διαφέρουν μεταξύ τους στην αλληλουχία αμινοξέων, στο βαθμό σύνδεσης για τα φωσφορικά ανιόντα, στην ιστική έκφρασή τους καθώς και στους ρυθμιστικούς μηχανισμούς ελέγχου της δραστηριότητάς τους (Πίνακας 31.1).

Ο NaPi-IIb αποτελεί τον κύριο συμμεταφορέα που εκφράζεται στα εντεροκύτταρα και η ενεργότητα του εξαρτάται από την διατροφική πρόσληψη φωσφόρου και από την  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (Εικόνα 31.1).

#### Παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση του Φωσφόρου

Η απορρόφηση του φωσφόρου από το έντερο εξαρτάται από ένα μεγάλο αριθμό παραγόντων, εκ των οποίων ορισμένοι δρουν τοπικά και ορισμένοι συστημικά.

#### Ποσότητα του Φωσφόρου της Διατροφής

Επί αυξημένης διατροφικής πρόσληψης ο φώσφορος απορροφάται διακυτταρικά, ενώ επί μείωσης της διατρο-

φικής πρόσληψης απορροφάται με ενεργό μεταφορά.

#### Είδος (οργανικό ή ανόργανο) του Φωσφόρου της Διατροφής

Η απορρόφηση του φωσφόρου γίνεται υπό μορφή ανόργανων φωσφορικών και ως εκ τούτου οι οργανικές ενώσεις φωσφόρου της διατροφής πρέπει πρώτα να υδρολυθούν με την δράση των φωσφατασών σε ανόργανα φωσφορικά και εν συνεχεία να απορροφηθούν<sup>(8)</sup>.

#### Είδος της τροφής

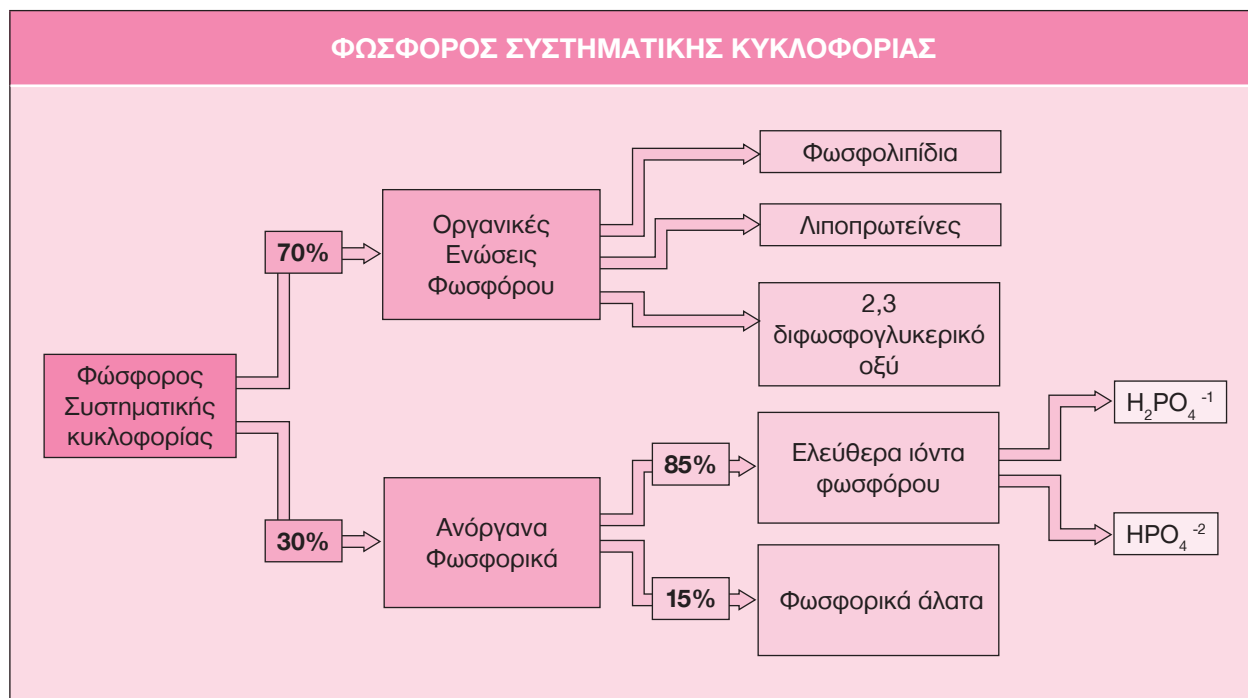
Η πλειονότητα του φωσφόρου της διατροφής είναι σε μορφή ευκόλως υδρολυόμενων οργανικών φωσφορικών εστέρων. Ο φώσφορος όμως, των φυτικής προέλευσεως τροφών, είναι αποθηκευμένος στο φυτικό οξύ, το οποίο δεν μπορεί υποστεί πέψη, καθώς ο άνθρωπος δεν παράγει φυτάση. Τα βακτήρια της εντερικής χλωρίδας παράγουν φυτάση και ως εκ τούτου δύναται να πέψουν το φυτικό οξύ απελευθερώνοντας φώσφορο<sup>(3)</sup>. Οι ζυμομύκητες διαθέτουν φυτάσες, και ως εκ τούτου τα δημητριακά ολικής αλέσεως με τα οποία παρασκευάζονται ζυμωμένα ψωμιά έχουν περισσότερο φώσφορο υψηλότερης βιοδιαθεσιμότητας, εν συγκρίσει με τα δημητριακά ολικής αλέσεως με τα οποία παρασκευάζονται τα δημητριακά πρωινού<sup>(22)</sup>.

#### Μικροθρεπτικά συστατικά τα οποία δρουν ως επιβραδυντές της απορρόφησης

Η απορρόφηση του φωσφόρου μειώνεται επί αυξημένης συγκέντρωσης αλάτων ασβεστίου, υδροξειδίου του μαγνησίου, υδροξειδίου του αλουμινίου, νατρίου και καλίου στον εντερικό αυλό. Το πιο γνωστό μικροθρεπτικό συστατικό που ασκεί ανασταλτική δράση επί της εντερικής απορρόφησης φωσφόρου είναι το ασβέστιο. Όταν το γινόμενο των συγκεντρώσεων ασβεστίου και φωσφορικών υπερβεί μια ορισμένη τιμή (γινόμενο

ΙΣΤΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΣΥΜΜΕΤΑΦΟΡΕΩΝ ΝΑΤΡΙΟΥ-ΦΩΣΦΟΡΟΥ		
Συμμεταφορέας νατρίου-φωσφόρου	Ιστική Έκφραση	
NaPi-I	Νεφρός (εγγύς σωληναριακά κύτταρα και σε μικρότερο βαθμό στα άπω σωληνάκια), εγκέφαλος και ήπαρ <sup>(10,11)</sup> .	
NaPi-II	NaPi-II a (SLC34A1)	Νεφρός (εγγύς σωληναριακά κύτταρα), εγκέφαλος, οστεοκλάστες και χονδροκύτταρα <sup>(12-14)</sup> .
	NaPi-IIb (SLC34A2)	Έντερο, πνεύμονες, όρχεις, ήπαρ, μαζικός αδένας και σιελογόνοι αδένες <sup>(15-18)</sup> .
	NaPi-IIc (SLC34A3)	Νεφρός (εγγύς σωληναριακά κύτταρα) <sup>(19-21)</sup> .
NaPi-III	Λεπτό έντερο, καρδιά, νεφροί, παραθυρεοειδείς αδένες, κόλον, οστά και αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα.	

Πίνακας 31.1: Ιστική έκφραση συμμεταφορέων Νατρίου-Φωσφόρου.



Εικόνα 31.2: Φώσφορος συστηματικής κυκλοφορίας.

διαλυτότητας), σχηματίζεται φωσφορικό ασβέστιο, το οποίο εν συνεχεία κατακρημνίζεται καθώς αποτελεί δυσδιάλυτη ουσία και ως εκ τούτου δεν απορροφάται. Υπολογίζεται ότι η από του στόματος λήψη 1.000 mg ασβεστίου προκαλεί μείωση της απορρόφησης του φωσφόρου κατά 58% σε υγιείς ενήλικες <sup>(23)</sup>. Αυτό δεν επηρεάζει την ομοιοστασία του φωσφόρου στον γενικό πληθυσμό, λόγω της ύπαρξης υψηλών ποσοτήτων φωσφόρου σε πληθώρα τροφών, βρίσκει όμως εφαρμογή στην θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας σε πάσχοντες από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Σε πάσχοντες από νεφρική ανεπάρκεια η χορήγηση αλάτων ασβεστίου (οξικό ασβέστιο και ανθρακικό ασβέστιο) προκαλεί δέσμευση του φωσφόρου, σχηματισμό δυσδιάλυτου συμπλέγματος και αναστολή της απορρόφησης του φωσφόρου. Η δυσδιαλυτότητα του συμπλέγματος αυξάνει σε όξινο pH του στομάχου. Το οξικό ασβέστιο είναι πιο αποτελεσματικός φωσφοροδεσμευτής καθώς δεσμεύει 6,8 mg φωσφόρου/mEq έναντι 2,5 για το ανθρακικό ασβέστιο και δημιουργεί πιο δυσδιάλυτο σύμπλεγμα <sup>(24,25)</sup>.

### 1,25 (OH)<sub>2</sub> D

Η ενεργός μορφή της βιταμίνης D αυξάνει την απορρόφηση του φωσφόρου από τα εντεροκύτταρα (αύξηση της ενεργού/διακυτταρικής πρόσληψης) <sup>(2-4)</sup>.

### PTH

Η παραθορμόνη μειώνει την εντερική απορρόφηση του φωσφόρου (και αυξάνει την νεφρική του απέκκριση) <sup>(2-4)</sup>.

### Φωσφατονίνες

Ο όρος φωσφατονίνες εισήχθη, για να περιγράψει μια κατηγορία πεπτιδίων που είναι υπεύθυνα για την μείωση των επιπέδων φωσφόρου του οργανισμού. Οι φωσφατονίνες αναστέλλουν έμμεσα την εντερική απορρόφηση του φωσφόρου, καθώς μέσω αναστολής της νεφρικής 1-α-υδροξυλάσης, αναστέλλεται ο σχηματισμός της 1,25-(OH)<sub>2</sub> - Βιταμίνης D <sup>(26-29)</sup>. Επιπροσθέτως οι φωσφατονίνες αναστέλλουν την νεφρική επαναρρόφηση του φωσφόρου, με αποτέλεσμα συνολικά αρνητικό ισοζύγιο στην ομοιοστασία του φωσφόρου. Στην κατηγορία των φωσφατονινών υπάγονται:

- ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας 23 (fibroblast growth factor 23/ FGF-23),
- η φωσφογλυκοπρωτεΐνη εξωκυττάριας ουσίας (matrix extracellular phosphoglycoprotein/MEPE),
- η σχετιζόμενη με φριζάρισμα πρωτεΐνη 4 (frizzled-related protein-4/FRP-4),
- ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας 7 (fibroblast growth factor 7/ FGF-7).

### Συστηματική κυκλοφορία Φωσφόρου

Ο φώσφορος στο αίμα ανευρίσκεται τόσο με τη μορφή οργανικού (70%), όσο και μη οργανικού φωσφόρου (30%). Ο οργανικός φωσφόρος του αίματος ανευρίσκεται υπό μορφή οργανικών ενώσεων, συμπεριλαμβανο-

μένων των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών των κυττάρων του αίματος και των λιποπρωτεϊνών. Στα ερυθρά αιμοσφαίρια, το 80% του οργανικού φωσφόρου βρίσκεται με τη μορφή του 2,3-DPG (2,3 διφωσφογλυκερικό οξύ) το οποίο ρυθμίζει την συγγένεια του  $O_2$  με την οξυαιμοσφαιρίνη και ως εκ τούτου την πρόσληψή του από τους ιστούς.

Από το υπόλοιπο 30%, το μεγαλύτερο μέρος αυτού ( $\approx 85\%$ ) είναι ελεύθερα ιόντα φωσφόρου ( $H_2PO_4^{-1}$  και  $HPO_4^{-2}$ ) ενώ ένα μικρό ποσοστό ( $\approx 15\%$ ) συμπλέκεται με νάτριο, ασβέστιο και μαγνήσιο σχηματίζοντας φωσφορικά άλατα (Εικόνα 31.2).

Τα ελεύθερα φωσφορικά ιόντα  $H_2PO_4^{-1}$  και  $HPO_4^{-2}$  αποτελούν την μορφή του φωσφόρου που διπθείται από το νεφρικό πείραμα και στην κλινική πράξη αντανακλούν τα επίπεδα φωσφόρου ορού. Ως εκ τούτου η συγκέντρωση του ανόργανου φωσφόρου του ορού αντικατοπτρίζει μόνο ένα μικρό κλάσμα της συνολικής συγκέντρωσης φωσφόρου του οργανισμού και δεν αποτελεί βιοδείκτη του συνολικού status του φωσφόρου (35). Το κλάσμα του ολικού φωσφόρου που είναι διπθήσιμο μειώνεται επί υπερασβεστιαϊμίας, λόγω σχηματισμού συμπλόκων ασβεστίου - φωσφόρου (5,43-45).

Οι φυσιολογικές τιμές φωσφόρου του ορού ( $H_2PO_4^{-1}$  και  $HPO_4^{-2}$ ) κυμαίνονται μεταξύ 3 και 4,5 mg/dl (0,8 - 1,5 mmol/L). Τα επίπεδα του φωσφόρου του ορού ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, την διαιτητική πρόσληψη, την οξεοβασική ισορροπία καθώς και από τα επίπεδα διαφόρων ορμονών (PTH,  $1,25(OH)_2D$ , FGF-23) (31,32). Υψηλότερες τιμές παρατηρούνται κατά την νεογνική και παιδική ηλικία, οι οποίες βαίνουν προοδευτικά μειούμενες (Πίνακας 31.2).

Η συγκέντρωση του φωσφόρου του ορού παρουσιάζει κερκάρδιο ρυθμό που χαρακτηρίζεται από μια ταχεία μείωση νωρίς το πρωί σε ένα ναδίρ λίγο πριν από το μεσημέρι, μια επακόλουθη αύξηση στη συνέχεια και πλάτωμα αργά το απόγευμα, φτάνοντας στην υψηλότερη

συγκέντρωση λίγο μετά τα μεσάνυχτα. Επαρκή επίπεδα φωσφόρου ορού είναι απαραίτητα για την διατήρηση του γινομένου  $Ca \times PO_4$  (γινόμενο διαλυτότητας), κριτικής σημασίας για την διατήρηση της επιμετάλλωσης.

Η διατήρηση του φωσφόρου του ορού εντός φυσιολογικών ορίων γίνεται με ρύθμιση της εντερικής απορρόφησης, της νεφρικής απέκκρισης, της οστικής σύνθεσης και της ανταλλαγής του φωσφόρου μεταξύ εξωκυττάριου και ενδοκυττάριου χώρου.

## Ιστική κατανομή Φωσφόρου

Ο φώσφορος αποτελεί το πιο άφθονο ανιόν και το έκτο κατά σειρά συχνότητας (μετά το οξυγόνο, το υδρογόνο, τον άνθρακα, το άζωτο και το ασβέστιο) στοιχείο του ανθρώπινου οργανισμού, αντιστοιχώντας περίπου στο 1% του συνολικού σωματικού βάρους (700 g σε ενήλικα με ΣΒ 70 kg) (9,34). Από αυτά (7):

- **85% ανευρίσκεται στα οστά και τα δόντια**, ως κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη και σε μικρότερο ποσοστό ως άμορφα άλατα φωσφορικού ασβεστίου (7).
- **14% ανευρίσκεται στους μύς, τα μαλακά μόρια, τους νεφρούς, το ήπαρ και το κεντρικό νευρικό σύστημα**, ως φωσφορικοί εστέρες και σε μικρότερο ποσοστό ως φλαβοπρωτεΐνες και ελεύθερα φωσφορικά ιόντα (7). Ενδοκυτταρίως ο φώσφορος ανευρίσκεται με μορφή οργανικών ενώσεων όπως το ATP και ως ελεύθερα φωσφορικά ανιόντα ( $PO_4^{-3}$ ) (37). Τα κύτταρα διατηρούν πολύ περιορισμένα αποθέματα ανόργανου φωσφόρου και ουσιαστικά βασίζονται στην εξωκυττάρια παροχή για την κάλυψη των αναγκών τους (2). Η ρύθμιση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του φωσφόρου είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την κυτταρική μεταβολική δραστηριότητα. Η αναστολή της πρόσληψης φωσφόρου οδηγεί σε μείωση της κυτταρικής μεταβολικής δραστηριότητας, ενώ η αύξηση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης φωσφόρου διεγείρει την μιτοχονδριακή αναπνοή (42,43,46-48).

ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΦΩΣΦΟΡΟΥ ΟΡΟΥ		
Ηλικία	Φωσφόρος (mg/dl)*	Φωσφόρος (mmol/l)*
0 - 12 μηνών	4,8 - 7,4	1,55 - 2,39
1 - 5 ετών	4,5 - 6,5	1,45 - 2,10
6 - 12 ετών	3,6 - 5,8	1,16 - 1,32
13 - 20 ετών	2,3 - 4,5	0,74 - 1,45

\*Για την μετατροπή των mg/dl σε mmol/l πολλαπλασιάζουμε με το 0,3229.

Πίνακας 31.2: Διακύμανση του Φωσφόρου του ορού από την γέννηση έως την ενηλικίωση.

- **1% ανευρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο**, ως μη οργανικά ανιόντα και οργανικά φωσφορικά άλατα τα οποία σχηματίζουν σύμπλοκα με υδατάνθρακες, λιπίδια και πρωτεΐνες. Περίπου το ένα δέκατο της συγκέντρωσης φωσφόρου του εξωκυτταρίου υγρού είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες, ένα τρίτο είναι συμπλοκοποιημένο σε νάτριο, ασβέστιο και μαγνήσιο και το υπόλοιπο είναι ανόργανος φώσφορος <sup>(7,9)</sup>.

## Απέκκριση Φωσφόρου

Η αποβολή του φωσφόρου από τον οργανισμό γίνεται μέσω των νεφρών, του γαστρεντερικού και της εφίδρωσης.

### Νεφρική οδός απέκκρισης του Φωσφόρου

Η νεφρική οδός αποτελεί την κύρια οδό αποβολής του φωσφόρου από τον οργανισμό, καθιστώντας τους νεφρούς ως το κύριο όργανο της ομοιοστασίας του φωσφόρου. Στο νεφρικό σπείραμα διηθούνται καθημερινά περίπου 7.000 mg φωσφορικών ιόντων, τα οποία βρίσκονται στον ορό σε ελεύθερη μορφή, εκ των οποίων περίπου το 80%-90% επαναποροφώνται, κυρίως στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και σε μικρότερο ποσοστό στο ευθύ τμήμα του εγγύς σωληναρίου και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Πιο συγκεκριμένα τα νεφρικά σωληνάρια παρουσιάζουν μια μέγιστη ικανότητα επαναρρόφησης φωσφόρου (TmP = 0,1 mM/min) η οποία εκφράζεται ως ο λόγος της μέγιστης σωληναριακής επαναρρόφησης προς το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (TmP/GFR), πέραν της οποίας ο φωσφόρος αποβάλλεται με τα ούρα. Αν το διηθούμενο φορτίο φωσφόρου είναι μικρότερο του TmP/GFR, ο φώσφορος επαναροφάται από το σπειραματικό διήθημα, ενώ όταν το διηθούμενο φορτίο φωσφόρου είναι μεγαλύτερο του TmP/GFR η περίσσεια φωσφόρου αποβάλλεται. Η επαναρρόφηση του φωσφόρου από τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου γίνεται μέσω του NaPi-IIa συµµεταφορέα. Η λειτουργία του NaPi-IIa

δεν μπορεί να αντισταθμιστεί από την λειτουργία των άλλων συµµεταφορέων που εκφράζονται στα νεφρικά κύτταρα (NaPi-I, NaPi-IIc, NaPi-III) καθιστώντας τον ίδιο κεφαλαιώδους σηµασίας για την διατήρηση της οµοιοστασίας του φωσφόρου από τους νεφρούς. Χαρακτηριστικά η έκφραση του συµµεταφορέα NaPi-IIa µπορεί να µειωθεί εντός λίγων λεπτών, ως αποτέλεσµα της δράσης της παραθορµόνης, ενώ µεταβολές της διατροφικής πρόσληψης του φωσφόρου επηρεάζουν επίσης την έκφρασή του εντός λίγων ωρών <sup>(49-51)</sup>.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η ποσότητα φωσφόρου που εκκρίνεται στα ούρα είναι περίπου 1,5 gr/24 ώρες <sup>(42)</sup>. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την επαναρρόφηση του φωσφόρου στο εγγύς εσπειραµένο σωληνάριο αναγράφονται στον **Πίνακα 31.3**.

### Γαστρεντερική οδός απέκκρισης του Φωσφόρου

Η ηµερήσια αποβολή φωσφόρου στα κόπρανα κυµαίνεται µεταξύ 300 έως 600 mg <sup>(38-40)</sup>. Ο ολικός φώσφορος των κοπράνων, αντιπροσωπεύει το άθροισµα του µη απορροφούµενου φωσφόρου διατροφικής προελεύσεως, και του ενδογενούς φωσφόρου που απεκκρίνεται µέσω των πεπτικών εκκρίσεων στον γαστρεντερικό αυλό. Η ποσότητα του φωσφόρου που απεκκρίνεται µέσω των ενδογενών εκκρίσεων στον γαστρεντερικό αυλό κυµαίνεται µεταξύ 0,9 και 4 mg/kg σωματικού βάρους, ηµερησίως <sup>(36)</sup>.

### Απέκκριση Φωσφόρου µέσω της εφίδρωσης

Η εφίδρωση δεν αποτελεί σηµαντική οδό αποβολής του φωσφόρου. Πολύ µικρές ποσότητες φωσφόρου στον ιδρώτα (0,45 - 0,81 mg/ώρα) έχουν περιγραφεί µετά από κατανάλωση γεύµατος πλούσιου σε φώσφορο <sup>(41)</sup>.

## Οµοιοστασία του Φωσφόρου

Η διατήρηση της οµοιοστασίας του φωσφόρου είναι κεφαλαιώδους σηµασίας στον άνθρωπο, λόγω της συµµε-

### ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΤΟΥ ΦΩΣΦΟΡΟΥ ΣΤΟ ΕΓΓΥΣ ΕΣΠΕΙΡΑΜΕΝΟ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ

Αύξηση επαναρρόφησης φωσφόρου	Μείωση επαναρρόφησης φωσφόρου
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Έλλειμμα φωσφόρου</li> <li>• Μείωση PTH</li> <li>• Υποογκαιμία</li> <li>• Υπασβεσταιμία</li> <li>• 1,25 (OH)<sub>2</sub>D</li> <li>• Αύξητική ορµόνη</li> <li>• Μείωση PCO<sub>2</sub></li> <li>• Σεροτονίνη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αύξηση πρόσληψης φωσφόρου</li> <li>• Αύξηση PTH</li> <li>• Υπερογκαιμία</li> <li>• Υπερασβεσταιμία</li> <li>• Αναστολείς καρβονικής ανυδράσης</li> <li>• Ντοπαμίνη</li> <li>• Αύξηση PCO<sub>2</sub></li> <li>• Φωσφατονίνες</li> </ul>

Πίνακας 31.3: Παράγοντες που επηρεάζουν την επαναρρόφηση του Φωσφόρου στο εγγύς εσπειραµένο σωληνάριο.

τοχής του φωσφόρου στη ρύθμιση πολλαπλών βιολογικών λειτουργιών.

Ο φώσφορος που απορροφάται από το έντερο εισέρχεται στην ανταλλάξιμη δεξαμενή φωσφόρου που αποτελείται από:

- τον ενδοκυττάριο φώσφορο (70%),
- τον φώσφορο που προκύπτει από την οστική αναδιμόρφωση (29%) και
- τον φώσφορο του ορού (<1%).

Η έξοδος του φωσφόρου από την ανταλλάξιμη δεξαμενή συμβαίνει μέσω σκελετικής εναπόθεσης, νεφρικής και εντερικής απέκκρισης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η ποσότητα του φωσφόρου που εισέρχεται στην δεξαμενή φωσφόρου λόγω οστικής αποδόμησης, είναι η ίδια με αυτή που χρησιμοποιείται για οστική σύνθεση<sup>(30)</sup> και αυτή που εισέρχεται στην δεξαμενή φωσφόρου από το έντερο ισούται αυτής που αποβάλλεται από τους νεφρούς και αυτής που απεκκρίνεται στο έντερο. Ως εκ τούτου το λεπτό έντερο και (κυρίως) οι νεφροί αποτελούν τα δυο κυριότερα όργανα που συμμετέχουν στην ομοιοστασία του φωσφόρου ρυθμίζοντας την εντερική απορρόφηση και την νεφρική επαναρρόφηση αντίστοιχα<sup>(31)</sup> **(Εικόνα 31.3)**.

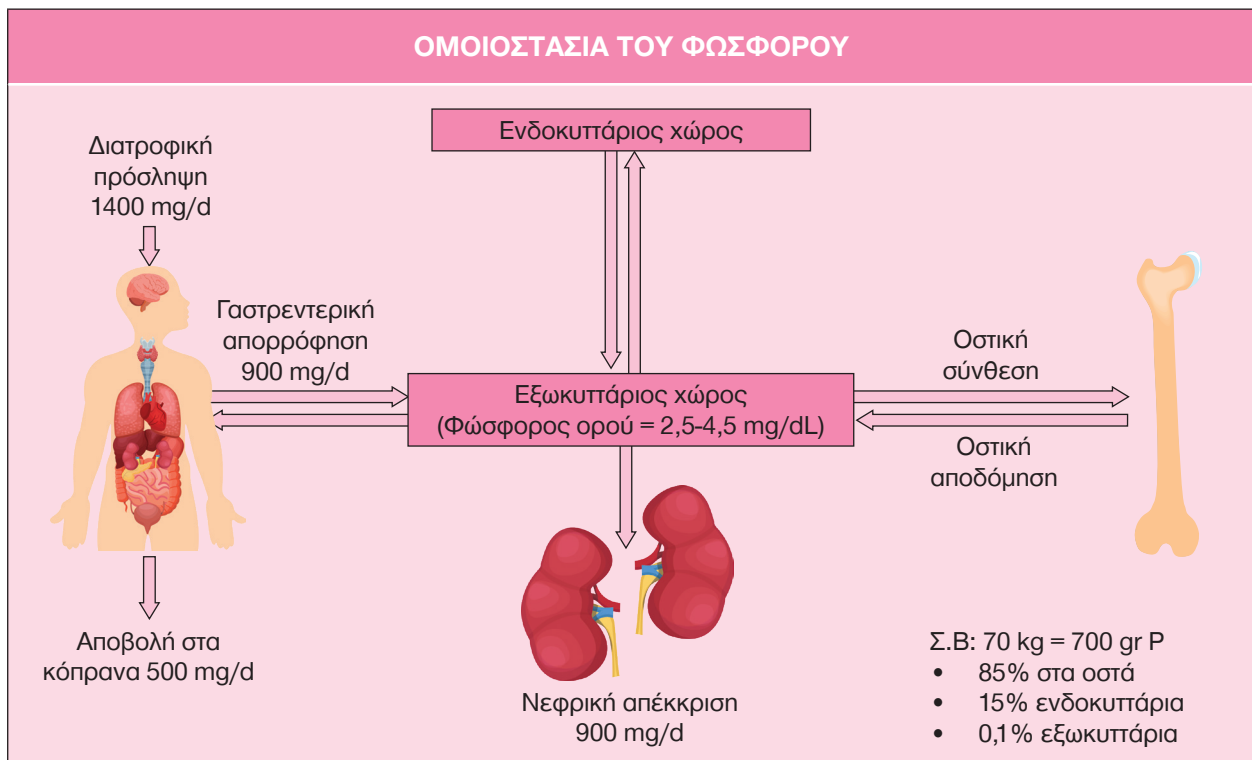
Η ομοιοστασία του φωσφόρου στον ανθρώπινο οργανισμό ρυθμίζεται αυστηρά από τον άξονα οστών-νεφρός-παραθυρεοειδής αδένας.

Οι βασικές ορμόνες που συμβάλλουν στη ρύθμιση της ομοιοστασίας του φωσφόρου είναι:

1. η PTH,
2. ο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D (1,25 (OH)<sub>2</sub>D)
3. ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας 23 (FGF-23) **(Εικόνα 31.4)**<sup>(31,32)</sup>.

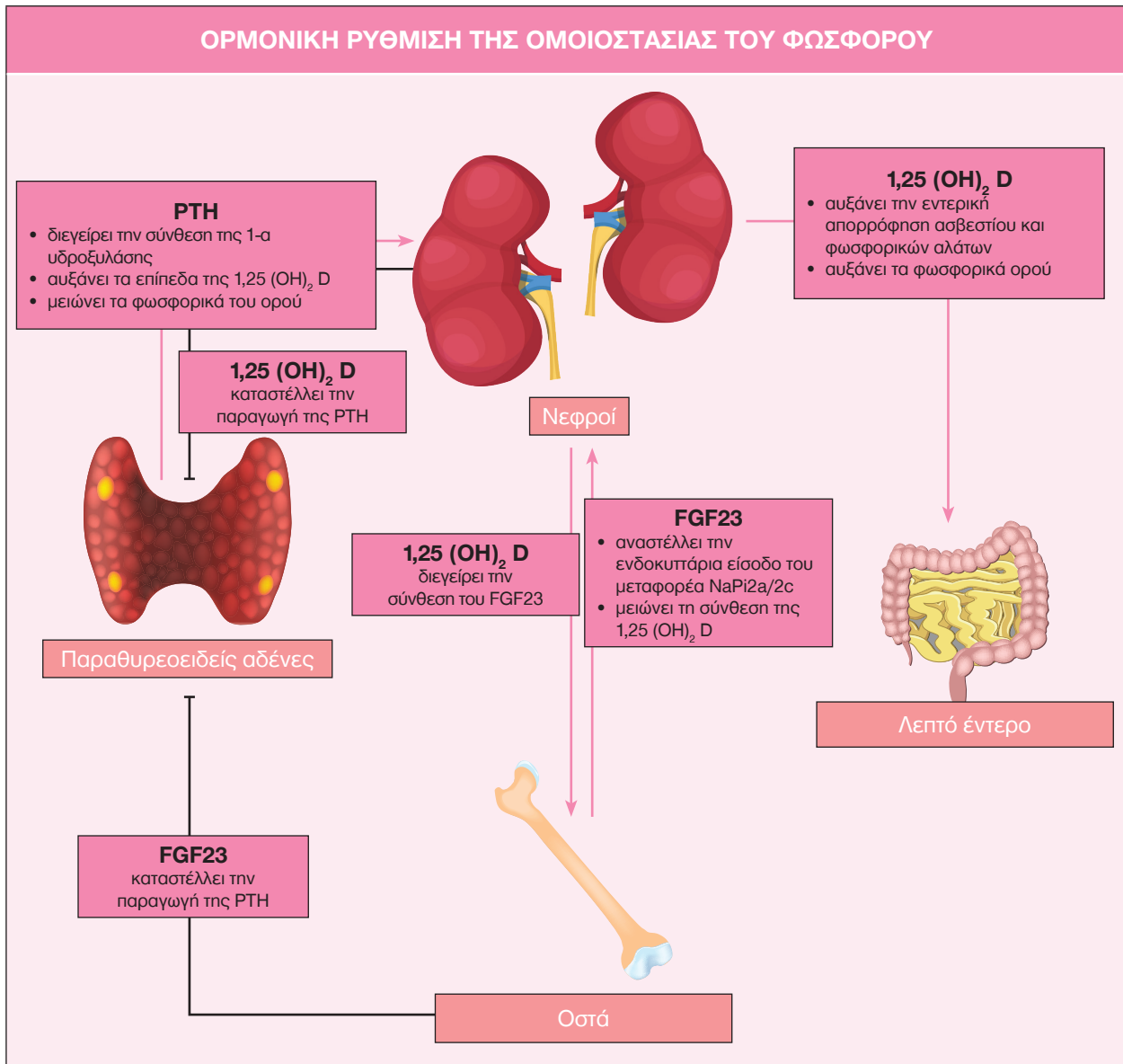
Επί αύξησης της συγκέντρωσης φωσφόρου του ορού ως αποτέλεσμα υψηλής διατροφικής πρόσληψης, προκαλείται μείωση της συγκέντρωσης των ιόντων ασβεστίου του ορού (Ca<sup>+2</sup>), αύξηση της έκκρισης της PTH από τους παραθυρεοειδείς αδένες και ως εκ τούτου αύξηση της νεφρικής απέκκρισης φωσφόρου (μέσω μείωσης της επαναρρόφησης του). Επιπροσθέτως η αύξηση του φωσφόρου του ορού μειώνει την σύνθεση της 1,25 (OH)<sub>2</sub>D και ως εκ τούτου μειώνει την εντερική απορρόφηση του φωσφόρου<sup>(31,32)</sup>. Τέλος, αυξάνεται η παραγωγή του FGF-23 από τα οστεοκύτταρα, με αποτέλεσμα αύξηση της νεφρικής απέκκρισης φωσφόρου (μέσω μείωσης της επαναρρόφησης του) και περαιτέρω μείωση της σύνθεσης της 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sup>(33)</sup> **(Εικόνα 31.5)**.

Αντιθέτως η μείωση της συγκέντρωσης του φωσφόρου στον ορό ως αποτέλεσμα χαμηλής διατροφικής πρόσληψης οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης των ιόντων ασβεστίου του ορού (Ca<sup>+2</sup>), μείωση της έκκρισης



Εικόνα 31.3: Ομοιοστασία του Φωσφόρου.





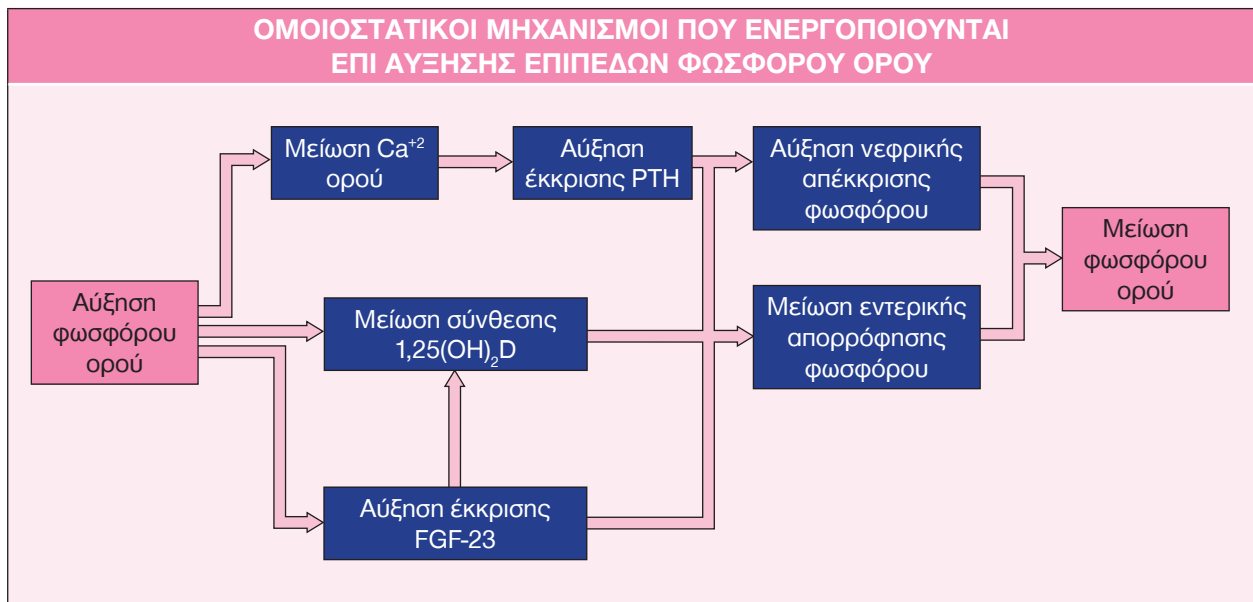
Εικόνα 31.4: Οι βασικές ορμόνες και η δράση τους επί της ομοιοστασίας του Φωσφόρου.

της PTH από τους παραθυροειδείς αδένες και ως εκ τούτου μείωση της νεφρικής απέκκρισης φωσφόρου (μέσω αύξησης της επαναρρόφησης του). Επιπροσθέτως η μείωση του φωσφόρου του ορού αυξάνει την σύνθεση της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  και ως εκ τούτου αυξάνει την εντερική απορρόφηση του φωσφόρου<sup>(31,32)</sup>. Τέλος, μειώνεται και η έκκριση του FGF-23 από τα οστεοκύτταρα<sup>(33)</sup>, αποκαθιστώντας εν τέλει τα φυσιολογικά επίπεδα φωσφόρου του ορού (Εικόνα 31.6).

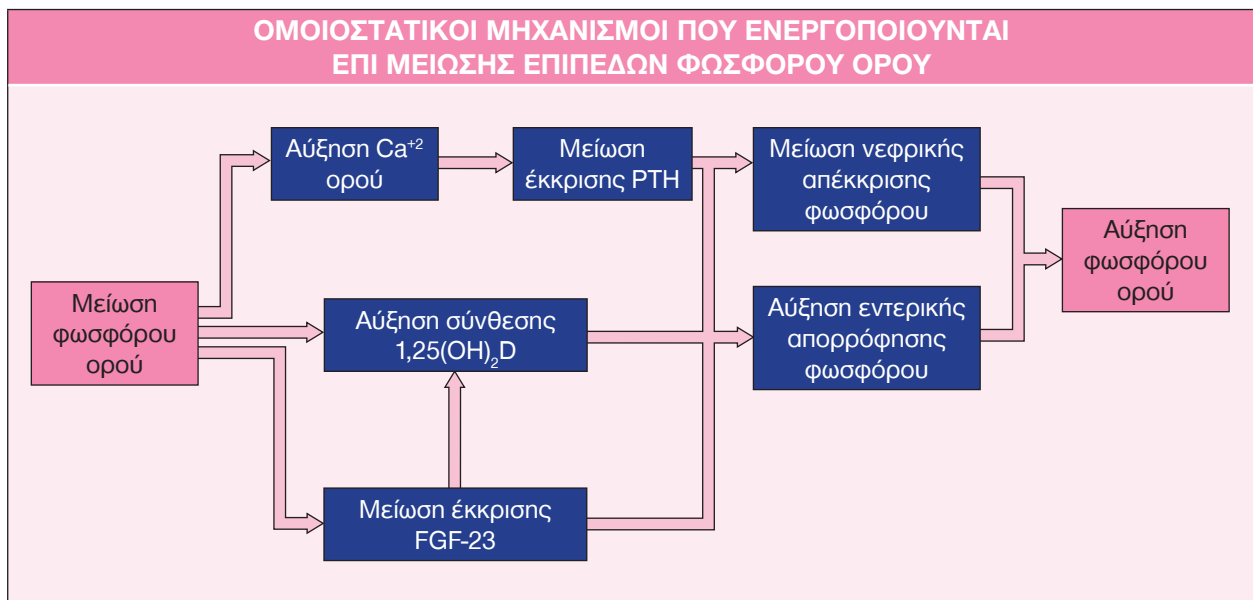
## Βιολογικός ρόλος Φωσφόρου

Ο φώσφορος αποτελεί μέταλλο κεφαλαιώδους σημασίας για την φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Ουσιαστικά αποτελεί συνώνυμο της ζωής, καθώς<sup>(1)</sup>:

1. αποτελεί απαραίτητο συστατικό για την παραγωγή κυτταρικής ενέργειας (δομικό συστατικό του ATP και της φωσφορικής κρεατίνης),
2. αποτελεί δομικό συστατικό του DNA & RNA,
3. αποτελεί δομικό συστατικό των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης,
4. απαιτείται για την ενεργοποίηση (μέσω φωσφορλίωσης) ενός μεγάλου αριθμού ενζύμων, ορμονών και μορίων κυτταρικής σηματοδότησης. Μέσω αυτών λαμβάνει μέρος σε πολλαπλούς βιολογικούς μηχανισμούς όπως είναι η πήξη, ο μεταβολισμός, η θερμορύθμιση, η ανοσιακή απόκριση κ.α.,



Εικόνα 31.5: Ομοιοστατικοί μηχανισμοί που ενεργοποιούνται επί αύξησης επιπέδων Φωσφόρου ορού.



Εικόνα 31.6: Ομοιοστατικοί μηχανισμοί που ενεργοποιούνται επί μείωσης επιπέδων Φωσφόρου ορού.

5. απαιτείται για την διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας,
6. αποτελεί δομικό συστατικό της 2,3-DPG (2,3 διφωσφογλυκερικού οξέος) το οποίο ρυθμίζει την συγγένεια του οξυγόνου με την αιμοσφαιρίνη και ως εκ τούτου την πρόσληψή του από τους ιστούς,
7. αποτελεί βασικό δομικό συστατικό των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη των οστών και των δοντιών
8. και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην μυϊκή λειτουργία καθώς και στην μεταβίβαση της νευρικής ώσης.

## Φώσφορος και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Φωσφόρου

Στις Η.Π.Α και τον Καναδά η Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) έχει καθορίσει συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) για το φώσφορο (**Πίνακας 31.4**). Για τον καθορισμό του RDA, το FNB χρησιμοποίησε ως δείκτες τον φώσφορο ορού και το ισοζύγιο του φωσφόρου <sup>(2)</sup>, παρά το γεγονός ότι η χρήση των δεικτών αυτών έχει σημαντικούς περιορισμούς.

## ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΦΩΣΦΟΡΟΥ

Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	>19 έτη
Άνδρες	100 mg*	275 mg*	460 mg	500 mg	1.250 mg	1.250 mg	700 mg
Γυναίκες	100 mg*	275 mg*	460 mg	500 mg	1.250 mg	1.250 mg	700 mg
Κύηση						1.250 mg	700 mg
Γαλουχία						1.250 mg	700 mg

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI)) - έχει καθοριστεί βάσει της μέσης πρόσληψης από υγιή θηλάζοντα βρέφη

Πηγή: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Phosphorus. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington D.C.: National Academy Press; 1997:146-189.

Πίνακας 31.4: Συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη Φωσφόρου σύμφωνα με το FNB.

Εν αντιθέσει με το FNB και τον καθορισμό RDA, η EFSA <sup>(3)</sup> έχει καθορίσει επίπεδα επαρκούς πρόσληψης (Adequate Intake - AI) για τον φώσφορο (Πίνακας 31.5). Ο καθορισμός των επιπέδων επαρκούς πρόσληψης έγινε λόγω έλλειψης αξιόπιστων δεικτών καθορισμού του status φωσφόρου στον οργανισμό και ως εκ τούτου αδυναμίας καθορισμού πληθυσμιακής πρόσληψης αναφοράς (τιμή αναφοράς πληθυσμιακής πρόσληψης / Population Reference Intake/P.R.I.). Για τον καθορισμό των επιπέδων επαρκούς πρόσληψης η EFSA χρησιμοποίησε:

- δεδομένα από την αναλογία ασβεστίου/φωσφόρου των οστών υγιών ανδρών και γυναικών τα οποία εν συνεχεία προσαρμόσε για τον καθορισμό της εξωσκελετικής συγκέντρωση του φωσφόρου και
- δεδομένα για τον καθορισμό της μοριακής αναλογίας ασβεστίου/φωσφόρου στο σύνολο του οργανισμού, σύμφωνα με τα οποία η αναλογία αυτή που προέκυψε κυμαίνεται μεταξύ 1,4:1 έως 1,9:1.

Λαμβάνοντας ως επιθυμητό, το κατώτερο όριο της αναλογίας (1,4:1), το οποίο αντιστοιχεί σε υψηλότερη διατροφική πρόσληψη φωσφόρου, καθόρισε εν συνεχεία, τα επίπεδα επαρκούς πρόσληψης για το σύνολο των ηλικιακών ομάδων. Αξίζει πάντως να παρατηρηθεί ότι οι συστάσεις αυτές είναι σημαντικά μικρότερες των αντίστοιχων του FNB.

### Διατροφικές πηγές Φωσφόρου

Ο φώσφορος ανευρίσκεται στην πλειονότητα των τροφίμων (γαλακτοκομικά προϊόντα, κόκκινο κρέας, πουλερικά, ψάρια, αυγά, ξηροί καρποί, όσπρια, λαχανικά και δημητριακά), καθώς αποτελεί βασικό στοιχείο για την διατήρηση της ζωής <sup>(52,53)</sup>. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, τα γαλακτοκομικά προϊόντα συμβάλλουν στο 20% περίπου της συνολικής πρόσληψης φωσφόρου, τα προϊόντα αρτοποιίας στο 10%,

και τα λαχανικά και τα πουλερικά στο 5% έκαστο.

Η βιοδιαθεσιμότητα του φωσφόρου διαφέρει στα διάφορα τρόφιμα και είναι υψηλότερη σε τρόφιμα ζωικής προελεύσεως. Αυτό συμβαίνει γιατί ο φώσφορος των φυτικής προελεύσεως, τροφών, είναι αποθηκευμένος στο φυτικό οξύ, το οποίο δεν μπορεί υποστεί πέψη, καθώς ο άνθρωπος δεν παράγει φυτάση.

Μια σημαντική διατροφική πηγή φωσφόρου είναι τα πρόσθετα φωσφορικών (π.χ. φωσφορικό οξύ, φωσφορικό νάτριο και πολυφωσφορικό νάτριο), τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως στη βιομηχανία τροφίμων για τη διατήρηση της υγρασίας ή του χρώματος ιδιαίτερα των κατεψυγμένων τροφών <sup>(54)</sup>. Τρόφιμα που περιέχουν πρόσθετα φωσφορικών έχουν κατά μέσο όρο 67 mg περισσότερο φωσφόρου ανά μερίδα, εν συγκρίσει με αντίστοιχα τρόφιμα που δεν περιέχουν τα πρόσθετα, συμβάλλοντας σημαντικά στην ημερήσια πρόσληψη φωσφόρου <sup>(54,55)</sup>. Επειδή όμως ο φώσφορος των πρόσθετων αυτών δεν αναγράφεται στην συσκευασία των τροφίμων, είναι δύσκολο να καθοριστεί η συνεισφορά των προσθέτων επί της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης φωσφόρου. Υπολογίζεται πάντως ότι τα πρόσθετα φωσφορικού άλατος παρέχουν 300 έως 1.000 mg φωσφόρου <sup>(3,56)</sup> συνεισφέροντας στο 10% - 50% της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης στον Δυτικό κόσμο <sup>(57)</sup>. Η βιοδιαθεσιμότητα του φωσφόρου από τα πρόσθετα φωσφορικών είναι περίπου 70% <sup>(58)</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι τις τελευταίες δεκαετίες έχει αυξηθεί σημαντικά τόσο η χρήση όσο και η συγκέντρωση των προσθέτων φωσφορικών στη βιομηχανία των τροφίμων <sup>(59,60)</sup>, με αποτέλεσμα, άτομα που καταναλώνουν ευρέως επεξεργασμένα τρόφιμα να προσλαμβάνουν φώσφορο σε ποσότητες που προσεγγίζουν το ανώτατο επίπεδο ημερήσιας ανεκτής πρόσληψης <sup>(61)</sup>.

Μία τέτοια χαρακτηριστική πηγή φωσφόρου προκύπτει

ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΦΩΣΦΟΡΟΥ		
Ηλικία	Επαρκής Ημερήσια Πρόσληψη Φωσφόρου (Adequate Intake - AI)	
7-11 μήνες	160 mg	
1-3 έτη	250 mg	
4-10 έτη	440 mg	
11-17 έτη	Άντρες	640 mg
	Γυναίκες	640 mg
>18 έτη	Άντρες	550 mg
	Γυναίκες	550 mg
Κύηση	550 mg	
Γαλουχία	550 mg	

*Πηγή: EFSA Journal (2015). EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2015. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for phosphorus. European Food Safety Authority. the EFSA Journal, No. 4185, Vol. 13(7)*

Πίνακας 31.5: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Φωσφόρου σύμφωνα με την EFSA.

από την έγχυση ενός διαλύματος νερού με άλατα νατρίου, καλίου, φωσφορικών, αντιοξειδωτικών και αρωματικών ουσιών κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας των κρεάτων (Εικόνα 31.7)<sup>(88)</sup>.

### Φώσφορος σε συμπληρώματα διατροφής

Ο φώσφορος ανευρίσκεται σε συμπληρώματα διατροφής είτε μόνος του, είτε σε συνδυασμό με άλλα ιχνοστοιχεία και βιταμίνες<sup>(62)</sup>. Ο φώσφορος των συμπληρωμάτων είναι σε μορφή φωσφορικών αλάτων (π.χ. φωσφορικό δικάλιο ή φωσφορικό νάτριο) ή φωσφολιπιδίων (π.χ. φωσφατιδυλοχολίνη ή φωσφατιδυλοσερίνη).

Η βιοδιαθεσιμότητα του φωσφόρου των φωσφορικών αλάτων είναι περίπου 70%<sup>(58,63)</sup>. Η βιοδιαθεσιμότητα του φωσφόρου των φωσφολιπιδίων δεν έχει προσδιοριστεί στον άνθρωπο.

Η συνεισφορά των συμπληρωμάτων στην ημερήσια πρόσληψη φωσφόρου είναι συνήθως κάτω του 10%<sup>(62)</sup>.

## Ανεπάρκεια Φωσφόρου

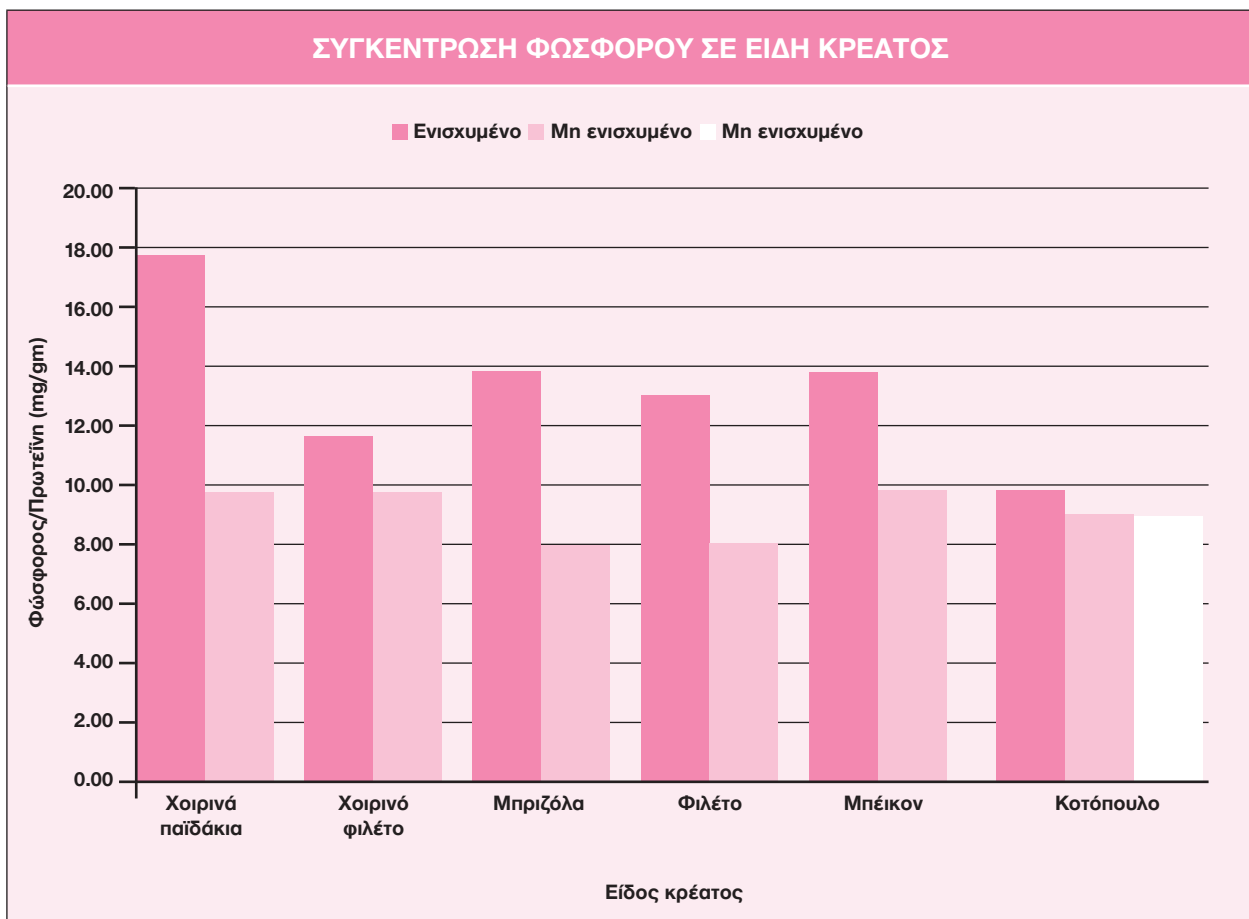
### Αξιολόγηση status Φωσφόρου του οργανισμού

Ο βιοδείκτης που χρησιμοποιείται ευρέως για την αξιολόγηση του status του φωσφόρου του οργανισμού, είναι η μέτρηση του φωσφόρου του ορού (ανόργανα φωσφορικά ιόντα). Όπως προαναφέρθηκε όμως, τα φωσφορικά ιόντα του ορού αποτελούν ένα μόνο μικρό ποσοστό του συνόλου του φωσφόρου του οργανισμού και η συγκέ-

ντρωση τους υπόκειται σε αυστηρό ομοιοστατικό έλεγχο και επηρεάζεται από πολλούς φυσιολογικούς παράγοντες (όπως η ηλικία, το φύλο, η γαλουχία, η εποχή του χρόνου, η ώρα της ημέρας, το status της βιταμίνης D κ.α.) και παθολογικές καταστάσεις (όπως π.χ. ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης και τα σύνδρομα δυσαπορρόφησης)<sup>(70)</sup>. Ως εκ τούτου η μέτρηση τους αποτελεί μη ειδική εξέταση για την αξιολόγηση του status του φωσφόρου του οργανισμού.

Παρόμοιοι περιορισμοί χαρακτηρίζουν και τους άλλους βιοδείκτες που έχουν προταθεί για την αξιολόγηση του status του φωσφόρου, όπως είναι η συγκέντρωση του φωσφόρου των ούρων, η συγκέντρωση της παραθормόνης του ορού και νεότεροι βιοδείκτες όπως η μέτρηση του FGF-23 και της πρωτεΐνης Κλωθώ (klotho)<sup>(71)</sup>.

**\*\*\*Πρωτεΐνη Κλωθώ:** Αποτελεί διαμεμβρανική πρωτεΐνη που οφείλει το όνομα της στην ομώνυμη μοίρα της Ελληνικής μυθολογίας, την Κλωθώ, η οποία «ξετύλιγε» το νήμα της ζωής και συμμετέχει στην οδό μεταβίβασης του ενδοκυττάρου σήματος του FGF-23. Πιο συγκεκριμένα, η δράση του FGF-23 στα κύτταρα-στόχους απαιτεί τη σύνδεσή του με FGF υποδοχείς (FGF receptors, FGFRs) και με την πρωτεΐνη Κλωθώ, η οποία δρα ως συνυποδοχέας, προσδίδοντας στον FGFR ειδικότητα σύνδεσης με τον FGF-23<sup>(72,73)</sup>. Πειραματικές μελέτες σε μύες με γενετική απαλειφή του γονιδίου που εκφράζει την Κλωθώ καθώς και σε μύες με απαλειφή του γονιδίου που εκφράζει τον FGF-23 εμφάνιζαν παρόμοια κλινικά εικόνα η οποία χαρακτηριζόταν από υπερφωσφαταιμία, υπερασβεστιαμία, αυξημένη καλσιπριόλη πλάσματος, αγγειακές αβεστώσεις και πρόωγη γήρανση<sup>(4)</sup>.



**Εικόνα 31.7: Συγκέντρωση Φωσφόρου σε είδη κρέατος.** Παρατηρείστε την σημαντικά υψηλότερη περιεκτικότητα φωσφόρου σε κρέατα στα οποία έχει εγχυθεί διάλυμα με άλατα νατρίου, καλίου, φωσφορικών, αντιοξειδωτικών και αρωματικών κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας.

Πηγή: Richard A. Sherman and Ojas: Mehta Phosphorus and Potassium Content of Enhanced Meat and Poultry Products: Implications for Patients Who Receive Dialysis, *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(8): 1370-1373.

## Διατροφική ανεπάρκεια Φωσφόρου

Η διατροφική ανεπάρκεια φωσφόρου είναι εξαιρετικά σπάνια, λόγω της ευρείας ύπαρξης του φωσφόρου στις τροφές. Επιπροσθέτως σπάνια οδηγεί σε υποφωσφαταιμία, λόγω της αντιρροπιστικής αύξησης της νεφρικής επαναρρόφησης του φωσφόρου επί μειωμένης διατροφικής πρόσληψης.

## Υποφωσφαταιμία

Η υποφωσφαταιμία αποτελεί ηλεκτρολυτική διαταραχή η οποία εμφανίζεται αρκετά συχνά σε νοσηλεύμενους ασθενείς και η οποία οφείλεται σε διαταραχή του μεταβολισμού του φωσφόρου. Περίπου το 5% των νοσηλεύμενων ασθενών μπορεί να παρουσιάσει χαμηλά επίπεδα φωσφόρου ορού (<2,5 mg/dl), με το 30%-50% των περιπτώσεων αυτών να έχουν περιγραφεί σε νοσηλεύμενους αλκοολικούς ασθενείς και σε ασθενείς με σοβαρή σήψη <sup>(69)</sup>.

## Αίτια υποφωσφαταιμίας

Οι βασικοί μηχανισμοί πρόκλησης υποφωσφαταιμίας περιλαμβάνουν την μειωμένη πρόσληψη και εντερική απορρόφηση του, την μειωμένη οστική απορρόφηση ή/και την αύξηση του ρυθμού επιμετάλλωσης, την ανακατανομή του φωσφορικού ανιόντος από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο και την αυξημένη απέκκρισή του από τα ούρα.

Ως εκ τούτου τα αίτια της υποφωσφαταιμίας περιλαμβάνουν:

### 1. Μειωμένη πρόσληψη και απορρόφηση φωσφόρου από τον γαστρεντερικό σωλήνα

- Μειωμένη διατροφική πρόσληψη: Εξαιρετικά σπάνια οδηγεί σε υποφωσφαταιμία λόγω της αντιρροπιστικής αύξησης της νεφρικής επαναρρόφησης του φωσφόρου. Συνήθως αφορά σε άτομα με βαρύτατο υποσιτισμό.

- Χρόνια διάρροια
- Υπερέμεση
- Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
- Παράκαμψη λεπτού εντέρου
- Λήψη φαρμάκων που δεσμεύουν τον φώσφορο

Μια ειδική ομάδα πληθυσμού που ταξινομείται εδώ είναι τα πρόωρα νεογνά. Πιο συγκεκριμένα, ο φώσφορος αθροίζεται στο έμβρυο κατά την διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης και ως εκ τούτου τα πρόωρα νεογνά έχουν χαμηλότερα επίπεδα φωσφόρου στον οργανισμό σε σχέση με τελειόμηνα νεογνά <sup>(64)</sup>. Η ανεπάρκεια φωσφόρου σε συνδυασμό με την ανεπάρκεια ασβεστίου στα πρόωρα νεογνά αποτελούν τις κύριες αιτίες της οστεοπενίας της προωρότητας (= μέτρια έως σοβαρή μείωση της οστικής επιμετάλλωσης των οστών των πρόωρων νεογνών) <sup>(65)</sup>. Θεραπευτικός στόχος πρέπει να είναι η πρόληψη της οστεοπενίας με διατήρηση επαρκούς φωσφόρου ορού 4,5-5 mg/dl και επαρκούς χορήγησης πρωτεΐνης από τις πρώτες ημέρες ζωής.

## 2. Μειωμένη οστική απορρόφηση / Αυξημένος ρυθμός επιμετάλλωσης

- Ανεπάρκεια βιταμίνης D / χαμηλά επίπεδα καλσιτριόλης.
- Hungry bone syndrome.
- Οστεοβλαστικές μεταστάσεις (π.χ. καρκίνος προστάτη).

## 3. Αυξημένη απέκκριση φωσφορικών στα ούρα

- Υπερπαραθυρεοειδισμός (Πρωτοπαθής, Δευτεροπαθής, PTH - related πεπτιδίιο).
- Φάρμακα: διουρητικά, κορτικοειδή, θεοφυλλίνη.
- Επιτυχής μεταμόσχευση νεφρού (πρώτοι μήνες).
- Σύνδρομο Fanconi (πολλαπλούν μύλωμα, αμυλοείδωση, σύνδρομο Sjögren, ανεπάρκεια βιταμίνης D).
- Μεταλλάξεις γονιδίων (Χ-φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμία). Αποτελεί σπάνιο κληρονομούμενο νόσημα, το οποίο οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου PHEX. Κληρονομείται σύμφωνα με το Χ-φυλοσύνδετο αυτοσωμικό επικρατές ή υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομικότητας, αν και έχουν περιγραφεί και σποραδικές περιπτώσεις. Χαρακτηρίζεται από αναστολή της ανάπτυξης, ραχίτιδα και οστεομαλακία, υποφωσφαταιμία και διαταραχή της νεφρικής επαναρρόφησης του φωσφορικού

και του μεταβολισμού της βιταμίνης D. Βιοχημικά, χαρακτηρίζεται από υποφωσφαταιμία με μείωση της TmP/GFR, φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου και παραθορμόνης, φυσιολογικά έως χαμηλά επίπεδα 1,25(OH)<sub>2</sub> D στον ορό, και αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού. Κλινικά παρατηρούνται αλλοιώσεις ραχίτιδας και οστεομαλακίας. Στη βρεφική ηλικία οδηγεί σε βραχυσωμία, κύρτωση των μακρών οστών των κάτω άκρων, ασβεστώσεις και οστεοποίηση των ενθέσεων (ιδιαίτερα στα χέρια και τις ιερολαγόνιες) <sup>(66,67)</sup>. Οι ενήλικες εμφανίζουν προοδευτική αγκύλωση της σπονδυλικής στήλης και των μεγάλων αρθρώσεων, αλλοιώσεις που προσομοιάζουν αυτών της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας <sup>(68)</sup>.

## 4. Μετακίνηση φωσφορικών από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο

- Αλκοολισμός.
- Διόρθωση διαβητικής οξέωσης.
- Σίτιση μετά από παρατεταμένη νηστεία (refeeding syndrome - σύνδρομο επανασίτισης): Το σύνδρομο επανασίτισης μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με σοβαρή υποθρεψία (απώλεια βάρους >30% του φυσιολογικού βάρους για το ύψος, το φύλο και την ηλικία), όταν επανασιστούν ταχέως. Στην ήπια μορφή παρουσιάζονται οίδημα, ηπατική επιβάρυνση-αύξηση τρανσαμινασών, καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης και δυσκοιλιότητα, ενώ στη σοβαρή μορφή του συνδρόμου προκαλείται υποφωσφαταιμία λόγω της χρησιμοποίησης του φωσφόρου για ενδοκυττάρια παραγωγή ενέργειας με σοβαρές επιπλοκές (καρδιακή ανεπάρκεια, καταστολή ΚΝΣ, αιμολυτική αναιμία, ραβδομυόλυση), οι οποίες που μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και στο θάνατο.
- Δηλητηρίαση με σαλικυλικά.
- β-αδρενεργικοί αγωνιστές.
- Εγκαύματα.
- Παγκρεατίτιδα.

## Κλινική εικόνα υποφωσφαταιμίας

Αναλόγως των επιπέδων φωσφόρου του ορού η υποφωσφαταιμία διακρίνεται σε:

- **Ήπια:** 2 - 2,5 mg/dl
- **Μέτρια:** 1 - 2 mg/dl
- **Σοβαρή:** <1 mg/dl

Η κλινική συμπτωματολογία της σοβαρής υποφωσφαταιμίας (<1 mg/dl) περιλαμβάνει αδυναμία, καταβολή, μείωση των αντανακλαστικών, σύγχυση, σπασμούς (μεταβολική εγκεφαλοπάθεια), ανεπάρκεια των αναπνευστικών μυών (διαφράγματος) και μειωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Μακροχρόνια υποφωσφαταιμία μπορεί να προκαλέσει οστεομαλακία.

### Θεραπεία υποφωσφαταιμίας

Επί ήπιας υποφωσφαταιμίας δεν απαιτείται θεραπευτική παρέμβαση, καθώς αυτή δύναται να διορθωθεί μέσω της διατροφής λόγω της ευρείας ύπαρξης των φωσφορικών αλάτων επί αυτής. Επείγουσα διόρθωση απαιτείται όταν η συγκέντρωση του φωσφόρου του ορού είναι χαμηλότερη από 1 mg/dl και συνοδεύεται από κλινικά συμπτώματα.

Η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει:

1. Την αναγνώριση και άρση του αιτίου της υποφωσφαταιμίας (π.χ. διακοπή δεσμευτικών φωσφόρου αν χορηγούνται).
2. Τον έλεγχο των επιπέδων Ca ορού. Επί αυξημένων επιπέδων απαιτείται προσοχή στην χορήγηση φωσφόρου.
3. Τη χορήγηση φωσφόρου
  - **Επί συγκέντρωσης φωσφόρου του ορού >1 mg/dL:** από του στόματος χορήγηση φωσφορικών αλάτων (1 - 3 gr ημερησίως φωσφορικού νατρίου, καλίου ή μαγνησίου) σε διαιρεμένες δόσεις.
  - **Επί συγκέντρωσης φωσφόρου του ορού <1 mg/dL:** IV χορήγηση φωσφορικών αλάτων με χρήση monitor.
4. Σε ασθενείς με αυξημένη νεφρική αποβολή φωσφόρου από τους νεφρούς, χορήγηση βιταμίνης D.

## Φώσφορος στην κλινική πράξη

Αν και ο βιολογικός ρόλος του φωσφόρου είναι συνώνυμος της ζωής η ευρεία ανεύρεση του στις τροφές, οδήγησε στην μη διεξαγωγή μελετών σχετικά με τα οφέλη της συμπληρωματικής του χορήγησης στον άνθρωπο.

## Ασφάλεια λήψης Φωσφόρου

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η λήψη φωσφόρου μέσω της διατροφής από υγιή άτομα στις συνήθεις δόσεις δεν προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η λήψη υψηλής ποσότητας φωσφόρου μέσω συμπληρωμάτων (750 - 2.250 mg ημερησίως) έχει αναφερθεί ότι προκαλεί οσμωτική διάρροια και άλλες ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές, όπως δυσπεψία, ναυτία και έμετο<sup>(75-80)</sup>. Η παρατεταμένη χορήγηση υψηλών δόσεων φωσφορικού καλίου ή νατρίου μπορεί να προκαλέσει υπασβεστιαίμια.

### Φώσφορος και καρδιαγγειακός κίνδυνος στον γενικό πληθυσμό

Η υψηλή συγκέντρωση φωσφόρου του ορού εντός όμωσ των φυσιολογικών ορίων (2,5 - 4,5 mg/dL) έχει συσχετιστεί προσφάτως με αύξηση της επίπτωσης καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία<sup>(81,82)</sup>. Πιστεύεται ότι η αγγειακή επασβεστωση, η οποία παθοφυσιολογικά σχετίζεται μεταξύ του υψηλού φωσφόρου και του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (δείτε: Υπερφωσφαταιμία σε πάσχοντες από νεφρική νόσο), εμπλέκεται και στην συσχέτιση των υψηλών συγκεντρώσεων φωσφόρου του ορού και της καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία<sup>(83,84)</sup>.

Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι η συσχέτιση μεταξύ υψηλής συγκέντρωσης φωσφόρου ορού και της επίπτωσης καρδιαγγειακής νόσου δεν επιβεβαιώνεται σε όλες τις διεξαχθείσες μελέτες. Επί παραδείγματι σε μια post hoc ανάλυση δεδομένων από 7.269 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μέσης ηλικίας 66 ετών με οστεοπόρωση, δεν περιγράφηκε συσχέτιση μεταξύ της υψηλότερης συγκέντρωσης των φωσφορικών του ορού και του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης 4 ετών<sup>(85)</sup>. Επιπροσθέτως δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που να υποστηρίζουν τον περιορισμό της διατροφικής πρόσληψης φωσφόρου ως μέτρο πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου<sup>(86)</sup>.

### Τοξικότητα/Υπερφωσφαταιμία

Η παθολογική αύξηση του επιπέδου των φωσφορικών του ορού (>4,5 mg/dL), ορίζεται ως υπερφωσφαταιμία. Η υπερφωσφαταιμία δεν έχει περιγραφεί από αυξημένη πρόσληψη φωσφόρου μέσω της τροφής ή μέσω συμπληρωμάτων διατροφής σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Όταν όμως παρουσιάζεται έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ακόμη και η λήψη φωσφόρου εντός των συνιστώμενων ορίων μπορεί να προκαλέσει υπερφωσφαταιμία.

Αναλυτικά τα αίτια της υπερφωσφαταιμίας περιλαμβάνουν:

1. **Αυξημένη πρόσληψη φωσφόρου (πλην τροφής και συμπληρωμάτων)**
  - Χρήση υπακτικών / καθαρτικών που περιέχουν φωσφόρο.

- Υπερβολική λήψη βιταμίνης D.
- 2. Μειωμένη απέκκριση φωσφόρου από τους νεφρούς**
- Οξεία νεφρική ανεπάρκεια.
  - Υποπαραθυρεοειδισμός.
  - Νεφρική αντίσταση σε PTH.
- 3. Μετακίνηση φωσφόρου από ενδοκυττάριο σε εξωκυττάριο χώρο**
- Κυτταρική λύση (μετά από χημειοθεραπεία (π.χ. λευχαιμίες), ραβδομύλυση, αιμόλυση).
  - Χορήγηση διφωσφονικών.

Η κλινική εικόνα της υπερφωσφαταιμίας είναι μη ειδική. Η συμπτωματολογία της προσομοιάζει αυτής της υπασβεσταιμίας, ως αποτέλεσμα κατακρήμνισης των ιόντων ασβεστίου του πλάσματος. Επί σοβαρής υπερφωσφαταιμίας (όταν το γινόμενο  $Ca \times P$  είναι  $>70$ ) προκαλούνται έξω-οστικές αποπιτανώσεις και καλσιφυλαξία.

Η σοβαρή υπερφωσφαταιμία είναι απειλητική για τη ζωή και χρήζει άμεσης θεραπευτικής αντιμετώπισης με περιορισμό του προσλαμβανόμενου φωσφόρου, ενυδάτωση, διούρηση (ακεταζολαμίδη 15 mg/kg ΣΒ ανά 3 - 4 ώρες) και χορήγηση ασβεστίου. Σπανίως μπορεί να απαιτηθεί αιμοκάθαρση.

### Υπερφωσφαταιμία σε πάσχοντες από νεφρική νόσο

*“What has remained unchanged all of these years, however, is the recognition that phosphate retention is the initiating factor for the development of many of the complications observed in CKD, namely secondary hyperparathyroidism and bone and cardiovascular diseases”*

Ritter SC, Slatopolsky E, CJASN 2016

Η ΧΝΝ (Χρόνια νεφρική νόσος) και η ΧΝΝΤΣ (Χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου) είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με τις διαταραχές του μεταβολισμού και της ομοιόστασης του φωσφόρου και τις επιπλοκές που προκύπτουν από αυτές, καθώς ο νεφρός αποτελεί το κύριο όργανο ομοιοστασίας του.

Η υπερφωσφαταιμία σε πάσχοντες από ΧΝΝ (Χρόνια νεφρική νόσος) και ΧΝΝΤΣ εμπλέκεται σε μια σειρά παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν σε μία σειρά διαταραχών, όπως την δημιουργία επασβεστώσεων (αγγειακών και μαλακών μορίων), την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, οι οποίες αυξάνουν την συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα των ασθενών αυτών.

### Παθοφυσιολογία διαταραχής του μεταβολισμού του Φωσφόρου σε χρόνια νεφρική νόσο

Το βασικό χαρακτηριστικό της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι η προοδευτική απώλεια λειτουργικού νεφρικού συστατικού. Έτσι παρόλο που ο αρχικός ρυθμός της σπειραματικής διήθησης παραμένει σταθερός, (εξαιτίας της αύξησης του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης ανά νεφρώνα) ο ολοένα και μικρότερος αριθμός λειτουργικών νεφρώνων οδηγεί σε αδυναμία αποβολής φωσφόρου και υπερφωσφαταιμία. Ως απάντηση ο οργανισμός:

- 1. Μειώνει την απορρόφηση του φωσφόρου από τα οστά και το έντερο:** αυτό επιτυγχάνεται με την μείωση της παραγωγής καλσιτριόλης (λόγω τόσο της μείωσης της νεφρικής μάζας, όσο και λόγω της υπερφωσφαταιμίας).
- 2. Αυξάνει την νεφρική απέκκριση:** αυτό επιτυγχάνεται μέσω της αύξησης της παραγωγής παραθορμόνης από τους παραθυρεοειδείς αδένες, η οποία αναστέλλει την δράση των συμμεταφορέων φωσφόρου του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Στο στάδιο 3 της ΧΝΝ (30 ml/min  $\leq$  PΣΔ  $\leq$  59 ml/min) ο μηχανισμός αυτός λειτουργεί επαρκώς. Στο στάδιο 4 της ΧΝΝ (15ml/min  $\leq$  PΣΔ  $\leq$  29 ml/min) όμως, η φωσφατουρική δράση της παραθορμόνης έχει κορυφωθεί και δεν επαρκεί να αντιμετωπίσει την υπερφωσφαταιμία. Η υπερφωσφαταιμία σε συνδυασμό με την ανεπάρκεια της  $1,25(OH)_2D$  οδηγούν στην ανάπτυξη υπασβεσταιμίας, η οποία διεγείρει περαιτέρω την σύνθεση και την έκκριση της PTH, οδηγώντας σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (συν: Νεφρική Οστική Νόσος ή Νεφρική Οστεοδυστροφία).

Τα τελευταία χρόνια καθορίστηκε και ο ρόλος του FGF-23 στην παθοφυσιολογία της διαταραχής του μεταβολισμού του φωσφόρου σε πάσχοντες από χρόνια νεφρική νόσο. Ο FGF-23 δρα αντιρροπιστικά στην αύξηση του φωσφόρου του ορού, αυξάνοντας την κλασματική απέκκριση του φωσφόρου, ελαπώνοντας τα επίπεδα καλσιτριόλης και επακόλουθα μειώνοντας την απορρόφηση του φωσφόρου από τον εντερικό αυλό. Μάλιστα, στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ, ο FGF-23 αυξάνεται πριν την εμφάνιση μεταβολών του φωσφόρου και της PTH στον ορό. Η αύξηση αυτή συσχετίζεται όπως με την πτώση του GFR και με την πτώση των επιπέδων της  $1,25(OH)_2D$  καθιστώντας τον FGF-23 προγνωστικό δείκτη εμφάνισης και εξέλιξης της νεφρικής νόσου ανεξάρτητα από το φώσφορο ή την PTH<sup>(104)</sup>. Επιπροσθέτως, η συγκέντρωση του FGF-23 του ορού στα τελικά στάδια της νεφρικής νόσου αποτελεί τον σημαντικότερο προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας. Μάλιστα η ελάττωση των επιπέδων του FGF-23 ορού σε πάσχοντες από ΧΝΝ σχετίζεται με βελτίωση της λειτουργίας του αγγειακού



ενδοθηλίου καθώς και με μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας <sup>(105-107)</sup>.

Η αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας σε πάσχοντες από ΧΝΝ και ΧΝΝΤΣ περιλαμβάνει μια σειρά από μέτρα, πλέον της αιμοκάθαρσης.

**Δίαιτα:** Ο διατροφικός περιορισμός του φωσφόρου αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας σε πάσχοντες από νεφρική νόσο. Επιπροσθέτως σχετίζεται με βελτίωση της επιβίωσης και με μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας, μέσω της μείωσης της συγκέντρωσης του FGF-23 <sup>(108,109)</sup>.

Η εφαρμογή του διατροφικού περιορισμού του φωσφόρου στην κλινική πράξη αποτελεί πρόκληση καθώς ο φώσφορος ανευρίσκεται σε πληθώρα τροφών, ο περιορισμός πρόσληψης των οποίων, συνοδεύεται από σημαντική μείωση της διατροφικής πρόσληψης πρωτεΐνης (1 gr διατροφικής πρόσληψης πρωτεΐνης συνήθως παρέχει 13-15 mg φωσφόρου). Η μείωση της διατροφικής πρόσληψης πρωτεΐνης σε επίπεδα κάτω από τα συνιστώμενα, επηρεάζει δυσμενώς την μακροχρόνια έκβαση των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα σε μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη σε 30.000 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση η μειωμένη διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης ακόμη και επί χαμηλών επιπέδων φωσφόρου σχετίστηκε με υψηλότερη θνησιμότητα ανεξαρτήτου αιτιολογίας <sup>(87)</sup>. Με βάση τα παραπάνω πρέπει να προτιμώνται τροφές στις οποίες η αναλογία φωσφόρου/πρωτεΐνης να είναι σχετικά χαμηλή, ώστε να περιορίζεται η διατροφική πρόσληψη φωσφόρου, χωρίς να προκαλείται σημαντική διατροφική στέρση πρωτεΐνης.

Ένας σημαντικός παράγοντας που πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη είναι η συγκέντρωση φωσφόρου στα πρόσθετα και συντηρητικά των τροφίμων, η οποία αυξάνει σημαντικά την ημερήσια πρόσληψη φωσφόρου, ενώ συχνά υποτιμάται καθώς δεν αναγράφεται στην ετικέτα της συσκευασίας.

**Δεσμευτικά φωσφόρου:** Η αποτυχία των διατροφικών περιορισμών του φωσφόρου στη θεραπεία της υπερφωσφαταιμίας καθιστά συχνή την χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών που δεσμεύουν την περίσσεια του φωσφόρου. Υπολογίζεται ότι περίπου 95% των ασθενών με ΧΝΝΤΣ θα χρησιμοποιήσουν κάποια στιγμή δεσμευτικά του φωσφόρου. Τα φωσφοροδεσμευτικά διακρίνονται στις κάτωθι κατηγορίες:

- **Φωσφοροδεσμευτικά με βάση το αλουμίνιο:** Τη δεκαετία του '70 οι ενώσεις που χρησιμοποιήθηκαν ως δεσμευτικά του φωσφόρου ήταν αυτές που περιείχαν αργίλιο (αλουμίνιο). Οι ενώσεις αυτές χαρακτηρίζονται από εξαιρετική φωσφοροδεσμευτική ικανότητα, όμως η απορρόφηση μικρών ποσοτήτων αλουμινίου σε συνδυασμό με το αλου-

μίνιο που απορροφάται από το υγρό της αιμοκάθαρσης οδήγούσαν στη συσσώρευση αλουμινίου στο πλάσμα και στους ιστούς των ασθενών αυτών, προκαλώντας ένα σύνδρομο γνωστό ως εγκεφαλοπάθεια από αλουμίνιο<sup>(89)</sup>. Στην σύγχρονη εποχή δεν χρησιμοποιούνται πλέον, παρά καταχρηστικά μετά από αποτυχία άλλων θεραπειών και για πολύ μικρό χρονικό διάστημα.

- **Φωσφοροδεσμευτικά με βάση το ασβέστιο:** Τη δεκαετία του '80 και ιδίως τη δεκαετία του '90, το ανθρακικό και το οξικό ασβέστιο αντικατέστησαν πλήρως τα φωσφοροδεσμευτικά με βάση το αλουμίνιο <sup>(90)</sup>. Η ευρεία διάδοση τους βασίστηκε στην αποτελεσματικότητα, το χαμηλό τους κόστος και στη πολύ καλή ανοχή τους από τον ασθενή. Λόγω όμως της σχετικά μειωμένης φωσφοροδεσμευτικής ικανότητας τους σε σχέση με τα φωσφοροδεσμευτικά αλουμινίου απαιτείται μεγάλος αριθμός δισκίων ημερησίως, κάτι που συμβάλλει στην αύξηση της παροχής ασβεστίου στον οργανισμό και αυξάνει την πιθανότητα υπερασβεστιαμίας, αγγειακής επασβεστωσης και αύξησης της νοσηρότητας και θνησιμότητας των ασθενών αυτών. Μεταξύ των δύο φωσφοροδεσμευτικών ενώσεων ασβεστίου, το οξικό ασβέστιο περιέχει λιγότερο στοιχειακό ασβέστιο (25% στοιχειακού ασβεστίου περίπου, έναντι 50% του ανθρακικού ασβεστίου) και έχει υψηλότερη φωσφοροδεσμευτική ικανότητα (δεσμεύει την διπλάσια ποσότητα φωσφόρου ανά μονάδα ασβεστίου). Ως εκ τούτου επιτυγχάνει παρόμοια αποτελέσματα με το ανθρακικό ασβέστιο σε σαφώς χαμηλότερη δόση (σχεδόν 50%), με αποτέλεσμα μικρότερη επίπτωση της υπερασβεστιαμίας <sup>(91,92)</sup> και μικρότερη αύξηση του κινδύνου μακροπρόθεσμων επιπλοκών, όπως είναι οι αγγειακές επασβεστώσεις.
- **Φωσφοροδεσμευτικά αλάτων μαγνησίου (υδροξειδίο του μαγνησίου, ανθρακικό μαγνήσιο) και συνδυασμοί φωσφοροδεσμευτικών αλάτων μαγνησίου / ασβεστίου (οξικό ασβέστιο / ανθρακικό μαγνήσιο):** Οι παράγοντες αυτοί αρχικά δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί. Με δεδομένη τη χαμηλότερη αποτελεσματικότητά τους απαιτούνται πολύ μεγαλύτερες δόσεις με δυσμενείς συνέπειες όπως διάρροια, υπερκαλιαιμία και υπερμαγνησιαιμία <sup>(91,93)</sup>.
- **Υδροχλωρική σεβελαμέρη:** Πρόκειται για ρητίνη ανταλλαγής που δεσμεύει φώσφορο και απελευθερώνει κλώριο. Αποτελεί κατιονικό πολυμερές που δεν περιέχει ασβέστιο, αργίλιο ή άλλα μέταλλα, δεν απορροφάται από το έντερο <sup>(94,95)</sup> και ως εκ τούτου δεν συνοδεύεται από υπερασβεστιαμιά ή «δηλητηρίαση» από αλουμίνιο <sup>(96,97)</sup>. Η μειωμέ-

νη συχνότητα εμφάνισης υπερασβεστιαϊμίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σεβελαμέρη επιτρέπει τη θεραπεία με υψηλότερες δόσεις παραγώνων της βιταμίνης D για τον καλύτερο έλεγχο του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Ως πρόσθετο όφελος έχει αποδειχτεί ότι η χρήση της σεβελαμέρης μειώνει σημαντικά τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας <sup>(93)</sup>, αυξάνει τις υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες κατά περίπου 20% <sup>(93)</sup>, μειώνει τα επίπεδα της PTH <sup>(98)</sup> και την βαρύτητα των αγγειακών επασβετώσεων <sup>(98)</sup>. Μειονεκτήματα της χρήσης της σεβελαμέρης είναι η μη καλή ανεκτικότητα σε ένα σημαντικό ποσοστό των αιμοκαθαιρόμενων (9%-34%) και η επιδείνωση της μεταβολικής οξέωσης. Για την αντιμετώπιση των συγκεκριμένων μειονεκτημάτων παρασκευάστηκε ανθρακική σεβελαμέρη, η οποία αποτελεί ρητίνη ανταλλαγής ανιόντων με την ίδια πολυμερική δομή με την υδροχλωρική σεβελαμέρη όπου το ανθρακικό σκέλος αντικατέστησε το χλωριούχο.

- **Λανθάνιο:** Αποτελεί ένωση ελεύθερη ασβεστίου και αλουμινίου, με ισχυρή φωσφοροδεσμευτική ικανότητα (παρόμοια με του αλουμινίου) και ελάχιστη απορρόφηση <sup>(99,100)</sup>. Η χρήση του λανθανίου φαίνεται να επιτυγχάνει σημαντική μείωση του γινομένου ασβεστίου / φωσφόρου και των επιπέδων PTH με δόση 1.500 - 3.000 mg/24ωρο <sup>(101)</sup>. Μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες πάντως έχουν δείξει αυξημένες συγκεντρώσεις λανθανίου στον ορό σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία <sup>(102)</sup>, κάτι που εγείρει ερωτήματα σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια χορήγησης.
- **Σταθεροποιημένος πολυπυρηνικός τρισθενής σίδηρος (Hydroxide):** αποτελεί μία νέα ένωση, η οποία in vitro έχει δείξει αξιοσημείωτη φωσφοροδεσμευτική ικανότητα (δρα διαμέσου της δημιουργίας συμπλόκου σιδήρου-φωσφόρου) <sup>(103)</sup>.

## Αντενδείξεις

Η συμπληρωματική χορήγηση φωσφόρου αντενδείκνυται στην υπερφωσφαταιμία και στην νεφρική ανεπάρκεια. Η συμπληρωματική χορήγηση φωσφορικού καλίου και φωσφορικού ασβεστίου αντενδείκνυται επί υπερκαλιαιμίας και υπερασβεστιαϊμίας αντίστοιχα.

## Προφυλάξεις

Δεν έχουν καθοριστεί προφυλάξεις σχετικά με την συμπληρωματική χορήγηση φωσφόρου στον άνθρωπο.

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η διατροφική πρόσληψη φωσφόρου δεν αντενδείκνυται στην κύηση και στην γαλουχία. Η πρόσληψη φωσφό-

ρου μέσω συμπληρωμάτων αντενδείκνυται στην κύηση και στην γαλουχία, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης.

## Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

Στην Ευρωπαϊκή ένωση, η EFSA δεν προχώρησε στον καθορισμό του ανωτάτου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης για τον φώσφορο στον υγιή πληθυσμό, λόγω έλλειψης δεδομένων που να συνδέουν την υψηλή διατροφική πρόσληψη φωσφόρου με ανεπιθύμητες ενέργειες. Η EFSA θεωρεί ότι οι αλλαγές που έχουν περιγραφεί στα επίπεδα των ορμονών που συμμετέχουν στην ομοιοστασία του φωσφόρου, κατόπιν υψηλής διατροφικής πρόσληψης, είναι στα πλαίσια του φυσιολογικού ομοιοστατικού μηχανισμού και δεν προκαλούν διαταραχές επί της οστικής πυκνότητας ή μάζας σε υγιή άτομα <sup>(4)</sup>. Επιπροσθέτως οι γαστρεντερικές διαταραχές όπως οσμωτική διάρροια, ναυτία και έμετος, που περιγράφηκαν σε υγιή άτομα που έλαβαν συμπληρώματα φωσφόρου (ως φωσφορικά) σε δόσεις υψηλότερες από 750 mg ημερησίως <sup>(75-80)</sup>, δεν θεωρούνται ως επαρκείς για τον καθορισμό UL <sup>(4)</sup>.

Αντιθέτως στις ΗΠΑ, η Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) των Ηνωμένων Πολιτειών, έχει καθορίσει UL για όλες τις ηλικιακές ομάδες (πλην των νεογνών και βρεφών) (**Πίνακας 31.6**). Τα επίπεδα αυτά ισχύουν για υγιή άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και αφορούν σε πρόσληψη φωσφόρου από όλες τις διατροφικές πηγές (συμπεριλαμβανομένων των συμπληρωμάτων). Τα χαμηλότερα επίπεδα που έχουν καθοριστεί για άτομα άνω των 70 ετών, εν συγκρίσει με ενήλικους μικρότερης ηλικίας (18-70 ετών) οφείλονται στην μείωση της νεφρικής λειτουργίας στους ηλικιωμένους <sup>(2)</sup>.

## Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις του φωσφόρου με φαρμακευτικές ουσίες, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα περιγράφονται στον **πίνακα 31.7**.

## ΑΝΩΤΑΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΝΕΚΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΦΩΣΦΟΡΟΥ

Οργανισμός	Ηλικία	mg ημερησίως
<b>FNB</b> (Food and Nutrition Board)	<b>0-12μηνών</b>	*
	<b>1-3 ετών</b>	3.000
	<b>4-8 ετών</b>	3.000
	<b>9-13 ετών</b>	4.000
	<b>14-18 ετών</b>	4.000
	<b>19-70 ετών</b>	4.000
	<b>&gt;71 ετών</b>	3.000
	<b>Κύηση</b>	3.500
	<b>Γαλουχία</b>	4.000

\* Δεν κατέστη δυνατός ο προσδιορισμός. Η πρόσληψη φωσφόρου σε αυτή την ηλικία πρέπει να είναι αποκλειστικά διατροφικής προελεύσεως (φαγητό και βρεφικές φόρμουλες)

Πίνακας 31.6: Ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης Φωσφόρου στον γενικό πληθυσμό σύμφωνα με το FNB.

## ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΩΣΦΟΡΟΥ

## Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις

<b>Φωσφοροδεσμευτικά</b>	Φωσφοροδεσμευτικά με βάση το αλουμίνιο	Μείωση της απορρόφησης των φωσφορικών.
	Φωσφοροδεσμευτικά με βάση το ασβέστιο (ανθρακικό και οξικό ασβέστιο)	
	Φωσφοροδεσμευτικά αλάτων μαγνησίου (υδροξειδίο του μαγνησίου, ανθρακικό μαγνήσιο)	
	Συνδυασμός φωσφοροδεσμευτικών αλάτων μαγνησίου με ασβέστιο (οξικό ασβέστιο / ανθρακικό μαγνήσιο)	
	Υδροχλωρική σεβελαμέρη	
	Ανθρακική σεβελαμέρη	
	Λανθάνιο	
	Σταθεροποιημένος πολυπυρρηνικός τρισθενής σίδηρος	

## Αλληλεπιδράσεις με Συμπληρώματα διατροφής και Τρόφιμα

<b>Ασβέστιο</b>	Μείωση της απορρόφησης των φωσφορικών.
<b>Άλατα Νατρίου και Καλίου</b>	
<b>Ψευδάργυρος</b>	Πιθανή μείωση της απορρόφησης των φωσφορικών.

Πίνακας 31.7: Αλληλεπιδράσεις Φωσφόρου.

## Βιβλιογραφία

1. Noorwali A. Studies of phosphate metabolism in human blood cells in health and disease. PhD Thesis, University of Sheffield, 1982.
2. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Phosphorus. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington D.C.: National Academy Press; 1997:146-189.
3. EFSA Journal (2015). EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2015. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for phosphorus. European Food Safety Authority. the EFSA Journal, No. 4185, Vol.. 13(7)
4. EFSA. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, February 2006
5. Bansal VK, 1990. Serum Inorganic Phosphorus. In: Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Eds Walker HK, Hall WD and Hurst JW. Butterworths, Boston, MA, USA, 895-899
6. Heaney RP, 2012. Phosphorus. In: Present Knowledge in Nutrition. Eds Erdman JW, Jr, Macdonald IA and Zeisel SH. John Wiley & Sons, Washington, DC, USA, 447-458.
7. O'Brien KO, Kerstetter JE and In-sogna KL, 2014. Phosphorus. In: Modern Nutrition in Health and Disease. Eds Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL and Ziegler TR. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 150-158.
8. Sabbagh Y, Giral H, Caldas Y, Levi M and Schiavi SC, 2011. Intestinal phosphate transport. Advances in Chronic Kidney Disease, 18, 85-90.
9. Penido MG and Alon US, 2012. Phosphate homeostasis and its role in bone health. Pediatric Nephrology, 27, 2039-2048.
10. Chong SS, Kozak CA, Liu L, et al. Cloning, genetic mapping, and expression analysis of a mouse renal sodium-dependent phosphate cotransporter. Am J Physiol. 1995;268(6 Pt 2):F1038-1045.
11. Murer H, Biber J. A molecular view of proximal tubular inorganic phosphate (Pi) reabsorption and of its regulation. Pflugers Arch. 1997;433(4):379-389
12. Mulrone SE, Woda CB, Halaihel N, et al. Central control of renal sodium phosphate (NaPi-2) transporters. Am J Physiol Renal Physiol. 2004;286(4):F647-652.
13. Khadeer MA, Tang Z, Tenenhouse HS, et al. Na<sup>+</sup>-dependent phosphate transporters in the murine osteoclast: cellular distribution and protein interactions. Am J Physiol Cell Physiol. 2003;284(6):C1633-1644.
14. Mansfield K, Teixeira CC, Adams CS, Shapiro IM. Phosphate ions mediate chondrocyte apoptosis through a plasma membrane transporter mechanism. Bone. 2001;28(1):1-8.
15. Xu Y, Yeung CH, Setiawan I, et al. Sodium-inorganic phosphate cotransporter NaPi-IIb in the epididymis and its potential role in male fertility studied in a transgenic mouse model. Biol Reprod. 2003;69(4):1135-1141.
16. Ohi A, Hanabusa E, Ueda O, et al. Inorganic phosphate homeostasis in sodium-dependent phosphate co transporter Npt2b<sup>+/-</sup> mice. Am J Physiol Renal Physiol. 2011;301(5):F1105-1113.
17. Frei P, Gao B, Hagenbuch B, et al. Identification and localization of sodium phosphate co transporters in hepatocytes and cholangiocytes of rat liver. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2005;288(4):G771-778
18. Homann V, Rosin-Steiner S, Strattmann T, Arnold WH, Gaengler P, Kinne RK. Sodium-phosphate co transporter in human salivary glands: molecular evidence for the involvement of NPT2b in acinar phosphate secretion and ductal phosphate reabsorption. Arch Oral Biol. 2005;50(9):759-768.
19. Segawa H, Kaneko I, Takahashi A, et al. Growth-related renal type II Na/Pi cotransporter. J Biol Chem. 2002;277(22):19665-19672.
20. Bacconi A, Virkki LV, Biber J, Murer H, Forster IC. Renouncing electroneutrality is not free of charge: switching on electrogenicity in a Na<sup>+</sup>-coupled phosphate cotransporter. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(35):12606-12611.
21. Ghezzi C, Murer H, Forster IC. Substrate interactions of the electroneutral Na<sup>+</sup>-coupled inorganic phosphate cotransporter (NaPi-IIc). J Physiol. 2009;587(Pt 17):4293-4307.
22. Heaney RP, 2012. Phosphorus. In: Present Knowledge in Nutrition. Eds Erdman JW, Jr, Macdonald IA and Zeisel SH. John Wiley & Sons, Washington, DC, USA, 447-458.
23. Whiting SJ, Wood RJ. Adverse effects of high-calcium diets in humans. Nutr Rev. 1997 Jan;55(1 Pt 1):1-9.
24. Friedman EA.: An introduction to phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease. Kidney Int 2005, 68 (suppl 96): S2-6.
25. Friedman EA.: An introduction and management of hyperphosphatemia in patients with renal insufficiency. Kidney Int. 2005, 67 (suppl 95): S1-7.
26. Schiavi SC, Kumar R. The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. Kidney Int. 2004;65(1):1-14.
27. Shaikh A, Berndt T, Kumar R. Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators. Pediatr Nephrol. 2008;23(8):1203-1210
28. Masi L. Phosphatonins: new hormones involved in numerous inherited bone disorders. Clin Cases Miner Bone Metab. 2011;8(3):9-13
29. Mossetti G, Rendina D, De Filippo G, Zampa G, Strazzullo P. [Phosphatonins: novel insights and clinical perspectives]. G Ital Nefrol. 2009;26(2):171-180.
30. Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P and Pratt R, 2008. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. Kidney International, 74, 148-157.
31. Berndt T and Kumar R, 2009. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. Physiology (Bethesda), 24, 17-25
32. Bergwitz C and Jüppner H, 2010. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. Annual Review of Medicine, 61, 91-104.
33. Quarles LD, 2008. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. The Journal of Clinical Investigation, 118, 3820-3828.
34. Farrow EG and White KE, 2010. Recent advances in renal phosphate handling. Nature Reviews Nephrology, 6, 207-217.
35. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, Jackman LA, Radcliffe JS, Trevino LL, Donahue SE and Asplin JR, 2011. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 6, 257-264.
36. O'Brien KO, Kerstetter JE and In-sogna KL, 2014. Phosphorus. In: Modern Nutrition in Health and Disease. Eds Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL and Ziegler TR. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 150-158.
37. Takeda E, Yamamoto H, Yamanaoka-Okumura H and Taketani Y, 2012. Dietary phosphorus in bone health and quality of life. Nutrition Reviews, 70, 311-321
38. Anderson J, 2005. Phosphorus. In: Encyclopedia of Human Nutrition. Eds Caballero B, Allen L and Prentice A. Elsevier, Oxford, UK, 486-490.
39. Delgado-Andrade C, Seiquer I, Garcia MM, Galdó G and Navarro MP, 2011. Increased Maillard reaction products intake reduces phosphorus digestibility in male adolescents. Nutrition, 27, 86-91
40. Greger JL, Baligar P, Abernathy RP, Bennett OA and Peterson T, 1978. Calcium, magnesium, phosphorus,

- copper, and manganese balance in adolescent females. *American Journal of Clinical Nutrition*, 31, 117-121.
41. Consolazio CF, Matoush LO, Nelson RA, Harding RS and Canham JE, 1963. Excretion of sodium, potassium, and iron in human sweat and the relationship of each to balance and requirements. *Journal of Nutrition*, 79, 407-415.
  42. Berndt T and Kumar R, 2007. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annual Review of Physiology*, 69, 341-359.
  43. Mount DB YA. Transport of inorganic solutes: Sodium, Chloride, Potassium, Magnesium, Calcium, and Phosphate. In: Brenner & Rector's, *The Kidney* 8th Edition,
  44. Brenner BM, Levine SA (eds), Saunders Elsevier, Philadelphia, Chapter 5, ed2008. 6. Doyle ME, Jan de Beur SM. The skeleton: endocrine regulator of phosphate homeostasis. *Curr Osteoporos Rep*. 2008;6(4):134-141.
  45. Gattineni J, Baum M. Genetic disorders of phosphate regulation. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(9):1477-1487.
  46. Kronenberg HM. NPT2a—the key to phosphate homeostasis. *N Engl J Med*. 2002;347(13):1022-1024.
  47. Komaba H, Fukagawa M. FGF-23: a key player in mineral and bone disorder in CKD. *Nefrologia*. 2009;29(5):392-396.
  48. Tenenhouse HS. Phosphate transport: molecular basis, regulation and pathophysiology. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):572-577.
  49. Capuano P, Radanovic T, Wagner CA, et al. Intestinal and renal adaptation to a low-Pi diet of type II NaPi cotransporters in vitamin D receptor- and 1 $\alpha$ OHase-deficient mice. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;288(2):C429-434.
  50. Bacic D, Lehir M, Biber J, Kaissling B, Murer H, Wagner CA. The renal Na<sup>+</sup>/phosphate cotransporter NaPi-IIa is internalized via the receptor mediated endocytic route in response to parathyroid hormone. *Kidney Int*. 2006;69(3):495-503.
  51. Villa-Bellosta R, Ravera S, Sorribas V, et al. The Na<sup>+</sup>-Pi cotransporter PiT-2 (SLC20A2) is expressed in the apical membrane of rat renal proximal tubules and regulated by dietary Pi. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(4):F691-699.
  52. Moshfegh AJ, Kovalchik AF, Clemens JC. Phosphorus Intake of Americans: What We Eat in American, NHANES 2011-2012. *Food Surveys Research Group Dietary Data Brief No. 15*. 2016.
  53. McClure ST, Chang AR, Selvin E, et al. Dietary Sources of Phosphorus among Adults in the United States: Results from NHANES 2001-2014. *Nutrients* 2017;9.
  54. Leon JB, Sullivan CM, Sehgal AR. The prevalence of phosphorus-containing food additives in top-selling foods in grocery stores. *J Ren Nutr* 2013;23:265-70.e2.
  55. Calvo MS, Uribarri J. Contributions to total phosphorus intake: all sources considered. *Semin Dial* 2013;26:54-61
  56. Calvo MS, Park YK. Changing phosphorus content of the U.S. diet: potential for adverse effects on bone. *J Nutr* 1996;126:1168S-80S
  57. Itkonen ST, Karp HJ, Lamberg-Allardt CJ. Bioavailability of phosphorus. In: Uribarri J, Calvo MS, eds. *Dietary Phosphorus: Health, Nutrition, and Regulatory Aspects*. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2018:221-33.
  58. Scanni R, vonRotz M, Jehle S, et al. The human response to acute enteral and parenteral phosphate loads. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2730-9.
  59. Calvo MS, Uribarri J. Phosphorus in the modern food supply: Underestimation of exposure. In: Gutierrez OM, Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, eds. *Clinical Aspects of Natural and Added Phosphorus in Foods*. New York, New York: Springer-Verlag; 2017:47-76.
  60. Gutierrez OM, Luzuriaga-McPherson A, Lin Y, et al. Impact of phosphorus-based food additives on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4264-71.
  61. Calvo MS, Uribarri J. Public health impact of dietary phosphorus excess on bone and cardiovascular health in the general population. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(1):6-1.
  62. National Institutes of Health. *Dietary Supplement Label Database*. external link disclaimer 2019.
  63. Calvo MS, Moshfegh AJ, Tucker KL. Assessing the health impact of phosphorus in the food supply: issues and considerations. *Adv Nutr* 2014;5:104-13.
  64. Harding JE, Wilson J, Brown J. Calcium and phosphorus supplementation of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:Cd003310.
  65. Karpen HE. Mineral homeostasis and effects on bone mineralization in the preterm neonate. *Clin Perinatol* 2018;45:129-41.
  66. Polisson, R. P., Martinez, S., Khoury, M., Harrell, R. M., Lyles, K. W., Friedman, N., Harrelson, J. M., Reisner, E., Drezner, M. K. Calcification of entheses associated with X-linked hypophosphatemic osteomalacia. *New Eng. J. Med*. 313: 1-6, 1985.
  67. Scriver, C. R., Tenenhouse, H. S., Glorieux, F. H. X-linked hypophosphatemia: an appreciation of a classic paper and a survey of progress since 1958. *Medicine* 70: 218-228, 1991.
  68. Moser, C. R., Fessel, W. J. Rheumatic manifestations of hypophosphatemia. *Arch. Intern. Med*. 134: 674-678, 1974.
  69. A. Gaasbeek and A. E. Meinders, "Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment," *Am J Med*, vol. 118, pp. 1094-101, Oct 2005.
  70. Gibson RS, 2005. *Principles of nutritional assessment*, 2nd edition. Oxford University Press, New York, NY, USA, 928 pp.
  71. Gutierrez OM, 2013. The connection between dietary phosphorus, cardiovascular disease, and mortality: where we stand and what we need to know. *Advances in Nutrition*, 4, 723-729.
  72. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. *klotho* converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF-23. *Nature*. 2006;444(7120):770-774.
  73. Yu X, Ibrahim OA, Goetz R, et al. Analysis of the biochemical mechanisms for the endocrine actions of fibroblast growth factor-23. *Endocrinology*. 2005;146(11):4647-4656.
  74. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997;390(6655):45-51.
  75. Bernstein DS and Newton R (1966). The effect of oral sodium phosphate on the formation of renal calculi and on idiopathic hypercalcaemia. *Lancet* 2: 1105-1107.
  76. Bell RR, Draper HH, Tzeng DY, Shin HK, Schmidt GR (1977). Physiological responses of human adults to foods containing phosphate additives. *J Nutr* 197: 42-50.
  77. Broadus AE, Magee JS, Mallette LE, Horst RL, Lang R, Jensen PS, Gertner JM, Baron R (1983). A detailed evaluation of oral phosphate therapy in selected patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 953-961.
  78. Brixen K, Nielsen HK, Charles P, Mosekilde L (1992). Effect of a short course of oral phosphate treatment on serum parathyroid hormone (1-84) and biochemical markers of bone turnover: a dose-response study. *Calcified Tissues International* 51: 276-281.
  79. Grimm M, Muller A, Hein G, Funfstuck R, Jahreis G (2001). High phosphorus intake only slightly affects serum minerals, urinary pyridinium crosslinks and renal function in young women. *Eur J Clin Nutr* 55: 153-161.
  80. Whybro A, Jagger H, Barker M, Eastell R. (1998). Phosphate supplementation in young men: lack of effect on calcium homeostasis and bone turnover. *Europ J Clin Nutr* 52: 29-33.
  81. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of car-

- diovascular disease in the community. *Arch Intern Med.* 2007;167(9):879-885.
82. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation.* 2005;112(17):2627-2633.
  83. Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(7):1504-1512.
  84. Tuttle KR, Short RA. Longitudinal relationships among coronary artery calcification, serum phosphorus, and kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(12):1968-1973.
  85. Slinin Y, Blackwell T, Ishani A, Cummings SR, Ensrud KE. Serum calcium, phosphorus and cardiovascular events in post-menopausal women. *Int J Cardiol* 2011;149:335-40.
  86. Menon MC, Ix JH. Dietary phosphorus, serum phosphorus, and cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1301:21-6.
  87. Christian S Shinaberger, Sander Greenland, Joel D Kopple, David Van Wyck, Rajnish Mehrotra, Csaba P Kovesdy, Kamyar Kalantar-Zadeh Is Controlling Phosphorus by Decreasing Dietary Protein Intake Beneficial or Harmful in Persons With Chronic Kidney Disease? *Am J Clin Nutr.* 2008 Dec;88(6):1511-8.doi:10.3945/ajcn.2008.26665.
  88. Uribarri J. Phosphorus homeostasis in chronic kidney disease patients with special emphasis on dietary phosphorus intake. *Semin Dial* 2007; 20: 295-301.
  89. Alfrey AC, Legendre GR, Kaehny WD. Dialysis encephalopathy syndrome: possible aluminum intoxications. *N Engl J Med* 1976; 294: 184-188.
  90. Ritz E. Managing mineral balance in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 1): 1-3.
  91. Coladonato JA. Control of hyperphosphatemia among patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 107-114.
  92. W, et al. Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1991; 5: 544-550.
  93. Guillot AP, Hood VL, Runge CF, Genari FJ. The use of magnesium-containing phosphate binders in patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1982; 30: 114-117.
  94. Chertow GM, Dillon MA, Amin N, Burke SK. Sevelamer with and without calcium and vitamin D: observations from a long term open-label clinical trial. *J Ren Nutr* 2000; 10: 125- 132.
  95. Slatopolsky E, Burke SK, Dillon MA and The Renagel Study Group. Renagel, a nonabsorbed calcium- and aluminum free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1999; 55: 299-307.
  96. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. For the Renagel Study Group. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2907-2914.
  97. Emmett M. A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. *Kidney Int* 2004; 90: 25-32.
  98. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-252.
  99. Behets GJ, Verberckmoes SC, D'Haese PC, De Broe ME. Lanthanum carbonate: a new phosphate binder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 403-409.
  100. Locatelli F, D'Amico M, Pontoriero G. Lanthanum carbonate. *Drugs* 2003; 6: 688-695.
  101. Joy MS, Finn WF. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, Phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 96- 107.
  102. Lacour B, Lucas A, Auchere D, Ruellan N, De Serre Patey NM, Druke TB. Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. *Kidney Int* 2005; 67: 1062-1069.
  103. Hergesell O, Ritz E. Stabilized polynuclear iron hydroxide is an efficient oral phosphate binder in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 863-867.
  104. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(9):2600-2608.
  105. Koiwa F, Kazama JJ, Tokumoto A, et al. Sevelamer hydrochloride and calcium bicarbonate reduce serum fibroblast growth factor 23 levels in dialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2005;9(4):336-339.
  106. Gonzalez-Parra E, Gonzalez-Casaus ML, Galán A, et al. Lanthanum carbonate reduces FGF-23 in chronic kidney disease Stage 3 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2567-2571.
  107. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, et al. Early control of PTH and FGF-23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(2):286-291.
  108. Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1519-1524
  109. Burnett SM, Gunawardene SC, Brighurst FR, Jüppner H, Lee H, Finkelstein JS. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res.* 2006;21(8):1187-1196.



## 32. Κάλιο

### Εισαγωγή

Το κάλιο (Κ) είναι ένα άφθονο και εξαιρετικά αντιδραστικό αλκάλιο, το οποίο αποτελεί το 2,4% της μάζας του φλοιού της Γης. Έχει ατομική μάζα 39,1 Da, ανευρίσκεται μόνο σε μια οξειδωτική κατάσταση (+1) και αποτελεί ένα ισχυρό αναγωγικό παράγοντα που οξειδώνεται εύκολα. Λόγω της υψηλής αντιδραστικότητας του, το κάλιο δεν ανευρίσκεται στην φύση ως ελεύθερο, αλλά μόνο υπό την μορφή αλάτων καλίου. Τα άλατα καλίου χαρακτηρίζονται από υψηλή διαλυτότητα <sup>(1-3)</sup>.

Στον ανθρώπινο οργανισμό ανευρίσκεται στο σύνολο των ιστών, καθώς αποτελεί το κύριο ενδοκυττάριο κατιόν και έναν από τους σημαντικότερους ηλεκτρολύτες για την φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού (ηλεκτρολύτης: ουσία που μπορεί να διασπαστεί σε ιόντα (φορτισμένα σωματίδια) μέσα σ' ένα διάλυμα, καθιστώντας το ικανό να επάγει ηλεκτρισμό).

Η ποσότητα του καλίου στον άνθρωπο είναι 45 mmol/kg σωματικού βάρους (1 mmol = 1 χιλιοστοϊσοδύναμο [mEq] ή 39,1 mg καλίου) <sup>(4)</sup>, κάτι που σε έναν ενήλικα με ΣΒ 80 kg ισοδυναμεί με 140 gr καλίου περίπου. Από αυτά, το 98% του καλίου ανευρίσκεται ενδοκυτταρίως και μόνο το 2% εξωκυτταρίως. Η συγκέντρωση του καλίου του εξωκυτταρίου χώρου υπόκειται σε αυστηρό έλεγχο από μια σειρά ομοιοστατικών μηχανισμών (δείτε: Ομοιοστασία του Καλίου).

Ο ρόλος του καλίου είναι βασικός στην διατήρηση της ζωής καθώς συμμετέχει στην ρύθμιση της ενδοκυτταρικής ωσμωτικής πίεσης, στην ρύθμιση του δυναμικού ηρεμίας των κυτταρικών μεμβρανών και στην οξεοβασική ισορροπία <sup>(1-3)</sup>.

### Μεταβολισμός Καλίου

#### Απορρόφηση Καλίου

Το κάλιο ανευρίσκεται τόσο σε επεξεργασμένες όσο και σε μη επεξεργασμένες τροφές. Στις πρώτες βρίσκεται συνδεδεμένο κυρίως με κιτρικά (αποτελώντας πρόδρομο ουσία παραγωγής διπτανθρακικών /  $\text{HCO}_3$ ) και σε μικρότερο βαθμό με φωσφορικά άλατα. Στις επεξεργασμένες τροφές όπου το κάλιο προστίθεται εξωγενώς, η κύρια μορφή του είναι το χλωριούχο κάλιο (KCl). Το χλωριούχο κάλιο αποτελεί και την κύρια μορφή καλίου στα συμπληρώματα διατροφής.

Η απορρόφηση του καλίου της διατροφής λαμβάνει χώρα κυρίως στο λεπτό έντερο μέσω παθητικής διάχυσης <sup>(4-6)</sup>. Έχει προταθεί ότι ένα μέρος του καλίου απορ-

ροφάται και με ενεργητική μεταφορά λόγω της παρουσίας της  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ΑΤΡάσης στην κορυφαία μεμβρανική περιοχή των εντεροκυττάρων (Apical membrane) <sup>(7)</sup>. Στο παχύ έντερο το κάλιο απεκκρίνεται με τον εντερικό αυλό στα πλαίσια ανταλλαγής με το νάτριο. Ένα μέρος από το κάλιο που απεκκρίνεται στον εντερικό αυλό επανορροφάται μέσω ενεργητικής μεταφοράς από την  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ΑΤΡάση των επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου και εν συνεχεία εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία μέσω των διαύλων καλίου της βασηοπλευρικής μεμβράνης (**Εικόνα 32.1**). Ο μηχανισμός αυτός φαίνεται ότι είναι σημαντικός επί στέρσης του καλίου <sup>(8)</sup>.

Ένας αριθμός διατροφικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των διαιτητικών ινών και  $\text{Na}^+$ , μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση και το ισοζύγιο του καλίου.

#### Συστηματική κυκλοφορία Καλίου

Το μεγαλύτερο ποσοστό (80%-90%) του καλίου του πλάσματος ανευρίσκεται ως ελεύθερο κατιόν ( $\text{K}^+$ ), ενώ το 10%-20% είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες <sup>(9)</sup>. Σε υγιή άτομα, οι συγκεντρώσεις καλίου στον ορό κυμαίνονται μεταξύ 3,5 και 5,5 mmol/L, ενώ οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι χαμηλότερες κατά περίπου 0,3 - 0,4 mmol/L. Αυτή η διαφορά οφείλεται στην απελευθέρωση του καλίου κατά τον σχηματισμό θρόμβων <sup>(10,11)</sup>.

Η διατήρηση του καλίου του ορού εντός των φυσιολογικών ορίων ακόμη και κατόπιν μεγάλων διακυμάνσεων στην διατροφική πρόσληψη αποτελεί λειτουργία ενός από τους σημαντικότερους ομοιοστατικούς μηχανισμούς του οργανισμού <sup>(12-14)</sup> (δείτε: ομοιοστασία του καλίου).

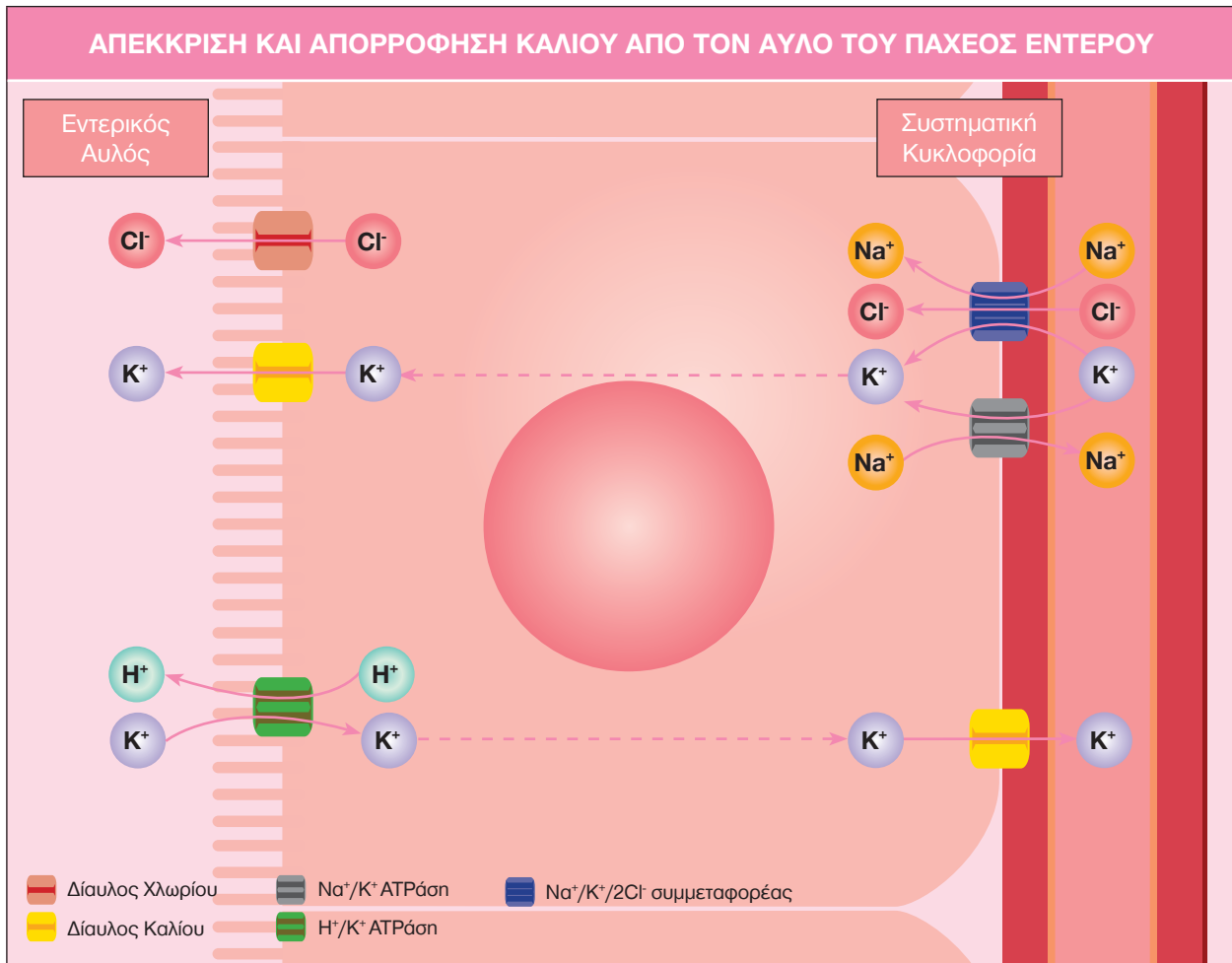
#### Ιστική κατανομή Καλίου

Το 98% του συνόλου του καλίου του οργανισμού ανευρίσκεται ενδοκυτταρίως (στο σύνολο των κυττάρων του οργανισμού) και μόνο το 2% εξωκυτταρίως, καθιστώντας το κάλιο ως το σημαντικότερο ενδοκυττάριο κατιόν.

Το μεγαλύτερο ποσοστό του καλίου του οργανισμού βρίσκεται στους μυς (70%), με μικρότερες ποσότητες να ανευρίσκονται στα οστά, στο ήπαρ, στο δέρμα και στα ερυθρά αιμοσφαίρια (**Πίνακας 32.1**) <sup>(15)</sup>. Τόσο η εξωκυτταρία, όσο και η ενδοκυτταρία συγκέντρωση του καλίου υπόκειται σε αυστηρό ρυθμιστικό έλεγχο (δείτε: ομοιοστασία του καλίου).

Η συνολική ποσότητα του καλίου στον άνθρωπο είναι περίπου 45 mmol/kg σωματικού βάρους, κάτι που σε έναν ενήλικα, σωματικού βάρους 80 kg ισοδυναμεί με 140 gr καλίου περίπου <sup>(6,16-18)</sup>.





**Εικόνα 32.1: Απέκκριση και απορρόφηση Καλίου από τον αυλό του παχέος εντέρου.** Η απέκκριση του καλίου στον εντερικό αυλό μεσολαβείται μέσω της Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPάσης και του Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> συμμεταφορέα της βασεοπλευρικής μεμβράνης ακολουθούμενη από εκροή μέσω των διαύλων καλίου. Ο μηχανισμός αυτός αποτελεί ουσιαστικά ανταλλαγή νατρίου με κάλιο. Η απορρόφηση του καλίου στο εγγύς κόλον γίνεται μέσω ενεργητικής μεταφοράς από την H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPάση των επιθηλιακών κυττάρων. Το κάλιο που εισέρχεται στο εσωτερικό των επιθηλιακών κυττάρων, εισέρχεται εν συνεχεία στη συστηματική κυκλοφορία μέσω των διαύλων καλίου της βασεοπλευρικής μεμβράνης. Ο μηχανισμός αυτός φαίνεται ότι είναι σημαντικός επί στέρσης του καλίου.

## Απέκκριση Καλίου

Η αποβολή του καλίου από τον οργανισμό γίνεται μέσω των νεφρών, του γαστρεντερικού και της εφίδρωσης.

### Νεφρική οδός απέκκρισης του Καλίου

Η νεφρική αποτελεί την κύρια οδό αποβολής του καλίου από τον οργανισμό, καθώς μέσω αυτής αποβάλλεται το 77% - 92% της συνολικής διατροφικής πρόσληψης<sup>(19-20)</sup>. Ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης καλίου από τα νεφρικά σπειράματα είναι 756 mmol/ημέρα (προκύπτει από τον πολλαπλασιασμό του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (180 L/day) με την συγκέντρωση καλίου του πλάσματος (4,2 mmol/L))<sup>(21)</sup>.

Η πλειονότητα του σπειραματικώς διηθηόμενου καλίου επαναρροφάται από το εγγύς εσπειραμένο (65%) και την αγκύλη του Henle (27%), με αποτέλεσμα μια ποσό-

τητα μικρότερη του 10% του σπειραματικώς διηθηόμενου καλίου να φθάνει στο άπω εσπειραμένο. Η ρύθμιση της ημερήσιας νεφρικής απέκκρισης καλίου επιτελείται κατά κύριο λόγο στα τελικά τμήματα των άπω και στα φλοιικά αθροιστικά σωληνάκια και αποτελεί μέρος του ρυθμιστικού μηχανισμού της ομοιοστασίας του καλίου.

### Γαστρεντερική οδός απέκκρισης του Καλίου

Η συγκέντρωση του καλίου των κοπράνων εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις (20 έως 200 mmol/L). Συνήθετα κυμαίνεται γύρω στα 20 mmol/L περίπου, αντιστοιχώντας στο 10% - 20% της συνολικής ποσότητας καλίου που αποβάλλεται από τον οργανισμό<sup>(17,22)</sup>.

Το κάλιο των κοπράνων συνίσταται στο κάλιο που δεν απορροφάται από τις τροφές και σε αυτό που απεκκρίνεται στον εντερικό αυλό:

- μέσω των γαστρεντερικών εκκρίσεων (σίελος, γαστρική έκκριση, χολή και παγκρεατικές εκκρίσεις),
- μέσω της βλέννας,
- μέσω της απόπτωσης και λύσης των κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου,
- άμεσα από τα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου του ειλεού και του παχέος εντέρου.

Το κάλιο των κοπράνων αυξάνεται επί αυξημένης κατάλυσης φυτικών ινών<sup>(23,24)</sup>, παθολογικών καταστάσεων όπως επί διαρροϊκών συνδρόμων<sup>(25)</sup> και νεφρικής ανεπάρκειας<sup>(26)</sup>.

### Απέκκριση Καλίου μέσω της εφίδρωσης

Η συγκέντρωση του καλίου στον ιδρώτα είναι σχετικά χαμηλή. Οι τυπικές τιμές συγκέντρωσης κυμαίνονται από 3 έως 7 mmol/L<sup>(27-30)</sup>. Η συγκέντρωση του καλίου του ιδρώτα δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη σωματική άσκηση<sup>(27)</sup>, από το θερμικό στρες<sup>(31)</sup> την εθνικότητα ή την διατροφική πρόσληψη νατρίου<sup>(32)</sup>, συμπεριλαμβανομένου του διατροφικού περιορισμού καλίου<sup>(29,31)</sup>. Η τυπική ημερήσια ποσότητα καλίου που αποβάλλεται μέσω του ιδρώτα είναι 2–3,5 mmol<sup>(33)</sup>, ενώ σε συνθήκες ακραίας εφίδρωσης η συνολική ημερήσια ποσότητα καλίου που αποβάλλεται στον ιδρώτα μπορεί να φθάσει στα 10–25 mmol<sup>(34)</sup>.

## Ομοιοστασία του Καλίου

Η διατήρηση της ομοιοστασίας του καλίου αποτελεί ένα από τους σημαντικότερους ρυθμιστικούς μηχανισμούς για την διατήρηση της ζωής και στοχεύει στην διατήρηση των συγκεντρώσεων του καλίου στον εξωκυττάριο χώρο εντός ενός μικρού και αυστηρώς καθοριζόμενου ορίου. Η ρύθμιση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης του καλίου γίνεται:

1. **Εξωνεφρικά:** μέσω της διακίνησης του καλίου μεταξύ εξωκυττάρου και ενδοκυττάρου χώρου.
2. **Στους νεφρούς:** μέσω της ρύθμισης της αποβολής του καλίου στα ούρα.

### Εξωνεφρική ρύθμιση της ομοιοστασίας του Καλίου

Αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας, στις διακυμάνσεις του καλίου του εξωκυττάρου χώρου και συνίσταται στην διακίνηση του καλίου μεταξύ εξωκυττάρου και ενδοκυττάρου χώρου. Η ρύθμιση αυτή είναι εξαιρετικά αποτελεσματική, καθόσον μετακίνηση ακόμη και μικρού ποσοστού, της τάξης του 1,5%-2%, του ενδο-

κυττάρου καλίου στον εξωκυττάριο χώρο μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου του πλάσματος έως τα 8 meq/L. Σημαντικό ρόλο στην διαμεμβρανική μετακίνηση του καλίου διαδραματίζει η αντλία Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPάση. Η αντλία αυτή βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη και αντλεί νάτριο από το εσωτερικό προς το εξωτερικό και, αντίστροφα, κάλιο από το εξωτερικό προς το εσωτερικό περιβάλλον του κυττάρου, σε αναλογία 3:2, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην διακυτταρική μετακίνηση και ομοιοστασία του καλίου. Αυτή η σχέση 3:2 είναι κρίσιμη για την διατήρηση του δυναμικού πρεμίας των κυτταρικών μεμβρανών και την φυσιολογική νευρική αγωγιμότητα και μυϊκή σύσπαση.

Η δραστηριότητα της αντλίας Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPάση εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων και των ορμονών του θυρεοειδούς αδένου. Αναφορικά με την ομοιοστασία του καλίου, την δραστηριότητα της αντλίας ρυθμίζουν οι κατεχολαμίνες, η ινσουλίνη και η συγκέντρωση του καλίου στον εξωκυττάριο χώρο. Εκτός της αντλίας Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPάση, στην διαμεμβρανική μετακίνηση του καλίου συμμετέχουν και η αντλία K<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> ATPάση και οι διάλυτοι καλίου της κυτταρικής μεμβράνης.

Η ρύθμιση της διαμεμβρανικής μετακίνησης και της κατανομής του καλίου στο ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο επηρεάζεται από πολλούς φυσιολογικούς και παθολογικούς παράγοντες (**Πίνακας 32.2**).

### Παράγοντες που επηρεάζουν την διαμεμβρανική μετακίνηση του Καλίου

#### Κατεχολαμίνες

Μετά από διέγερσή τους, οι α-αδρενεργικοί υποδοχείς εμποδίζουν και οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς προάγουν την είσοδο του καλίου στα κύτταρα. Η ρύθμιση της συγκέντρωσης του καλίου στο πλάσμα, διαμέσου των κατεχολαμινών, φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από το φορτίο του προσλαμβανόμενου καλίου αφού σε περιπτώσεις φόρτισης με κάλιο δεν παρατηρείται παράλληλη αύξηση των κατεχολαμινών. Η ελεγχόμενη από τους β<sub>2</sub>-υποδοχείς μετακίνηση του καλίου στο εσωτερικό του κυττάρου, πραγματοποιείται άμεσα με την ενεργοποίηση της αντλίας Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPάση και με έμμεσο τρόπο προκαλώντας γλυκογονόλυση, με συνέπεια την εκδήλωση υπεργλυκαιμίας και την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας.

#### Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη προάγει την μετακίνηση του καλίου προς το εσωτερικό των κυττάρων στους σκελετικούς μυς και στο ήπαρ, μέσω της αύξησης της δραστηριότητας της αντλίας Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPάσης. Η δράση αυτή της ινσουλίνης είναι ανεξάρτητη από οποιαδήποτε επίδρασή της στην

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΜΕΜΒΡΑΝΙΚΗΣ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΑΛΙΟΥ

Φυσιολογικοί	Παθολογικοί
Αντλία της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ Κατεχολαμίνες Ινσουλίνη Συγκέντρωση καλίου στο πλάσμα Άσκηση Αλδοστερόνη Εξωκυττάριο pH	Χρόνια νοσήματα Διαταραχές ΟΒΙ Υπερωσμωτικότητα Ρυθμός κυτταρικής καταστροφής/ αναδόμησης Υπεργλυκαιμία Φάρμακα

Πίνακας 32.2: Παράγοντες ρύθμισης της διαμεμβρανικής μετακίνησης και της κατανομής του καλίου στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο.

μεταφορά της γλυκόζης. Η επίδραση της ινσουλίνης στην ομοιοστασία του καλίου χρησιμοποιείται στην θεραπεία της υπερκαλιαιμίας.

### Συγκέντρωση του Καλίου στο πλάσμα

Η συγκέντρωση του καλίου του πλάσματος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα που ρυθμίζει την διακυτταρική μετακίνηση καλίου. Η αύξηση της συγκέντρωσής του στο πλάσμα προάγει την είσοδό του στα κύτταρα, πιθανόν μέσω μηχανισμών παθητικής μεταφοράς. Αντίθετα, η μείωση των επιπέδων του καλίου στο εξωκυττάριο υγρό, λόγω π.χ. απωλειών από το πεπτικό σύστημα, το ουροποιητικό κ.ά., έχει ως αποτέλεσμα την μετακίνησή του από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο.

### Εκγύμναση

Κατά την εκγύμναση παρατηρείται συνήθως αύξηση του εξωκυτταρίου καλίου, καθώς κατά την εκπόλωση των μυϊκών κυττάρων προκαλείται απελευθέρωση καλίου, η οποία υπερβίνει την ικανότητα των κυττάρων για επαναπρόσληψή του μέσω της δράσης της αντλίας  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ . Ένας δεύτερος μηχανισμός που συμμετέχει στην αύξηση του εξωκυτταρίου καλίου κατά την εκγύμναση είναι η αυξημένη έξοδός του από τα κύτταρα μέσω διαύλων καλίου. Πιο συγκεκριμένα στην μεμβράνη των μυϊκών κυττάρων υπάρχουν δίαυλοι καλίου, η διάνοιξη των οποίων εξαρτάται από την συγκέντρωση της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Η μείωση της ATP (ή η αύξηση της διφωσφορικής αδενοσίνης), λόγω κατανάλωσής της κατά την άσκηση, μπορεί να προκαλέσει διάνοιξη περισσότερων διαύλων, διευκολύνοντας έτσι την έξοδο του καλίου από τα κύτταρα. Τέλος επί άσκησης προκαλείται α-αδρενεργική διέγερση και αυξημένη έξοδος καλίου από τα κύτταρα. Η απελευθέρωση καλίου κατά τη διάρκεια της άσκησης έχει, τοπικά στους μύς, αγγειοδιασταλτική δράση, που συμβάλλει στην αύξηση της ροής του αίματος και κατά συνέπεια στην προσφορά ενέργειας στους ασκούμενους μύς.

### Εξωκυττάριο pH

Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας επηρεάζουν την διαμεμβρανική μετακίνηση του καλίου. Επί αλκάλωσης  $\text{H}^+$  εξέρχονται του κυττάρου σε μια προσπάθεια αντιρρόπησης της διαταραχής, κάτι που οδηγεί σε περίσσεια ανιόντων στον ενδοκυττάριο χώρο. Επειδή το κάλιο αποτελεί το κύριο ενδοκυττάριο κατιόν, εισέρχεται στο εσωτερικό του κυττάρου σε μια προσπάθεια αντικατάστασης του  $\text{H}^+$  που εξήλθε για την αντιρρόπηση της αλκάλωσης. Αντιθέτως επί οξέωσης το κάλιο εξέρχεται του κυττάρου (μείωση του pH κατά 0,1 αυξάνει το εξωκυττάριο κάλιο  $\text{meq/L}$ ).

### Υπερωσμωτικότητα

Η συγκέντρωση του καλίου του πλάσματος μπορεί να αυξηθεί κατά 0,4 - 0,8  $\text{meq/L}$  για κάθε 10  $\text{mOsmol/L}$  αύξησης της ωσμωτικότητας του πλάσματος. Η υπερωσμωτικότητα του εξωκυτταρίου υγρού προκαλεί έξοδο νερού από τα κύτταρα λόγω της διαφοράς στην ωσμωτική πίεση εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης. Η έξοδος του νερού από το εσωτερικό των κυττάρων οδηγεί στην έξοδο του ενδοκυτταρίου καλίου με δύο μηχανισμούς:

1. Το εξερχόμενο νερό συμπαρασύρει κάλιο από το εσωτερικό στο εξωτερικό.
2. Η απώλεια νερού αυξάνει την συγκέντρωση του καλίου ενδοκυτταρίως, με αποτέλεσμα την διαφορά στην συγκέντρωσή του στις δύο πλευρές της κυτταρικής μεμβράνης. Έτσι, προκύπτει παθητική έξοδος καλίου μέσω των διαύλων καλίου της κυτταρικής μεμβράνης.

### Κυτταρική λύση/Κυτταρική παραγωγή

Κάθε κατάσταση που προκαλεί κυτταρική λύση όπως είναι το τραύμα, το σύνδρομο λύσης του όγκου, προ-

κύπτει απελευθέρωση ηλεκτρολυτών καλίου στον εξωκυττάριο χώρο.

Αντιθέτως, καταστάσεις που σχετίζονται με έντονη παραγωγή νέων κυττάρων (π.χ. επί θεραπείας μεγαλοβλαστικής αναιμίας) έχουν ως αποτέλεσμα την μετακίνηση καλίου ενδοκυττάρως μέσα στα νέα κύτταρα και την πρόκληση.

### Αλδοστερόνη

Στην εξωνεφρική ομοιοστασία του καλίου, πέρα από τους παραπάνω παράγοντες, συμμετέχει και η αλδοστερόνη, η οποία εκτός από την επίδρασή της στην απέκκριση του καλίου από τους νεφρούς (δείτε: Νεφρική ρύθμιση της ομοιοστασίας του Καλίου), θεωρείται ότι αυξάνει και την είσοδό του στο εσωτερικό των κυττάρων.

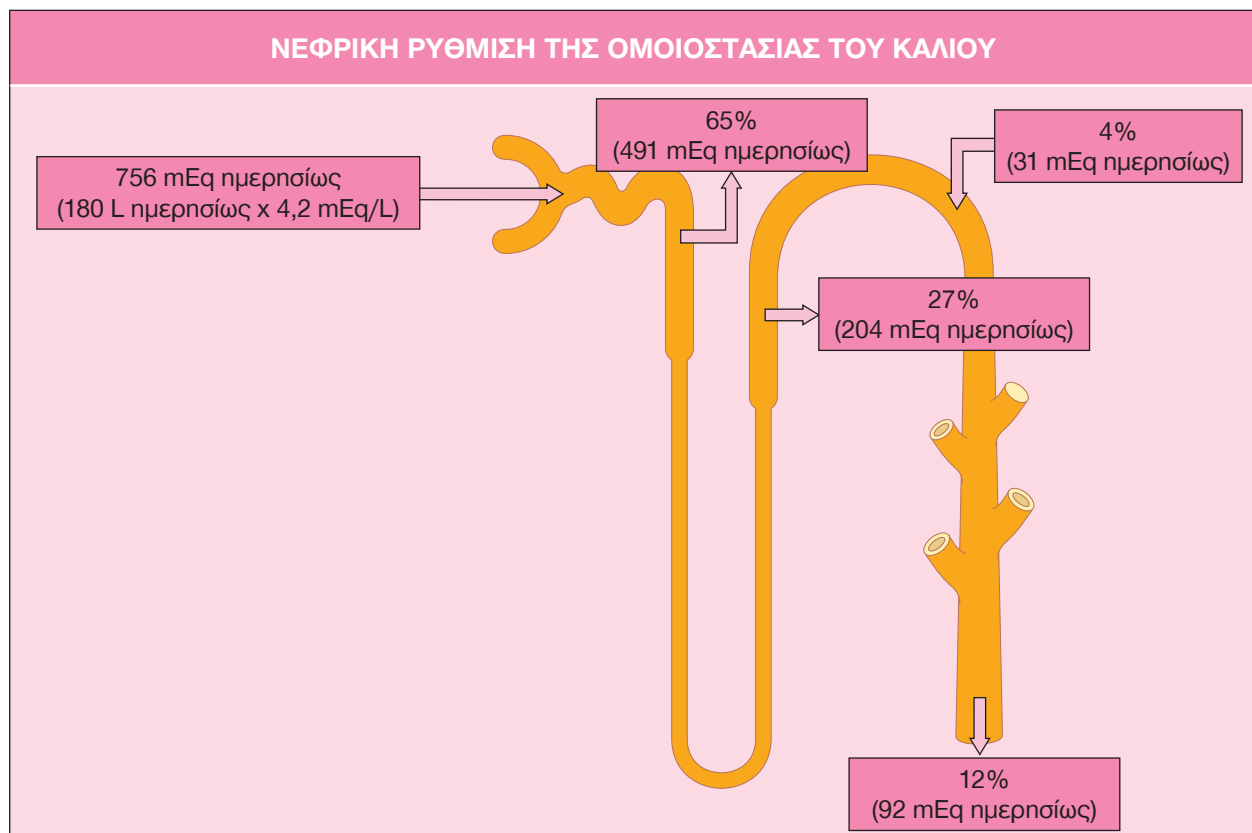
## Νεφρική ρύθμιση της ομοιοστασίας του Καλίου

Αποτελεί τον δεύτερο μηχανισμό άμυνας στις διακυμάνσεις του καλίου του εξωκυττάρου χώρου (**Εικόνα**

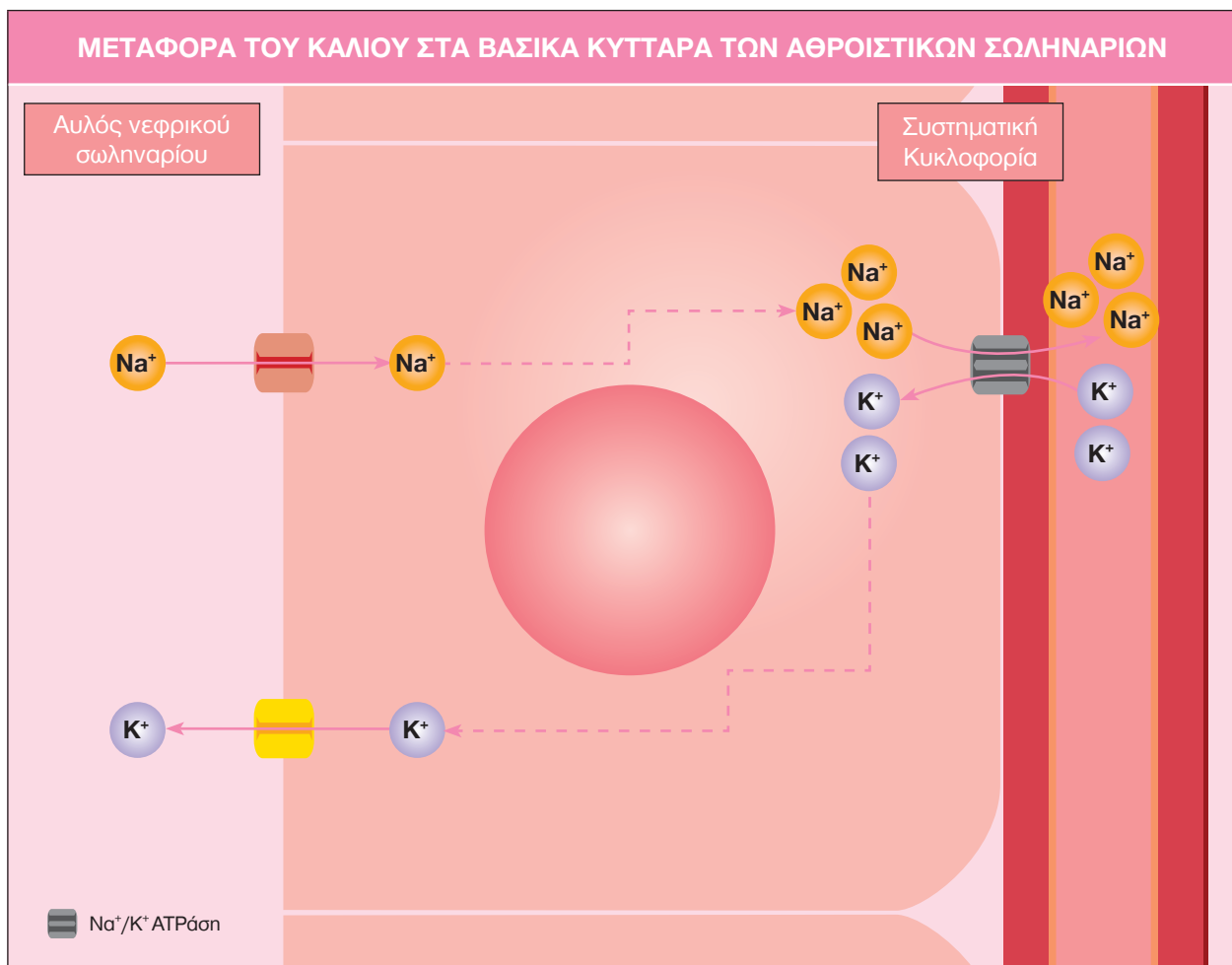
**32.2**). Το 65%-70% από το διηθούμενο κάλιο επαναρροφάται από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια και η λειτουργία αυτή είναι σταθερή και δεν εξαρτάται από τις μεταβολές στην διαιτητική πρόσληψή του. Ακολούθως το κάλιο εκκρίνεται στο κατιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και επαναρροφάται στο ανιόν σκέλος της, διαμέσου του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ . Αυτή η επαναρρόφηση του καλίου μπορεί να αντιστραφεί με την χορήγηση διουρητικών της αγκύλης ή την χορήγηση μεγάλου φορτίου καλίου. Η διπλή λειτουργία έκκρισης και απορρόφησης καλίου μέσα στην αγκύλη του Henle ονομάζεται «μυελική επανακυκλοφορία» και ο λόγος που αυτή συμβαίνει δεν έχει διευκρινιστεί.

Ωστόσο το μεγαλύτερο ποσοστό απέκκρισης του καλίου, λαμβάνει χώρα στα άπω εσπειραμένα και στα αθροιστικά σωληνάρια, αποτελώντας τον κύριο μηχανισμό ρύθμισης της νεφρικής ομοιοστασίας του καλίου.

Κυρίαρχο ρόλο στην μεταφορά του καλίου στα αθροιστικά σωληνάρια κατέχουν τα βασικά ή θεμέλια κύτταρα. Το κάλιο εισέρχεται στα βασικά κύτταρα από το αίμα, διαμέσου της βασικοπλάγιας μεμβράνης με τη βοήθεια



**Εικόνα 32.2: Νεφρική ρύθμιση της ομοιοστασίας του Καλίου.** Το μεγαλύτερο μέρος του καλίου που διηθείται σπειραματικώς επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (~65%). Ακολούθως το κάλιο εκκρίνεται στο κατιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και επαναρροφάται στο ανιόν σκέλος της, διαμέσου του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  (~27%). Το βασικό μέρος του νεφρώνα που συμμετέχει στην ρύθμιση της νεφρικής ομοιοστασίας του καλίου είναι το άπω εσπειραμένο σωληνάριο και τα αθροιστικά σωληνάρια. Εκεί το κάλιο εκκρίνεται στον αυλό σε ποσοστό περίπου 4%. Έτσι το συνολικό ποσοστό του καλίου που αποβάλλεται στα ούρα σε φυσιολογικές συνθήκες ανέρχεται στο 12% του καλίου που διηθείται σπειραματικώς.



Εικόνα 32.3: Μεταφορά του K<sup>+</sup> στα βασικά κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων.

της Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ΑΤΡάσης. Ακολούθως εκκρίνεται στον αυλό διαμέσου των διαύλων καλίου, με κινητήρια δύναμη την ηλεκτροχημική διαφορά συγκέντρωσης (Εικόνα 32.3).

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την νεφρική απέκκριση του καλίου από τα βασικά κύτταρα εξαρτάται από <sup>(35)</sup>:

- 1. Την ενδοκυτάρια συγκέντρωση του K<sup>+</sup>:** η μεγάλη ή μικρή ενδοκυτάρια συγκέντρωση του K<sup>+</sup> στα κύτταρα του άπω εσπειραμένου και στα φλοιικά αθροιστικά σωληνάκια μεταβάλλει την χημική κλίση μεταξύ του εσωτερικού του κυττάρου και του αυλού του σωληναρίου. Με την σειρά της η ενδοκυτάρια συγκέντρωση του K<sup>+</sup> στα κύτταρα του άπω εσπειραμένου και στα φλοιικά αθροιστικά σωληνάκια εξαρτάται από την συγκέντρωση του στο πλάσμα. Έτσι επί αύξησης της συγκέντρωσης του K<sup>+</sup> του πλάσματος, αυξάνεται η ενδοκυτάρια συγκέντρωσή του στα κύτταρα του άπω εσπειραμένου και στα φλοιικά αθροιστικά σωληνάκια και ως εκ τούτου μεταβάλλεται η χημική κλίση μεταξύ του εσωτερικού του κυττάρου και του αυλού του σωληναρίου και αυξάνεται η έκκριση του K<sup>+</sup> στο εσωτερικό του αυλού.
- 2. Το pH του αίματος:** η αλκάλωση αυξάνει και η οξεία οξέωση μειώνει την απέκκριση K<sup>+</sup> στα ούρα.
- 3. Τη διακυτταρική διαφορά δυναμικού μεταξύ της πλευράς του αίματος (+) και της πλευράς του αυλού (-) του άπω σωληναρίου:** η διακυτταρική διαφορά δυναμικού μεταξύ της πλευράς του αίματος (+) και της πλευράς του αυλού (-) του άπω σωληναρίου ευνοεί την απέκκριση K<sup>+</sup>.
- 4. Την ταχύτητα ροής των ούρων στο άπω σωληνάριο:** όταν η ροή αυξάνεται (π.χ. αύξηση πρόσληψης NaCl, οσμωτική διούρηση, αναστολή επαναρρόφησης Na<sup>+</sup> στο εγγύς σωληνάριο ή στην αγκύλη του Henle μετά από την λήψη διουρητικών) εκκρίνεται στα ούρα περισσότερο K<sup>+</sup>.
- 5. Την αλδοστερόνη:** διεγείρει την επαναρρόφηση του Na<sup>+</sup> στα κύτταρα του άπω εσπειραμένου και με αυτό τον τρόπο προκαλεί την ανάπτυξη υψηλό-

τερου διακυτταρικού δυναμικού (αυξάνει την ηλεκτρική δυναμικότητα του αυλού), το οποίο με την σειρά του αυξάνει την έκκριση καλίου στο εσωτερικό του αυλού.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, ενώ ο νεφρός απεκκρίνει αποτελεσματικά το κάλιο όταν η διατροφική πρόσληψη του καλίου είναι υψηλή, δεν καταφέρνει το ίδιο αποτελεσματικά να συγκρατεί το κάλιο όταν η διατροφική πρόσληψη και συνεπώς η συγκέντρωση καλίου στον ορό είναι μειωμένα. Δηλαδή ενώ ο φυσιολογικός νεφρός προστατεύει από την υπερκαλιαιμία, λόγω αυξημένης διατροφικής πρόσληψης καλίου, δεν καταφέρνει να προστατέψει τον ανθρώπινο οργανισμό από την υποκαλιαιμία της μειωμένης διατροφικής πρόσληψης.

Αυτό το χαρακτηριστικό, είναι εξελικτικό κατάλοιπο, καθώς η προϊστορικού τύπου διατροφή περιελάμβανε την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων ακαλλιέργητων τροφών οι οποίες περιείχαν και πρόσφεραν μεγάλες ποσότητες καλίου. Κάτω από αυτές τις συνθήκες ο ανθρώπινος νεφρός ανέπτυξε την ικανότητα να απεκκρίνει αποτελεσματικά την περίσσεια καλίου.

Στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η ομοιοστάση του καλίου διατηρείται στα φυσιολογικά όρια μέχρι να μειωθεί σημαντικά η σπειραματική διήθηση. Αυτό γίνεται επειδή αυξάνει η ανά νεφρώνα ικανότητα αποβολής  $K^+$ . Επίσης

αυξάνει και το ποσοστό αποβολής καλίου από τον εντερικό σωλήνα.

Οι παράγοντες και οι μηχανισμοί ρύθμισης της ομοιοστασίας του καλίου στον άνθρωπο περιγράφονται συγκεντρωτικά στον **πίνακα 32.3**.

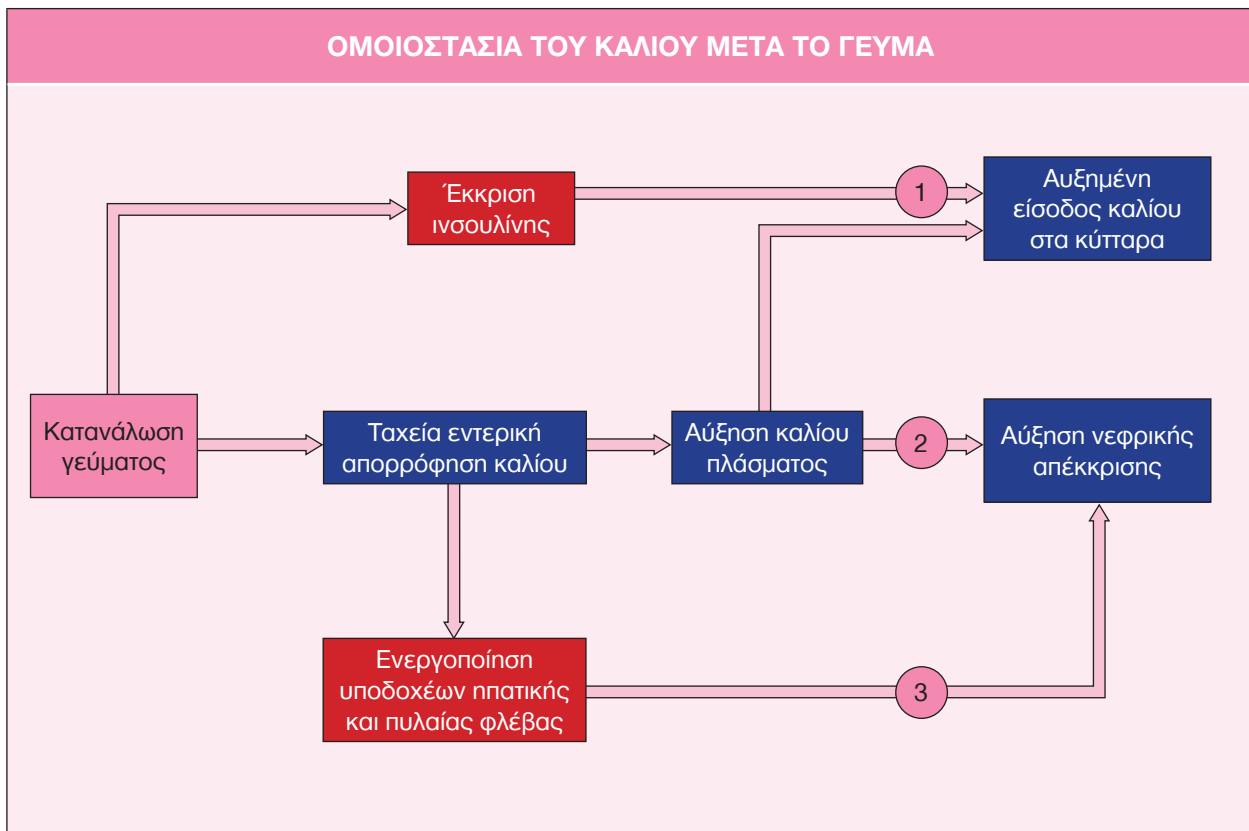
## Ομοιοστασία του Καλίου μετά το γεύμα

Η διατροφική πρόσληψη του καλίου αυξάνει μεταγευματικά την συγκέντρωσή του στο πλάσμα κάτι που πυροδοτεί μια ακολουθία φυσιολογικών μηχανισμών που επαναφέρουν το κάλιο στα φυσιολογικά επίπεδα. Αρχικά παρατηρείται μια γρήγορη μετακίνηση της μεγαλύτερης ποσότητας του καλίου στο εσωτερικό των κυττάρων (λόγω τόσο της αύξησης της συγκέντρωσης του καλίου του πλάσματος, όσο και λόγω της μεταγευματικής έκκρισης ινσουλίνης)<sup>(36, 37)</sup>, ακολουθούμενη εντός 6-8 ωρών από την απέκκριση της περίσσειάς του με τα ούρα (μέσω της αύξησης έκκρισης αλδοστερόνης)<sup>(36)</sup>.

Τα τελευταία χρόνια περιγράφηκε και ένας τρίτος μηχανισμός, αυτός της άμεσης μεταγευματικής καλιούρησης, πριν την αύξηση των επιπέδων του καλίου του πλάσματος. Πιο συγκεκριμένα από μελέτες σε ζώα διαπιστώθηκε ότι το φορτίο καλίου που προκύπτει από αυξημένη διατροφική πρόσληψη οδηγεί σε άμεση καλιούρηση, μέσω υποδοχέων καλίου στο έντερο, στην

ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΑΛΙΟΥ			
Διακυτταρική μετακίνηση Καλίου		Νεφρική απέκκριση του Καλίου	
Παράγοντες που αυξάνουν την είσοδο καλίου στο κύτταρο	Παράγοντες που αυξάνουν την έξοδο καλίου από το κύτταρο	Παράγοντες που αυξάνουν την νεφρική απέκκριση καλίου	Παράγοντες που μειώνουν την νεφρική απέκκριση καλίου
<ul style="list-style-type: none"> <li>Αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου του πλάσματος</li> <li>Ινσουλίνη</li> <li>Αλδοστερόνη</li> <li><math>\beta_2</math> αδρενεργικοί αγωνιστές</li> <li><math>\alpha</math>-αδρενεργικοί ανταγωνιστές</li> <li>Αλκάλωση</li> <li>Αυξημένη κυτταρική σύνθεση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μείωση της συγκέντρωσης του καλίου του πλάσματος</li> <li>Γλυκαγόνη</li> <li>Αύξηση της ωσμωτικότητας</li> <li><math>\beta_2</math> αδρενεργικοί ανταγωνιστές</li> <li><math>\alpha</math>-αδρενεργικοί αγωνιστές</li> <li>Οξέωση</li> <li>Εκγύμναση</li> <li>Κυτταρική λύση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου του πλάσματος</li> <li>Αλκάλωση</li> <li>Αυξημένη διακυτταρική διαφορά δυναμικού μεταξύ της πλευράς του αίματος (+) και της πλευράς του αυλού (-) του άπω σωληναρίου</li> <li>Αυξημένη ταχύτητα ροής των ούρων στο άπω σωληνάριο</li> <li>Αλδοστερόνη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μείωση της συγκέντρωσης του καλίου του πλάσματος</li> <li>Οξέωση</li> <li>Μειωμένη διακυτταρική διαφορά δυναμικού μεταξύ της πλευράς του αίματος (+) και της πλευράς του αυλού (-) του άπω σωληναρίου</li> <li>Μειωμένη ταχύτητα ροής των ούρων στο άπω σωληνάριο</li> </ul>

Πίνακας 32.3: Μηχανισμοί ρύθμισης και παράγοντες που επηρεάζουν την ομοιοστασία του Καλίου στον άνθρωπο.



Εικόνα 32.4: Μεταγευματική ομοιοστασία του Καλίου.

ηπατική και πυλαία φλέβα και στο ήπαρ, πολύ πριν μεταβληθεί η συγκέντρωσή του στο πλάσμα<sup>(38)</sup> (Εικόνα 32.4).

## Βιολογικός ρόλος Καλίου

Ο ρόλος του καλίου είναι εξαιρετικά σημαντικός για την φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού<sup>(2)</sup> καθώς:

1. Διατηρεί την ωσμωτική ακεραιότητα των κυττάρων, καθώς ευθύνεται για την ενδοκυττάρια ωσμωτική πίεση.
2. Συμμετέχει στην ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας (μέσω της  $H^+-K^+$ ATPάσης).
3. Συμβάλλει στην φυσιολογική επιτέλεση αντιδράσεων που λαμβάνουν χώρα στα κύτταρα και σχετίζονται με:
  - τον μεταβολισμό των υδατανθράκων και την παραγωγή ενέργειας,
  - τον μεταβολισμό των αμινοξέων και την σύνθεση των πρωτεϊνών,
  - τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό,

- και την μετάδοση του κυτταρικού σήματος.

4. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διεγερσιμότητα των σκελετικών μυών, των λείων μυϊκών ινών και του καρδιακού μυός καθώς και των νευρικών κυττάρων (δείτε: Κάλιο και δυναμικό ηρεμίας και ενέργειας).

## Κάλιο, δυναμικό ηρεμίας και ενέργειας

### Δυναμικό ηρεμίας

Σε όλα τα κύτταρα υπάρχει διαφορά δυναμικού μεταξύ του εσωτερικού και του εξωτερικού της κυτταρικής μεμβράνης, η οποία οφείλεται στην περίσσεια θετικά φορτισμένων ιόντων στον εξωκυττάριο έναντι του ενδοκυττάριου χώρου. Πιο συγκεκριμένα τόσο στον εξωκυττάριο όσο και στον ενδοκυττάριο χώρο υπάρχουν αρνητικά και θετικά φορτία (ιόντα) ίσα μεταξύ τους. Στον εξωκυττάριο χώρο το κύριο κατιόν είναι το  $Na^+$  και το κύριο ανιόν το  $Cl^-$ , ενώ στον ενδοκυττάριο χώρο το κύριο κατιόν είναι το  $K^+$  και μεγάλα οργανικά ανιόντα. Η περίσσεια αρνητικά φορτισμένων ιόντων στο εσωτερικό της κυτταρικής μεμβράνης, προκαλεί διαφορά δυναμικού (πόλωση) μεταξύ του εσωτερικού και του εξωτερικού της κυτταρικής μεμβράνης. Το δυναμικό αυτό ονομάζεται δυναμικό ηρεμίας, είναι χαρακτηριστικό για κάθε

είδος κυττάρου και έχει μέγεθος λίγα mV, διότι στην γένεσή του συμμετέχει μόνον ένας πολύ μικρός αριθμός ιόντων.

### Διεγερσιμότητα-Δυναμικό ενέργειας

Δυναμικό ηρεμίας παρουσιάζουν όλα τα είδη κυττάρων. Δύο όμως είδη κυττάρων, τα μυϊκά και τα νευρικά, παρουσιάζουν διεγερσιμότητα, έχουν δηλαδή την ικανότητα να απαντούν σε κάποιο ερέθισμα (μηχανικό, χημικό, ηλεκτρικό) με παραγωγή ηλεκτρικού σήματος που μεταφέρεται αμείωτο κατά μήκος της μεμβράνης. Τα κύτταρα αυτά ονομάζονται διεγέρσιμα κύτταρα. Η απότομη παλμική μεταβολή του δυναμικού της μεμβράνης ενός διεγέρσιμου κυττάρου μετά την δράση ερεθίσματος το οποίο υπερβαίνει ένα κατώφλι δυναμικού (δυναμικό ουδού) ονομάζεται δυναμικό ενέργειας. Το δυναμικό ενέργειας έχει δύο φάσεις: Την εκπόλωση, την αναστροφή δηλαδή του δυναμικού και την επαναπόλωση, την επάνοδο του δυναμικού στην αρχική κατάσταση πόλωσης (Εικόνα 32.5).

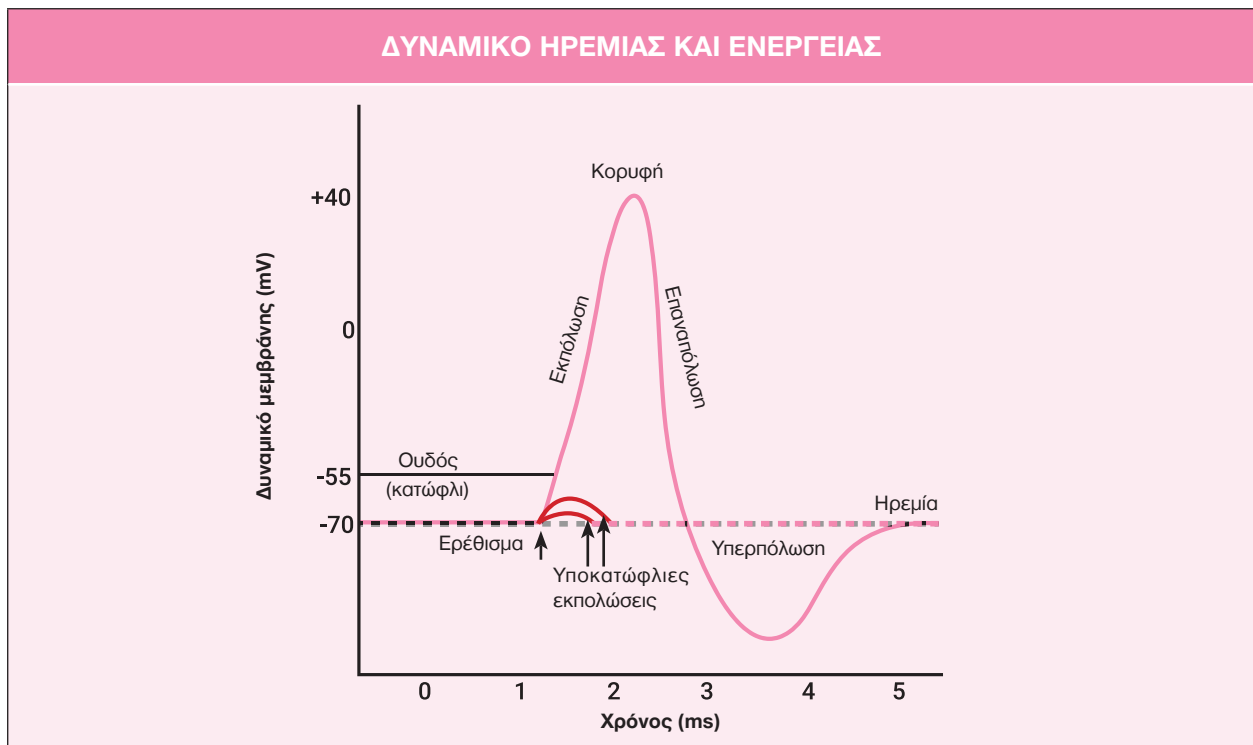
### Μηχανισμός γένεσης του δυναμικού ηρεμίας και του δυναμικού ενέργειας στα διεγέρσιμα κύτταρα

Σε συνθήκες ηρεμίας το  $\text{Na}^+$  βρίσκεται κυρίως εξωκυττάρια ενώ το  $\text{K}^+$  ενδοκυττάρια και η μεμβράνη είναι ελάχιστα διαπερατή για τα ιόντα  $\text{Na}^+$ , ενώ παρουσιάζει 50-100 φορές μεγαλύτερη διαπερατότητα για τα ιόντα  $\text{K}^+$  <sup>(21)</sup>.

Τα ιόντα αυτά μπορούν να διακινήθούν διαμέσου της μεμβράνης <sup>(21)</sup>:

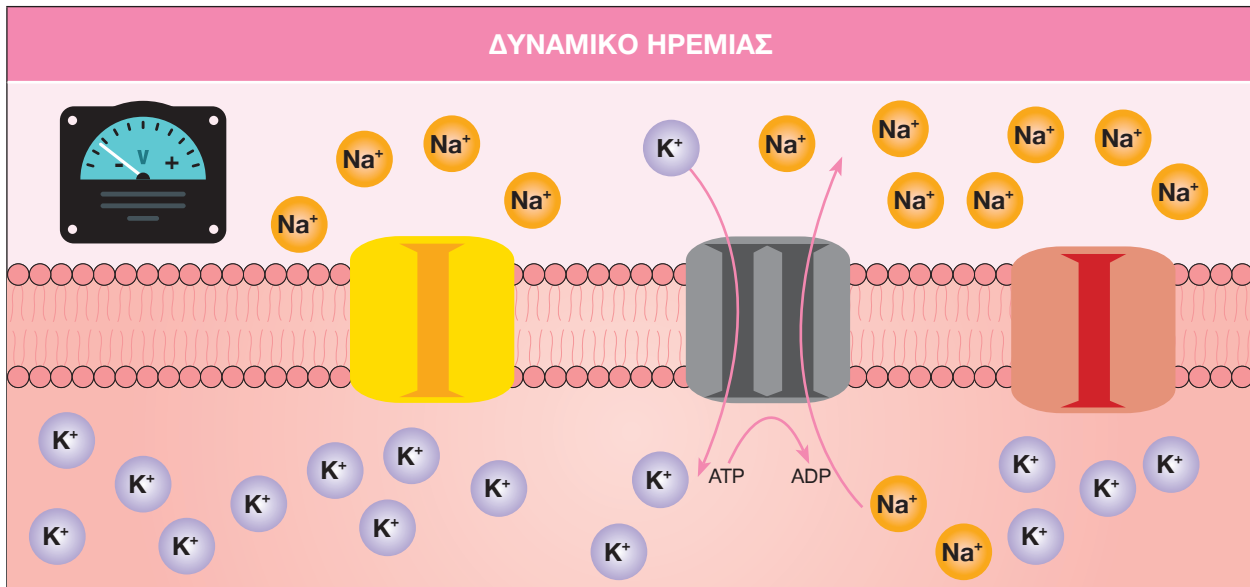
- Είτε σύμφωνα προς την κλίση συγκέντρωσης με απλή διάχυση: Η διάχυση επιτελείται από ειδικές θέσεις της μεμβράνης, τους διαύλους  $\text{Na}^+$  και τους διαύλους  $\text{K}^+$ , που ελέγχονται από ηλεκτρικά φορτισμένες πύλες που μπορούν να τους ανοίγουν και να τους κλείνουν.
- Είτε αντίθετα προς την κλίση συγκέντρωσης με ενεργητική μεταφορά: Η ενεργητική μεταφορά επιτελείται με την αντλία  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ ATPάση, μια πρωτεΐνη που διασπά το ATP και με την ενέργεια αυτή μεταφέρει ταυτόχρονα τρία μόρια  $\text{Na}^+$  έξω από το κύτταρο και δύο μόρια  $\text{K}^+$  μέσα σε αυτό.

Για τη γένεση και τη συντήρηση του δυναμικού ηρεμίας είναι υπεύθυνη κυρίως η αντλία  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ . Αυτή τραβά συνεχώς μόρια  $\text{Na}^+$  προς τα έξω και αφήνει ίσο αριθμό ανιόντων μέσα στο κύτταρο, δεδομένου ότι τα ανιόντα είναι μεγάλα μόρια που δεν μπορούν να διασχίσουν την κυτταρική μεμβράνη (Εικόνα 32.6). Τα ανιόντα αυτά έλκουν για ηλεκτροστατικούς λόγους μέσα στο κύτταρο ιόντα  $\text{K}^+$  που μπορούν να διαπεράσουν την κυτταρική μεμβράνη. Με τον τρόπο αυτό συγκεντρώνονται ιόντα  $\text{Na}^+$  έξω από το κύτταρο και ιόντα  $\text{K}^+$  μέσα σε αυτό, ενώ το κύτταρο βρίσκεται σε κατάσταση ηλεκτροχημικής ισορροπίας, στην οποία δεν υπάρχει πια καθαρή κίνηση ιόντων <sup>(21)</sup>.



Εικόνα 32.5: Διάγραμμα δυναμικού ηρεμίας και ενέργειας.



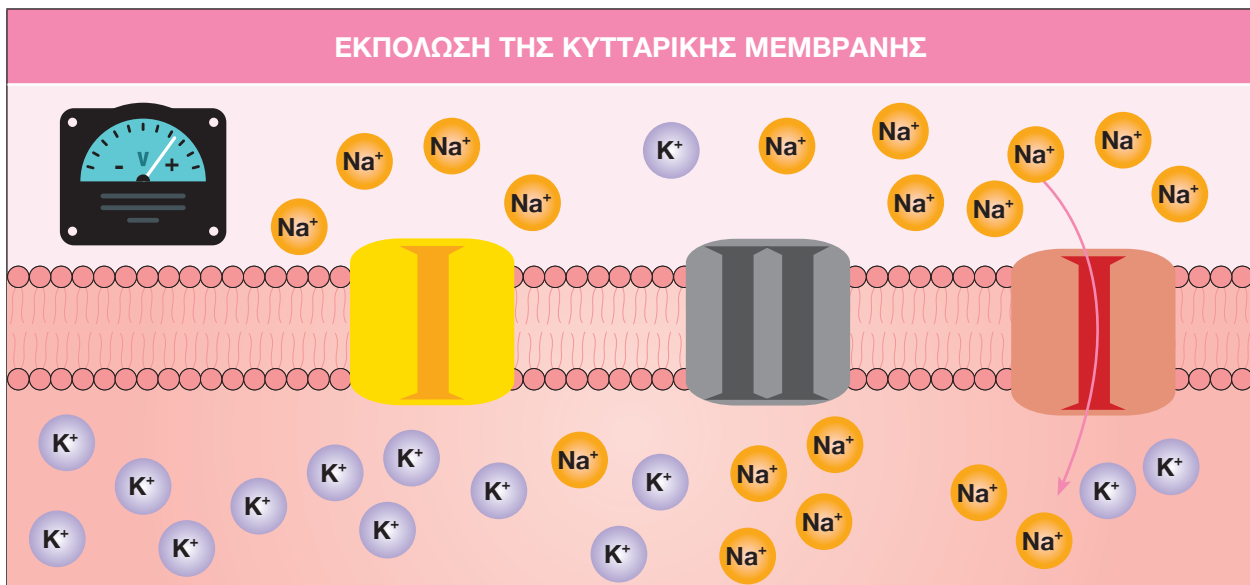


**Εικόνα 32.6: Δυναμικό ηρεμίας.** Επί δυναμικού ηρεμίας όλοι οι διάλυτοι  $\text{Na}^+$  και η πλειοψηφία των διαύλων  $\text{K}^+$  παραμένουν κλειστοί. Η αντλία  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  τραβά συνεχώς μόρια  $\text{Na}^+$  προς τα έξω και αφήνει ίσο αριθμό ανιόντων μέσα στο κύτταρο, δεδομένου ότι τα ανιόντα είναι μεγάλα μόρια που δεν μπορούν να διασχίσουν την κυτταρική μεμβράνη. Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται και συντηρείται το δυναμικό ηρεμίας.

Όταν κάποιο ερέθισμα προκαλέσει μια αρχική μεταβολή στο δυναμικό της μεμβράνης και το δυναμικό φθάσει στο επίπεδο πυροδότησης, ανοίγουν για ελάχιστα msec όλοι οι διάλυτοι  $\text{Na}^+$ , με αποτέλεσμα εισροή των ιόντων  $\text{Na}^+$  στο κύτταρο με απλή διάχυση και αντιστροφή της πολικότητας της μεμβράνης που φτάνει σε θετικοποίηση του εσωτερικού του κυττάρου (εκπόλωση) (Εικόνα 32.7).

Το μέγιστο ύψος της εκπόλωσης είναι χαρακτηριστικό για το είδος του κυττάρου. Μετά από μια εκπόλωση, η επιστροφή στο δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης ονομάζεται επαναπόλωση. Μια αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης προς την αρνητική κατεύθυνση (δηλαδή, πιο αρνητικό από το δυναμικό ηρεμίας) ονομάζεται υπερπόλωση.

Η χορήγηση ενός νέου ερεθίσματος στο κύτταρο στην



**Εικόνα 32.7: Εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης.** Όταν επιδράσει ένα ερέθισμα στην επιφάνεια της μεμβράνης των κυττάρων που εμφανίζουν διεγερσιμότητα, κάποιοι διάλυτοι  $\text{Na}^+$  ανοίγουν προκαλώντας μια αρχική μεταβολή στο δυναμικό της μεμβράνης. Όταν η μεταβολή του δυναμικού φθάσει στο επίπεδο πυροδότησης, ανοίγουν για ελάχιστα msec όλοι οι διάλυτοι  $\text{Na}^+$ , με αποτέλεσμα εισροή των ιόντων  $\text{Na}^+$  στο κύτταρο με απλή διάχυση και αντιστροφή της πολικότητας της μεμβράνης που φτάνει σε θετικοποίηση του εσωτερικού του κυττάρου (εκπόλωση).

διάρκεια της εκπόλωσης και στην αρχή της επαναπόλωσης δεν μπορεί να προκαλέσει νέο δυναμικό ενεργείας όποια ένταση και αν έχει αυτό το ερέθισμα. Την χρονική αυτή περίοδο ονομάζουμε απόλυτη ανερέθιστη περίοδο. Αμέσως μετά και μέχρι το τέλος του δυναμικού ενεργείας ακολουθεί η σχετική ανερέθιστη περίοδος, κατά την οποία ερέθισμα μεγαλύτερης έντασης του συνήθους μπορεί να προκαλέσει νέο δυναμικό ενεργείας <sup>(21)</sup>.

Από τα ανωτέρω γίνεται κατανοητό ότι το κάλιο διαδραματίζει βασικό ρόλο στην δημιουργία και διατήρηση του δυναμικού ηρεμίας, καθώς και στην δημιουργία του δυναμικού ενέργειας και της διεγερσιμότητας των μυϊκών και νευρικών κυττάρων.

Ως εκ τούτου τόσο η υποκαλιαιμία, όσο και η υπερκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσουν σε θανατηφόρο μυϊκή παράλυση και καρδιακές αρρυθμίες, καθώς επηρεάζεται η φυσιολογική αγωγιμότητα των νευρικών κυττάρων, των μυϊκών κυττάρων και του καρδιακού μυός <sup>(21)</sup>.

## Κάλιο και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Καλίου

Τόσο στις ΗΠΑ (FNB) <sup>(1)</sup> όσο και στην Ευρωπαϊκή Ένωση (EFSA) <sup>(2)</sup>, έχουν καθοριστεί επίπεδα επαρκούς πρόσληψης (Adequate Intake - AI) για το κάλιο (**Πίνακες 32.4 και 32.5**) λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων για τον καθορισμό AR (μέσης απαίτησης) και PRI (πληθυσμιακής πρόσληψης αναφοράς).

Ο καθορισμός των επιπέδων επαρκούς πρόσληψης του καλίου από το FNB στηρίχθηκε σε δεδομένα από τη μέση διατροφική πρόσληψη καλίου σε υγιείς ενήλικες, ενώ η EFSA στηρίχθηκε σε δεδομένα σχετικά με την συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης καλίου με την αρτηριακή πίεση και τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

### Διατροφικές πηγές Καλίου

Το κάλιο ανευρίσκεται σε μια μεγάλη ποικιλία φυτικών και ζωικών τροφών. Τα φρούτα και τα λαχανικά αποτελούν εξαιρετικές πηγές καλίου, όπως και ορισμένα όσπρια και οι πατάτες. Το κόκκινο κρέας, τα πουλερικά, τα ψάρια, το γάλα, το γιαούρτι και οι ξηροί καρποί περιέχουν επίσης κάλιο, αν και σε μικρότερες ποσότητες <sup>(6)</sup>. Μεταξύ των αμυλούχων τροφίμων, το αλεύρι ολικής αλέσεως και το καστανό ρύζι περιέχουν περισσότερο κάλιο, εν συγκρίσει με τα εξευγενισμένα αντίστοιχα, όπως είναι το αλεύρι λευκού σίτου και το άσπρο ρύζι <sup>(39)</sup>.

Το γάλα, ο καφές, το τσάι, λοιπά μη αλκοολούχα ποτά και οι πατάτες αποτελούν τις κύριες διατροφικές πηγές του καλίου στην διατροφή των ενηλίκων των ΗΠΑ <sup>(40)</sup>. Στα

παιδιά οι κύριες διατροφικές πηγές του καλίου είναι το γάλα, τα φρούτα, οι χυμοί φρούτων και οι πατάτες <sup>(41)</sup>.

Επειδή ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού καταναλώνει κάλιο σε ποσότητες που είναι σημαντικά χαμηλότερες από την επαρκή ημερήσια πρόσληψη και επειδή η μειωμένη διατροφική πρόσληψη καλίου συνδέεται με δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία, το κάλιο έχει αναγνωριστεί ως θρεπτικό συστατικό υψηλής σπουδαιότητας για την δημόσια υγεία στις Κατευθυντήριες Διατροφικές Οδηγίες 2015-2020 για τους Αμερικανούς (2015-2020, Dietary Guidelines for Americans), ενώ το 2016, η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) συνέστησε την υποχρεωτική αναγραφή της συγκέντρωσης του καλίου στις ετικέτες των τροφίμων <sup>(42)</sup>.

### Κάλιο σε συμπληρώματα διατροφής

Στα συμπληρώματα διατροφής, το κάλιο ανευρίσκεται κυρίως ως χλωριούχο κάλιο, αν και σπανιότερα χρησιμοποιούνται και άλλες μορφές - όπως το κιτρικό, το φωσφορικό, το ασπαρτικό, το διπτανθρακικό και το γλυκονικό κάλιο <sup>(43)</sup>. Όπως συμβαίνει και με τα άλλα μέταλλα, η περιεκτικότητα του καλίου που αναγράφεται στην ετικέτα των συμπληρωμάτων αφορά στο στοιχειακό κάλιο και όχι στο συνολικό βάρος του άλατος καλίου. Το ιωδιούχο κάλιο (σε ποσότητες μικρογραμμαρίων) που χρησιμοποιείται στα συμπληρώματα, χρησιμεύει ως πηγή ανόργανου ιωδίου και όχι καλίου.

Η συνήθης συγκέντρωση καλίου στις πολυβιταμίνες είναι περίπου 80 mg <sup>(43)</sup>, ενώ στα συμπληρώματα στα οποία το κάλιο (ως χλωριούχο κάλιο) αποτελεί το μοναδικό μικροθρεπτικό συστατικό η συγκέντρωσή του δεν υπερβαίνει τα 99 mg (αποτελεί μόλις το 3% περίπου της επαρκούς ημερήσιας πρόσληψης καλίου στον ενήλικο άνδρα). Ο περιορισμός της συγκέντρωσης αυτής αφορά συμπληρώματα που κυκλοφορούν στην Αμερικανική αγορά, καθώς:

1. Πρώτον, το FDA έχει αποφανθεί ότι ορισμένα από του στόματος φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν χλωριούχο κάλιο και παρέχουν περισσότερα από 99 mg καλίου δεν είναι ασφαλή, καθώς έχουν συσχετιστεί με πρόκληση ελκών στο λεπτό έντερο <sup>(44)</sup>.
2. Δεύτερον, το FDA απαιτεί ορισμένα άλατα καλίου που περιέχουν περισσότερα από 99 mg καλίου ανά δισκίο να επισημαίνονται με προειδοποίηση σχετικά με τις αναφορές για πρόκληση ελκών στο λεπτό έντερο <sup>(45,46)</sup>. Παρά το γεγονός ότι το FDA δεν έχει εκδώσει αντίστοιχη σύσταση για αναγραφή προειδοποίησης στα συμπληρώματα διατροφής, πολλοί παρασκευαστές επιλέγουν να μην υπερβαίνουν την συγκέντρωση των 99 mg στοιχειακού καλίου (ως άλας χλωριούχου καλίου) <sup>(46,47)</sup>.

## ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΚΑΛΙΟΥ

Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	>18 έτη
Άνδρες	400 mg	860 mg	2.000 mg	2.300 mg	2.500 mg	3.000 mg	3.400 mg
Γυναίκες	400 mg	860 mg	2.000 mg	2.300 mg	2.300 mg	2.300 mg	2.600 mg
Κύηση						2.600 mg	2.900 mg
Γαλουχία						2.500 mg	2.800 mg

Πηγή: *Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee to Review the Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium; Oriá M, Harrison M, Stallings VA, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2019 Mar 5.*

Πίνακας 32.4: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Καλίου σύμφωνα με το FNB.

## ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΚΑΛΙΟΥ

Ηλικία	Επαρκής Ημερήσια Πρόσληψη Καλίου (Adequate Intake - AI)
7-11 μήνες	750 mg
1-3 έτη	800 mg
4-6 έτη	1.100 mg
7-10 έτη	1.800 mg
11-14 έτη	2.700 mg
15-17 έτη	3.500 mg
>18 έτη	3.500 mg
Κύηση	3.500 mg
Γαλουχία	4.000 mg

Πηγή: *Dietary reference values for potassium. EFSA Journal, 2016;14(10):4592*

Πίνακας 32.5: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Καλίου σύμφωνα με την EFSA.

Η βιοδιαθεσιμότητα των αλάτων καλίου που χρησιμοποιούνται στα συμπληρώματα αποτέλεσε αντικείμενο ενός μικρού αριθμού μελετών. Οι υγρές μορφές κλωριούχου καλίου απορροφώνται σε πολύ υψηλό ποσοστό, εντός λίγων ωρών από την κατάποσή τους <sup>(48)</sup>. Οι εντεροδιαλυτές μορφές κλωριούχου καλίου απορροφώνται εξίσου καλά, αλλά σε μεγαλύτερο χρόνο από την κατάποση τους <sup>(49)</sup>. Το γλυκονικό κάλιο επίσης απορροφάται σε πολύ υψηλό ποσοστό (94%), ένα ποσοστό που προσομοιάζει της απορρόφησης του καλίου από την τροφή <sup>(50)</sup>.

### Κάλιο στα υποκατάστατα άλατος

Πολλά υποκατάστατα αλατιού περιέχουν κλωριούχο κάλιο ως μερικό ή ολικό υποκατάστατο του κλωριούχου νατρίου. Η περιεκτικότητα σε κάλιο στα υποκατάστατα άλατος ποικίλλει σημαντικά, από 440 mg έως 2.800 mg καλίου ανά κουταλάκι του γλυκού <sup>(1)</sup>. Άτομα που πάσχουν από παθήσεις που προκαλούν διαταραχή στην

ομοιοστασία του καλίου, όπως οι πάσχοντες από νεφρική ανεπάρκεια, πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί με την χρήση αυτών των υποκατάστατων, καθώς ενέχουν κίνδυνο πρόκλησης υπερκαλιαιμίας.

## Ανεπάρκεια Καλίου

### Αξιολόγηση status Καλίου του οργανισμού

Για την αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης του καλίου, ο πλέον αξιόπιστος δείκτης είναι η συγκέντρωση του καλίου στα ούρα 24ώρου <sup>(2)</sup>. Για την αξιολόγηση του συνολικού status του καλίου του οργανισμού, η μέτρηση του καλίου του πλάσματος δεν αποτελεί αξιόπιστο βιοδείκτη, καθώς σε υγιή άτομα οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί του οργανισμού διατηρούν επιτυχώς την συγκέντρωση του καλίου του πλάσματος εντός στενών ορίων.

Επιπροσθέτως οι χαμηλές συγκεντρώσεις του καλίου του πλάσματος μπορεί να συνυπάρχουν και με μειωμένη και με φυσιολογική συνολική συγκέντρωση καλίου του οργανισμού <sup>(2)</sup>.

Ο πλέον αξιόπιστος βιοδείκτης της συνολικής συγκέντρωσης του καλίου στον οργανισμό είναι με χρήση της μεθόδου της ολόσωμης ακτινοβολίας <sup>40</sup>K <sup>(2)</sup>. Η μέθοδος αυτή μάλιστα χρησιμοποιείται και για την εκτίμηση της κυτταρικής και κατά δεύτερο λόγο, της αλίπου μάζας του ανθρώπινου σώματος, λόγω της σταθερής ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του καλίου στον υγιή πληθυσμό.

## Διατροφική ανεπάρκεια Καλίου

Η διατροφική πρόσληψη καλίου σε επίπεδα μικρότερα των όψιμων, είναι αρκετά διαδεδομένη στον Δυτικό κόσμο. Στις ΗΠΑ η μέση διατροφική πρόσληψη καλίου, όπως αυτή προκύπτει από δεδομένα της μελέτης NHANES (2013–2014, National Health and Nutrition Examination Survey) είναι μικρότερη της συνιστώμενης. Πιο συγκεκριμένα η μέση ημερήσια διατροφική πρόσληψη καλίου είναι 2.423 mg για τους άνδρες ηλικίας 2–19 και 1.888 mg για γυναίκες ηλικίας 2–19, ενώ η αντίστοιχη μέση ημερήσια διατροφική πρόσληψη καλίου σε ενήλικες άνω των 20 ετών, είναι 3.016 mg και 2.320 mg <sup>(39)</sup>.

Η μειωμένη διατροφική πρόσληψη καλίου οφείλεται:

1. στη μειωμένη διατροφική πρόσληψη φρούτων και λαχανικών που αποτελούν τις πλουσιότερες πηγές καλίου <sup>(51)</sup>
2. και στην αυξημένη κατανάλωση επεξεργασμένων τροφών που περιέχουν χαμηλές συγκεντρώσεις καλίου <sup>(51)</sup>

Επιπροσθέτως η αυξημένη χρήση αλατιού (ως χλωριούχο νάτριο) στις Δυτικές δίαιτες συμβάλλει στην διαταραχή του status του καλίου του οργανισμού λόγω πρόκλησης καλιούρσης <sup>(53)</sup>.

Αν και η μειωμένη διατροφική πρόσληψη καλίου δεν οδηγεί σε κλινική υποκαλιαιμία, εντούτοις έχει συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου αρτηριακής υπέρτασης, αύξηση της νεφρικής απέκκρισης ασβεστίου, αύξηση του κινδύνου νεφρολιθίασης και αύξηση του οστικού turnover <sup>(1)</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής που περιέχουν κάλιο δεν αυξάνει σημαντικά την συνολική διατροφική πρόσληψη καλίου, καθώς η πλειονότητα τους δεν παρέχει περισσότερο από 99 mg στοιχειακού καλίου ανά συνιστώμενη δόση <sup>(46)</sup>. Δεδομένα από την NHANES 2013–2014 δείχνουν ότι το 12% των παιδιών (ηλικίας 2 ετών και άνω) και των ενηλίκων στις ΗΠΑ λαμ-

βάνουν συμπληρώματα που περιέχουν κάλιο, κάτι που προσθέτει κατά μέσο όρο μόνο 87 mg καλίου επί της συνολικής ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης <sup>(39)</sup>.

## Υποκαλιαιμία

Η υποκαλιαιμία αποτελεί μια από τις συχνότερες ηλεκτρολυτικές διαταραχές στην κλινική πράξη, καθώς απαντάται σε ποσοστό ως και 20% του συνόλου των νοσηλευόμενων ασθενών <sup>(53)</sup>. Ως υποκαλιαιμία ορίζεται κάθε τιμή K<sup>+</sup> ορού μικρότερη από 3,5 mEq/L, ενώ ήπια χαρακτηρίζεται η υποκαλιαιμία όταν οι σχετικές τιμές κυμαίνονται από 3 ως και 3,4 mEq/L.

### Αίτια υποκαλιαιμίας

Τα αίτια της υποκαλιαιμίας περιλαμβάνουν είτε την μειωμένη διατροφική πρόσληψή του, είτε την αυξημένη είσοδο του K<sup>+</sup> στα κύτταρα, είτε αυξημένες απώλειες του K<sup>+</sup> στα κόπρανα, το δέρμα ή τα ούρα.

### 1. Υποκαλιαιμία λόγω μειωμένης διατροφικής πρόσληψης Καλίου

Η πρόκληση υποκαλιαιμίας λόγω μειωμένης διατροφικής πρόσληψης καλίου είναι αρκετά σπάνια, λόγω τόσο της ευρείας ύπαρξης του καλίου στα τρόφιμα, όσο και του αποτελεσματικού ομοιοστατικού μηχανισμού του οργανισμού που διασφαλίζει φυσιολογικές συγκεντρώσεις καλίου στο πλάσμα επί σχετικά μειωμένης διατροφικής πρόσληψης. Η μειωμένη διατροφική πρόσληψη καλίου συνήθως συνυπάρχει με κάποιο άλλο αίτιο πρόκλησης υποκαλιαιμίας, όπως π.χ. η χρήση διουρητικών. Μια ιδιαίτερη κατηγορία πληθυσμού που διατρέχει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υποκαλιαιμίας λόγω μειωμένης διατροφικής πρόσληψης καλίου είναι οι πάσχοντες από αλλοτριοφαγία (σύνδρομο PICA). Ως αλλοτριοφαγία (το να τρώει κανείς «αλλότρια»), ορίζεται η καταναγκαστική ακατάσχετη επιθυμία για κατανάλωση, μη βρώσιμων τροφών χωρίς θρεπτική αξία. Πάσχοντες από αλλοτριοφαγία που καταναλώνουν άργιλο μπορεί να εμφανίσουν υποκαλιαιμία λόγω τόσο της μειωμένης διατροφικής πρόσληψης καλίου, όσο και λόγω του σχηματισμού συμπλόκων μεταξύ αργίλου και καλίου που αναστέλλουν την απορρόφηση του καλίου από τον γαστρεντερικό αυλό <sup>(55,56)</sup>.

### 2. Υποκαλιαιμία λόγω αυξημένης εισόδου του Καλίου στα κύτταρα

Λόγω της μικρής συγκέντρωσης του εξωκυττάριου χώρου σε K<sup>+</sup>, η μετακίνηση ακόμη και μιας μικρής σχετικά ποσότητας προς τον ενδοκυττάριο μπορεί να συνοδεύεται από οξεία και αξιόλογη, ως προς το ποσοστό της, μείωση της συγκέντρωσης του

K<sup>+</sup> στον εξωκυττάριο χώρο και επομένως και στο πλάσμα. Η ελάττωση της συγκέντρωσης του K<sup>+</sup> στο πλάσμα, έχει μεγάλη σημασία από πλευράς φυσιολογίας γιατί υποδηλώνει μεταβολή στον λόγο της συγκέντρωσης του K<sup>+</sup> εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης, προκαλώντας αλλαγές στο βαθμό της πολικότητας της κυτταρικής μεμβράνης. Τα αίτια που προκαλούν αυξημένη είσοδο του καλίου στα κύτταρα περιλαμβάνουν:

- Χορήγηση ινσουλίνης.
- Αλκάλωση.
- β2 -αδρενεργική διέγερση (stress, χορήγηση β2 -διεγερτών, τοξικότητα από θεοφυλλίνη, υπερθυρεοειδισμός, τρομώδες παραλήρημα).
- Αυξημένος κυτταρικός αναβολισμός:
  1. Χορήγηση B12 σε θεραπεία μεγαλοβλαστικής αναιμίας.
  2. Χορήγηση αυξητικών παραγόντων λευκής σειράς.

### 3. Αυξημένες απώλειες Καλίου

- **Αυξημένες απώλειες καλίου στα κόπρανα:** Αυξημένες απώλειες καλίου από το γαστρεντερικό συμβαίνουν σε σοβαρή οξεία ή χρόνια διάρροια, σε σύνδρομο δυσαπορρόφησης (κοιλιοκάκη), σε χρόνια χρήση υπακτικών, σε νόσο του Crohn και σε ελκώδη κολίτιδα (αυξάνεται η απέκκριση καλίου στον εντερικό αυλό <sup>(54)</sup> και σε λαχνωτό αδένωμα.
- **Αυξημένες απώλειες καλίου στο δέρμα:** Αυξημένες απώλειες καλίου από το δέρμα προκαλούνται σε εκτεταμένα εγκαύματα και επί έντονης εφίδρωσης.
- **Αυξημένες απώλειες καλίου στα ούρα:** Οι αυξημένες απώλειες του καλίου στα ούρα προκύπτουν ως αποτέλεσμα διαταραχής του φυσιολογικού ρυθμιστικού μηχανισμού των νεφρών. Πιο συγκεκριμένα μπορεί να προκληθούν:

#### 1. Λόγω αδυναμίας επαναρρόφησης του καλίου στον εγγύς νεφρώνα

- Ωσμωτική διούρηση.
- Καταστάσεις που προκαλούν βλάβη των εγγύς σωληναρίων (κυστίτιση, λεπτοσπείρωση, αποφρακτικό ίκτερο, πολλαπλούν μέλωμα, αμυλοείδωση,

σύνδρομο Sjögren, σε φαρμακευτικής αιτιολογίας βλάβη από αμινογλυκοσίδες, ασπιρίνη σε υψηλές δόσεις, ιφωσφαμίδη και ακεταζολαμίδη).

#### 2. Λόγω αδυναμίας επαναρρόφησης του καλίου στην αγκύλη του Henle και τα άπω εσπειραμένα σωληνάρια

- Λήψη διουρητικών.
- Σύνδρομο Bartter.
- Σύνδρομο Gitelman.

#### 3. Λόγω αυξημένης απέκκρισης καλίου στα αθροιστικά σωληνάρια

- Αύξηση παροχής Na<sup>+</sup> στον άπω νεφρώνα (πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός), σύνδρομο Cushing (ιδιαίτερα σε έκτοπη παραγωγή ACTH), εξωγενής χορήγηση αλατοκορτικοειδών, αυξημένη παραγωγή ρενίνης (στένωση νεφρικής αρτηρίας, όγκοι της παρασπειραματικής συσκευής).
- Αύξηση της άπω ροής (λήψη διουρητικών, υπερασβεσταιμία, λυσοζιμουρία, νεφροπάθεια με απώλεια άλατος).
- Αύξηση της δράσης της αλδοστερόνης.
- Αύξηση της διαφοράς δυναμικού μεταξύ κυτταροπλάσματος-αυλού (σε σοβαρή αλκάλωση, σε λήψη αντιψευδομοναδικών πενικιλινών, σε κετοξέωση).

### Κλινική εικόνα υποκαλιαιμίας

Η κλινική εικόνα της υποκαλιαιμίας εξαρτάται από την βαρύτητα αυτής. Οι ασθενείς με ήπια υποκαλιαιμία είναι συνήθως ασυμπτωματικοί. Όσο η συγκέντρωση του καλίου του πλάσματος πέφτει, εκδηλώνεται συμπτωματολογία από το νευρικό και μυοσκελετικό σύστημα, απόρροια της μείωσης της διεγερσιμότητας στους μυς και τα νευρικά κύτταρα. Η επίδραση της υποκαλιαιμίας στη μυϊκή συσταλτικότητα εξαρτάται από παράγοντες όπως το pH και η συγκέντρωση ασβεστίου, καθώς και από την ταχύτητα με την οποία εξελίχθηκε.

Η διαταραχή της φυσιολογικής μυϊκής συσταλτικότητας εκδηλώνεται με ειλεό, ψευδοαπόφραξη ή κακή συσταλτικότητα των ουρητήρων, ενώ σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις καλίου, οι λείες μυϊκές ίνες των αγγείων χάνουν την ευαισθησία τους στις κατεχολαμίνες και την αγγειοτενσίνη, με αποτέλεσμα βαρύτατη αιμοδυναμική αστάθεια.

Η επίδραση της υποκαλιαιμίας στην διαταραχή της φυσιολογικής μυϊκής συσταλτικότητας είναι εξαιρετικά

σημαντική στον καρδιακό μυ. Πιο συγκεκριμένα όλες οι αρρυθμίες μπορεί να εμφανιστούν θεωρητικά σε ασθενείς με υποκαλιαιμία, ιδιαίτερα αν λαμβάνουν δακτυλίτιδα. Ιδιαίτερα δε στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αυξάνει τον κίνδυνο θανατηφόρων αρρυθμιών.

### Θεραπεία υποκαλιαιμίας

Η θεραπεία της υποκαλιαιμίας συνίσταται στην από του στόματος ή παρεντερική χορήγηση καλίου. Το ολικό έλλειμμα καλίου υπολογίζεται κατά προσέγγιση από την εξωκυττάρια συγκέντρωσή του. Ως γενικός κανόνας ισχύει ότι πρέπει να υπάρχει έλλειμμα 200 με 400 mEq καλίου, ώστε να μειωθεί η συγκέντρωση καλίου του πλάσματος από τα 4 στα 3 mEq/L.

Η διόρθωση της υποκαλιαιμίας πρέπει να γίνεται προσεκτικά και με στενό monitoring, ώστε να αποφευχθεί η δυνητικά θανατηφόρα υπερκαλιαιμία. Ιδιαίτερα στους νεφροπαθείς, στους διαβητικούς και στους ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης (α-MEA, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη), η χορήγηση καλίου πρέπει να γίνεται ακόμη πιο προσεκτικά. Η υπομαγνησισαίμια επιδεινώνει τις επιπτώσεις της υποκαλιαιμίας και δυσκολεύει τη διόρθωσή της. Ιδιαίτερες δυσκολίες ανακύπτουν στην διόρθωση υποκαλιαιμίας που συνοδεύεται από οξέωση, γιατί η διόρθωση της οξέωσης επιδεινώνει την υποκαλιαιμία, απαιτώντας υψηλότερες δόσεις καλίου. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, είναι προτιμότερη η χορήγηση διπτανθρακικού καλίου αντί για το συνήθως χορηγούμενο χλωριούχο κάλιο.

## Κάλιο στην κλινική πράξη

### Διατροφική πρόσληψη Καλίου και κίνδυνος νόσου

Όπως προαναφέρθηκε η προϊστορικού τύπου διατροφή περιελάμβανε την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων ακαλιέργητων τροφών οι οποίες παρείχαν μεγάλες ποσότητες καλίου (υπό μορφή κιτρικών αλάτων) στον οργανισμό. Κάτω από αυτές τις συνθήκες ο άνθρωπος νεφρός ανέπτυξε την ικανότητα να απεκκρίνει αποτελεσματικά την περίσσεια καλίου επί αυξημένης διατροφικής πρόσληψης, αλλά δεν καταφέρνει το ίδιο αποτελεσματικά να συγκρατεί το κάλιο όταν η διατροφική πρόσληψη είναι μειωμένη.

Με την ανάπτυξη της καλλιέργειας, η προϊστορική τροφή του ανθρώπου για την οποία γονιδιακά εξελίχτηκε, αντικαταστάθηκε σταδιακά από καλλιεργημένες τροφές όπως δημητριακά (σιτάρι, κριθάρι, καλαμπόκι, ρύζι) οι οποίες είναι πολύ φτωχότερες σε κάλιο. Ταυτόχρονα η Δυτικού τύπου διατροφή χαρακτηρίζεται από αυ-

ξημένη διατροφική πρόσληψη κρέατος, μια κατεχοχίν οξεοπαραγωγό τροφή.

Η μειωμένη διατροφική πρόσληψη καλίου (που δεν μπορεί να αντιρροπιστεί από τον νεφρό), υπό μορφή κιτρικών αλάτων (τα οποία μεταβολίζονται στον οργανισμό σε διπτανθρακικά) σε συνδυασμό με την αυξημένη κατανάλωση οξεοπαραγωγών τροφών όπως το κρέας, οδηγεί σε μια ήπια, υποκλινική και χρόνια διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας. Πιο συγκεκριμένα τα διπτανθρακικά που προέρχονται από τα κιτρικά άλατα καλίου δρουν ως ρυθμιστικά διαλύματα, εξουδετερώνοντας τα προερχόμενα από τη δίαιτα μη καρβοξυλικά οξέα, όπως το θειικό οξύ που παράγεται από τα αμινοξέα των ζωικών πρωτεϊνών. Σε περιπτώσεις ανεπαρκούς διατροφικής πρόσληψης  $\text{HCO}_3^-$ , η εξουδετέρωση των οξέων που λαμβάνονται με τη δίαιτα γίνεται από το ρυθμιστικό σύστημα της θεμέλιας ουσίας των οστών, με αποτέλεσμα αυτά να απομεταλλώνονται κάτι που οδηγεί σε αυξημένη αποβολή  $\text{Ca}^{2+}$  και μειωμένη απέκκριση κιτρικών με τα ούρα. Οι κλινικές συνέπειες περιλαμβάνουν ήπια μεταβολική οξέωση (ΜΟ), αυξημένη απομετάλλωση των οστών και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νεφρικών λίθων.

### Νεφρολιθίαση

Σε τρεις μεγάλες προοπτικές μελέτες κοόρτης που διεξήχθησαν στις ΗΠΑ (Μελέτη Παρακολούθησης Επαγγελματιών Υγείας (Health Professionals Follow up Study), Μελέτες Υγείας των Νοσηλευτών I και II (Nurses' Health Studies I,II)) με 193.676 συμμετέχοντες, εξετάστηκε η συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης καλίου και της αναλογίας της διατροφικής πρόσληψης ζωικής πρωτεΐνης/καλίου (αποτελεί δείκτη φόρτισης διατροφικού οξέος) σε σχέση με τον κίνδυνο ανάπτυξης νεφρολιθίας (59). Και στις τρεις μελέτες, η υψηλότερη διατροφική πρόσληψη καλίου συνοδεύτηκε από 33% έως 56% μείωση του κινδύνου νεφρολιθίας. Επιπροσθέτως άτομα με υψηλότερη αναλογία διατροφικής πρόσληψης ζωικής πρωτεΐνης/καλίου εμφάνιζαν αύξηση κατά 41% του κινδύνου εμφάνισης νεφρολιθίας (59).

Ο ρόλος του καλίου στην πρόληψη της νεφρολιθίας φαίνεται ότι οφείλεται στον ρόλο που διαδραματίζει επί της παθοφυσιολογίας του σχηματισμού των λίθων οξαλικού ή φωσφορικού ασβεστίου, οι οποίοι και αποτελούν τον πλέον κοινό τύπο νεφρικών λίθων. Πιο συγκεκριμένα η χαμηλή διατροφική πρόσληψη καλίου επηρεάζει την επαναρρόφηση ασβεστίου από τα νεφρικά σωληνάκια προκαλώντας ασβεστιουρία και αυξάνοντας την πιθανότητα σχηματισμού λίθων. Ο κίνδυνος αυξάνεται περαιτέρω σε άτομα με υψηλό διατροφικό φορτίο οξέος (όπως είναι τα άτομα με υψηλή αναλογία ζωικής πρωτεΐνης/ κάλιο), καθώς η οξινοποίηση των ούρων αυξάνει την καθίζηση των αλάτων ασβεστίου (60).

Αντιθέτως η αυξημένη διατροφική πρόσληψη καλίου (υπό μορφή κιτρικών αλάτων καλίου, που αποτελεί την κύρια χημική μορφή καλίου που ανευρίσκεται στα φρούτα και τα λαχανικά) μειώνει την νεφρική απέκκριση του ασβεστίου, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί αλκαλοποίηση των ούρων (καθώς τα κιτρικά άλατα καλίου της διατροφής αποτελούν πηγή διττανθρακικών) με αποτέλεσμα την μείωση της καθίζησης των αλάτων ασβεστίου.

Τα παραπάνω δεδομένα έγειραν το ερώτημα κατά πόσον η χορήγηση αλάτων κιτρικού καλίου ως συμπλήρωμα διατροφής θα μπορούσε να αποβεί ωφέλιμο επί νεφρολιθίας. Πράγματι, σε μία μελέτη 57 πασχόντων από νεφρολιθίαση η χορήγηση συμπληρώματος κιτρικού καλίου (30–60 mEq κιτρικού καλίου τα οποία αποδίδουν 1,173 έως 2,346 mg στοιχειακού καλίου) συνοδεύτηκε από μείωση του κινδύνου ανάπτυξης νέων λίθων και μείωση του μεγέθους των ήδη υπάρχοντων<sup>(61)</sup>. Φαίνεται πάντως ότι το όφελος της συμπληρωματικής χορήγησης αλάτων κιτρικού καλίου αποδίδεται στα κιτρικά ανιόντα και όχι στο κάλιο αυτό καθαυτό, καθώς αυτά σχηματίζουν σύμπλοκα με το ασβέστιο ούρων και αυξάνουν το pH των ούρων, αναστέλλοντας την καθίζηση και τον σχηματισμό κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου<sup>(62,63)</sup>. Έτσι λοιπόν, ενώ οι μελέτες παρατήρησης καταδεικνύουν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης καλίου και του κινδύνου νεφρολιθίας, δεν μπορεί να ειπωθεί το ίδιο για την συμπληρωματική χορήγηση αλάτων καλίου, καθώς η συσχέτιση αυτή αφορά μόνο σε μια διεξαχθείσα μελέτη<sup>(64)</sup>.

### Οστική υγεία/Οστεοπόρωση

Αρκετές μελέτες παρατήρησης περιγράφουν συσχέτιση μεταξύ αυξημένης διατροφικής πρόσληψης καλίου και αύξησης της οστικής πυκνότητας<sup>(76,77)</sup> και μείωσης του κινδύνου οστεοπορωτικού κατάγματος.

Αν και ο μηχανισμός παραμένει εν πολλοίς αδιευκρίνιστος, πιστεύεται ότι η προστατευτική επίδραση της αυξημένης διατροφικής πρόσληψης καλίου, οφείλεται στην πρόσληψη της απομετάλλωσης η οποία προκαλείται στα πλαίσια αντιρόπησης της ήπιας χρόνιας μεταβολικής οξέωσης που προκύπτει από την χαμηλή διατροφική πρόσληψη κιτρικών αλάτων καλίου.

Η επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης καλίου στους δείκτες του οστικού μεταβολισμού αποτέλεσε το αντικείμενο έρευνας ενός μικρού αριθμού παρεμβατικών μελετών. Η συμπληρωματική χορήγηση κιτρικού καλίου σε υγιείς ενήλικες για έξι μήνες μείωσε σημαντικά την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα<sup>(79)</sup>, ενώ όταν συνδυάστηκε με 500 mg ανθρακικού ασβεστίου και 400 IU βιταμίνη D ημερησίως, για δύο χρόνια αύξησε σημαντικά την οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης<sup>(80)</sup>. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της συμπληρωματικής χορήγησης όξινου ανθρα-

κικού καλίου (2.893 ή 4.340 mg ανά ημέρα στοιχειακού καλίου) στην βελτίωση των βιοχημικών δεικτών του οστικού turnover και στην μείωση της απέκκρισης του ασβεστίου των ούρων<sup>(81)</sup>.

### Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Αρκετές προοπτικές μελέτες κοόρτης έχουν περιγράψει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης καλίου και του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η μείωση του κινδύνου κυμαίνεται μεταξύ 13%<sup>(57)</sup> έως 30%<sup>(58)</sup> σε διατροφική πρόσληψη που κυμαίνεται από 3.500 έως 4.680 mg καλίου ημερησίως. Η μείωση του κινδύνου αφορά στο ισχαιμικό και όχι το αιμορραγικό ΑΕΕ και φαίνεται ότι βρίσκεται σε άμεση συσχέτιση με την διατροφική πρόσληψη νατρίου (ως κλωριούχο άλας) καθώς κάθε αύξηση μίας μονάδας στη διατροφική αναλογία νατρίου/καλίου αυξάνει κατά 22% τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου<sup>(51)</sup>. Ο πιθανολογούμενος μηχανισμός φαίνεται ότι περιλαμβάνει τις αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες του καλίου και την επίδραση του επί της μείωσης της αρτηριακής πίεσης.

### Αρτηριακή υπέρταση

Μια πληθώρα βιβλιογραφικών δεδομένων καταδεικνύουν ότι η χαμηλή διατροφική πρόσληψη καλίου αυξάνει τον κίνδυνο αρτηριακής υπέρτασης, ειδικά όταν συνδυάζεται με υψηλή πρόσληψη νατρίου<sup>(65-68)</sup>. Αντιθέτως, η υψηλή διατροφική πρόσληψη καλίου, μπορεί να προκαλέσει μείωση της αρτηριακής πίεσης, μέσω αγγειοδιαστολής και αυξημένης απέκκρισης νατρίου στα ούρα, η οποία με την σειρά της μειώνει τον όγκο του πλάσματος<sup>(1)</sup>. Η επίδραση αυτή είναι περισσότερο έντονη σε άτομα με ευαισθησία στο νάτριο<sup>(5,66,69)</sup>.

Η δίαιτα DASH, η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλότερη διατροφική πρόσληψη καλίου και ασβεστίου, μετριώς υψηλότερη διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης και χαμηλότερη διατροφική πρόσληψη σε ολικό και κορεσμένο λίπος σε χοληστερόλη και ζάχαρη προκαλεί κατά μέσο όρο μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 5,5 mm Hg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 3,0 mm Hg<sup>(70,71)</sup>. Παρά το γεγονός πάντως, ότι παρέχει τρεις φορές περίπου περισσότερο κάλιο από την τυπική δίαιτα Δυτικού τύπου (4.100 mg έναντι 1.700 mg καλίου αντίστοιχα), το αντιυπερτασικό όφελος της διαίτας DASH δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο στο κάλιο, καθώς η συγκεκριμένη δίαιτα παρέχει σε υψηλές ποσότητες και άλλα μικροθρεπτικά συστατικά με αντιυπερτασική δράση, όπως το μαγνήσιο και το ασβέστιο<sup>(72)</sup>.

Η επίδραση του καλίου στην μείωση της αρτηριακής πίεσης αποτέλεσε το αντικείμενο έρευνας ενός μεγάλου αριθμού μελετών που αφορούσαν στην συμπληρωματική χορήγηση καλίου (ως κλωριούχο κάλιο). Πιο συγκεκριμένα σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση του 2015, 15

τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών, αξιολογήθηκε η επίδραση της συμπληρωματικής πρόσληψης καλίου (ως χλωριούχο κάλιο) στην αρτηριακή πίεση πασχόντων από αρτηριακή υπέρταση και νορμοτασικών ατόμων <sup>(73)</sup>. Στην πλειονότητα των μελετών η συμπληρωματική ημερήσια δόση του καλίου κυμαίνονταν μεταξύ 2.340 και 2.535 mg ανά ημέρα (60-65 mmol/L) και συνοδεύτηκε από κατά μέσο όρο μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 4,7 mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 3,5 mm Hg. Σε πάσχοντες από υπέρταση, το όφελος από την συμπληρωματική χορήγηση καλίου ήταν μεγαλύτερο (μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 6,8 mm Hg και 4,6 mm Hg, αντίστοιχα) <sup>(73)</sup>. Το αντιυπερτασικό όφελος της συμπληρωματικής χορήγησης καλίου επιβεβαιώθηκε και σε δύο επιπλέον μετα-αναλύσεις του 2017. Στις μελέτες αυτές το όφελος της συμπληρωματικής χορήγησης καλίου ήταν μεγαλύτερο σε άτομα με χαμηλή διατροφική πρόσληψη καλίου (<3.510 mg ημερησίως έναντι ≥3.510 mg ημερησίως αντίστοιχα) <sup>(74)</sup> και δοσοεξαρτώμενο <sup>(74,75)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Καλίου

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύμφωνα με την EFSA, δεν έχουν περιγραφεί ανεπιθύμητες ενέργειες από την μέση διατροφική πρόσληψη καλίου σε υγιείς ενήλικες και παιδιά (3 - 4 gr στοιχειακού καλίου ημερησίως). Πιθανές διαταραχές της ομοιοστασίας του καλίου, επί διατροφικής του πρόσληψης, μπορεί να εμφανιστούν σε ηλικιωμένους (λόγω μείωσης της νεφρικής τους λειτουργίας ή λήψης φαρμάκων που επηρεάζουν την ομοιοστασία του καλίου) και σε ειδικές ομάδες πληθυσμού, όπως άτομα που έχουν επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, άτομα που λαμβάνουν φάρμακα που επηρεάζουν την ομοιοστασία του καλίου (π.χ. α-MEA ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοστενσίνης-II), άτομα που πάσχουν από νοσήματα που επηρεάζουν την ομοιοστασία του καλίου (σακχαρώδης διαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια, φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια) και άτομα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αφυδάτωσης <sup>(3)</sup>.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν στην από του στόματος χορήγηση συμπληρωμάτων καλίου έχουν περιγραφεί κυρίως σε μελέτες με χορήγηση χλωριούχου καλίου, αφορούν στο γαστρεντερικό σύστημα και περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, επιγαστραλγία, μετεωρισμό και σπανιότερα βλεννογονίτιδα και πρόκληση εξελκώσεων <sup>(82,83)</sup>. Η συχνότητα εμφάνισης και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν περιγραφεί εξαρτώνται περισσότερο από την φαρμακοτεχνική μορφή του συμπληρώματος, παρά από την δόση του καλίου (ποικίλει από 0,9 έως 4,7 gr ημερησίως). Οι επικαλυμμένες με κερί, ταμπλέτες παρατεταμένης αποδέσμευσης προκαλούν συχνότερα βλάβες στον εντερικό βλενο-

γόνο, εν συγκρίσει με ταμπλέτες στις οποίες το κάλιο ενσωματώνεται με την μέθοδο της μικροκαψουλοποίησης <sup>(84,85)</sup>. Η λήψη συμπληρωμάτων καλίου μετά το γεύμα και σε μορφή ταμπλετών με μικροκαψουλοποίηση του καλίου, μειώνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών <sup>(93)</sup>.

Δεν έχει περιγραφεί πρόκληση υπερκαλιαιμίας στις συνήθεις χορηγούμενες δόσεις των συμπληρωμάτων διατροφής σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Αξίζει να σημειωθεί πάντως ότι εφάπαξ δόση καλίου άνω των 18 gr, μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπερκαλιαιμία ακόμη και σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία <sup>(1,93)</sup>.

### Τοξικότητα/Υπερκαλιαιμία

Ως υπερκαλιαιμία ορίζεται η παθολογική αύξηση του επιπέδου του καλίου του ορού (>5 mEq/L) <sup>(86)</sup>. Υπερκαλιαιμία σε υγιή άτομα κατόπιν αυξημένης πρόσληψης καλίου μέσω της διατροφής ή μέσω συμπληρωμάτων διατροφής είναι εξαιρετικά ασυνήθης. Στην βιβλιογραφία έχει περιγραφεί μόνο μια περίπτωση υπερκαλιαιμίας σε ένα υγιή ενήλικα, ο οποίος κατανάλωνε πολύ υψηλές ποσότητες ποτού με υψηλή συγκέντρωση σε άλας καλίου <sup>(87)</sup>. Η προσλαμβανόμενη δόση του στοιχειακού καλίου από την κατανάλωση του συγκεκριμένου ποτού ήταν 5 γραμμάρια ημερησίως, χωρίς να υπολογίζεται σε αυτή η διατροφική πρόσληψη από άλλες πηγές.

Επί έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας ή και επί ύπαρξης άλλων παθολογιών που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου του ορού, ακόμη και η λήψη καλίου εντός των συνιστώμενων ορίων μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία. Αναλυτικά τα αίτια της υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν:

- 1. Ψευδοϋπερκαλιαιμία.** Αντιπροσωπεύει την τεχνητή αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου στο δείγμα του φλεβικού αίματος που οφείλεται σε μετακίνησή του έξω από τα κύτταρα αμέσως πριν ή μετά την αιμοληψία. Συνηθέστεροι παράγοντες που προκαλούν ψευδοϋπερκαλιαιμία είναι η παρατεταμένη περιδεση, το επαναλαμβανόμενο σφίξιμο της γροθιάς, η αιμόλυση (από μηχανικό τραυματισμό των ερυθρών), η αξιοσημείωτη λευκοκυττάρωση, η ψύξη του δείγματος αίματος και η καταστροφή από παρατεταμένη διατήρηση.
- 2. Αυξημένη είσοδος Καλίου στη συστηματική κυκλοφορία.** Περιλαμβάνει την μετάγγιση παλαιού αίματος (λόγω αιμόλυσης εξέρχεται το κάλιο από τα μεταγγιζόμενα RBC) και την ενδοφλέβια χορήγηση καλίου ή φαρμάκων με κάλιο. Η ιατρογενής υπερκαλιαιμία, οφειλόμενη στη χορήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν την ομοιοστασία του καλίου, είναι το συχνότερο αίτιο υπερκαλιαιμίας στην κλινική πράξη. Ωστόσο, σημαντική αύξηση των συ-



γκεντρώσεων του καλίου παρατηρείται μόνο όταν συνυπάρχει κάποια επιπρόσθετη διαταραχή της ομοιοστασίας του και κυρίως μείωση της ικανότητας απέκκρισής του, που για παράδειγμα μπορεί να οφείλεται σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε υποαλδοστερονισμό.

### 3. Ανακατανομή Καλίου (αυξημένη έξοδος από το εσωτερικό του κυττάρου). Περιλαμβάνει τις καταστάσεις εκείνες που αυξάνουν την έξοδο του καλίου από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο.

- **Μεταβολική οξέωση:** Στη μεταβολική οξέωση περισσότερο από το μισό της περίσσειας  $H^+$  εισέρχεται ενδοκυτταρίως, με ταυτόχρονη μετακίνηση ενδοκυττάρια  $K^+$  προς το εξωκυττάρια υγρό για λόγους ηλεκτρικής ουδετερότητας.
- **Ανεπάρκεια ινσουλίνης, υπεργλυκαιμία και υπερωσμωτικότητα:** Ο συνδυασμός ανεπάρκειας ινσουλίνης και υπερωσμωτικότητας, που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία, συχνά οδηγεί σε υπερκαλιαιμία στον μη ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη, αν και ο ασθενής μπορεί να είναι σοβαρά καλιοπενικός, κυρίως εξαιτίας απώλειας καλίου στα ούρα<sup>(88)</sup>. Σε υπερωσμωτικές καταστάσεις, το κάλιο διαχέεται έξω από τα κύτταρα ακολουθώντας την μετακίνηση του  $H_2O$  (solvent drag). Επίσης αυξάνεται η διαφορά συγκέντρωσης που ευνοεί την μετακίνηση καλίου έξω από τα κύτταρα, ως αποτέλεσμα της απώλειας ενδοκυττάρια  $H_2O$ <sup>(88)</sup>.
- **Αυξημένη ιστική καταστροφή:** Κάθε αιτία αυξημένης ιστικής καταστροφής (ραβδομύωση, τραύμα, έγκαιμα, μαζική ενδαγγειακή πήξη, σύνδρομο λύσης όγκου) οδηγεί σε απελευθέρωση καλίου στο εξωκυττάρια υγρό.
- **β-αδρενεργικός αποκλεισμός:** Οι μη εκλεκτικοί β-αδρενεργικοί αποκλειστές παρεμβαίνουν στην πρόσληψη καλίου από τα κύτταρα (που διευκολύνεται από τους β2-αδρενεργικούς υποδοχείς).
- **Άσκηση:** Το κάλιο απελευθερώνεται φυσιολογικά από τα μυϊκά κύτταρα κατά τη διάρκεια της άσκησης. Έχοντας αγγειοδιασταλτικό αποτέλεσμα, αυξάνει την αιματική ροή και την παροχή ενέργειας στον ασκούμενο μυ και αποκαθίσταται ταχέως μετά το πέρας της άσκησης. Σε συγχρόνηση μη εκλεκτικών β-αποκλειστών και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η απελευθέρωση καλίου είναι εντονότερη. Μια ειδική κατηγορία πληθυσμού που διατρέχουν κίνδυνο υπερκαλιαιμίας στην άσκηση είναι οι πάσχοντες από υπερκαλιαιμική

κί περιοδική παράλυση. Η υπερκαλιαιμική περιοδική παράλυση είναι μία σπάνια κληρονομική διαταραχή που εκδηλώνεται με παροδικά επεισόδια μυϊκής αδυναμίας ή παράλυσης, τα οποία συνήθως προκαλούνται από ερεθίσματα που φυσιολογικά προκαλούν μικρή αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου (λ.χ. άσκηση). Η αιτία της υπερκαλιαιμικής περιοδικής παράλυσης είναι μία μετάλλαξη στο γονίδιο του καναλιού  $Na^+$  των σκελετικών μυών, με αποτέλεσμα το κανάλι  $Na^+$  να μην κλείνει μετά τη διέγερση του μυός, όπως συμβαίνει φυσιολογικά. Τα ιόντα  $Na^+$  συνεχίζουν να διαχέονται μέσα στο μυϊκό κύτταρο ώστε το δυναμικό ηρεμίας του κυττάρου να παραμένει μονίμως λιγότερο αρνητικό. Μεγάλη αλλαγή του δυναμικού διατηρεί τον μυ ανερέθιστο και παραλυμένο, ενώ μικρότερες αλλαγές οδηγούν σε μυοτονία. Η υπερκαλιαιμία αναπτύσσεται λόγω του λιγότερο αρνητικού δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης μαζί με σχετικά ανοικτά κανάλια καλίου.

- **Φάρμακα:** Όπως η υπερδοσολογία δακτυλίτιδας, η χορήγηση σουκινυλχολίνης σε ασθενείς με εγκαύματα, εκτεταμένα τραύματα, η χορήγηση υδροχλωρικής αργινίνης, για τη θεραπεία ανθεκτικής μεταβολικής αλκάλωσης και η χρήση φαρμάκων που ενεργοποιούν κανάλια  $K^+$  στις κυτταρικές μεμβράνες που εξαρτώνται από ATP, όπως οι αναστολείς της καλσινευρίνης, διαζοξίδη, μινοξιδίλη και μερικά πηπτικά αναισθητικά (ισοφλουράνιο)<sup>(88,90)</sup>.

### 4. Μείωση νεφρικής απέκκρισης Καλίου. Περιλαμβάνει διαταραχές που επηρεάζουν τον φυσιολογικό ρόλο του νεφρού στην νεφρική απέκκριση και την ρύθμιση της ομοιοστασίας του καλίου.

- **Οξεία νεφρική βλάβη (Μειωμένη ροή στο αθροιστικό σωληνάριο):** Η σημαντική μείωση της ροής στο αθροιστικό σωληνάριο του φλοιού, που συμβαίνει στην ολιγουρική οξεία νεφρική βλάβη, μειώνει την απέκκριση καλίου<sup>(89,90)</sup>.
- **Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια:** Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια προσαρμόζονται στην απώλεια λειτουργικής νεφρικής μάζας αυξάνοντας την απέκκριση καλίου από τους εναπομείναντες νεφρώνες. Οι προσαρμογές περιλαμβάνουν αυξημένη έκφραση καναλιών καλίου στην μεμβράνη των θεμέλιων κυττάρων, αυξημένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης ανά νεφρώνα και αυξημένη ροή στα αθροιστικά σωληνάκια των νεφρώνων που έχουν απομείνει. Όμως αυτοί οι προσαρμοστικοί μηχανισμοί τελικά ανεπαρκούν να διατηρήσουν το ισοζύγιο καλίου όταν ο ρυθμός

πειραματικής διήθησης μειωθεί κάτω από 10-15 ml/min <sup>(86-90)</sup>.

- **Υποαλδοστερονισμός (Μείωση των επιπέδων) ή της δραστηριότητας της αλδοστερόνης:** Μείωση των επιπέδων της αλδοστερόνης (υποαλδοστερονισμός) μπορεί να προκύψει από διαταραχές σε οποιοδήποτε σημείο στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Διακρίνεται σε:
  - Πρωτοπαθή (v. Addison, συγγενείς ελλείψεις ενζύμων).
  - Δευτεροπαθή (Υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός, φάρμακα).
  - Αντίσταση στην αλδοστερόνη (καλιοσυνηρητικά διουρητικά, τριμεθοπρίμη).
- **Σωληναριακή δυσλειτουργία:** αφορούν σε διαταραχή στην καλιοεκκριτική λειτουργία του αθροιστικού σωληναρίου του φλοιού και περιλαμβάνουν:
  - Τις διαμεσοσωληναριακές νόσους (αποφρακτική ουροπάθεια, νεφρική μεταμόσχευση, δρεπανοκυτταρική νόσο, φαρμακευτική διάμεση νεφρίτιδα κ.α.).
  - Τον Ψευδοϋποαλδοστερονισμό τύπου I (σπάνια κληρονομική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από γενικευμένη αντίσταση στην δράση της αλδοστερόνης).
  - Τον Ψευδοϋποαλδοστερονισμό τύπου II (σύνδρομο Gordon).

Η συμπτωματολογία της υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνει μυϊκή αδυναμία, παραισθησίες, αιμωδίες και παράλυση. Τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα της υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν οξυκόρυφα κύματα T, ευρύ QRS και βραδυαρρυθμία. Επί σοβαρής υπερκαλιαιμίας μπορεί να προκληθεί καρδιακή ανακοπή.

## Αντενδείξεις

Η συμπληρωματική χορήγηση καλίου αντενδείκνυται σε πάσχοντες από νεφρική ανεπάρκεια και σε υπερκαλιαιμία.

## Προφυλάξεις

Η συμπληρωματική χορήγηση καλίου πρέπει να γίνεται με προσοχή σε πάσχοντες από ελκώσεις του γαστρεντερικού αυλού, σε ηλικιωμένους (λόγω μείωσης της νεφρικής τους λειτουργίας ή λήψης φαρμάκων που

επηρεάζουν την ομοιοστασία του καλίου), άτομα που έχουν επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, άτομα που λαμβάνουν φάρμακα που επηρεάζουν την ομοιοστασία του καλίου (π.χ. α-MEA ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II), άτομα που πάσχουν από νοσήματα που επηρεάζουν την ομοιοστασία του καλίου (σακχαρώδης διαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια, φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια) και άτομα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αφυδάτωσης.

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η διατροφική πρόσληψη καλίου δεν αντενδείκνυται στην κύηση και την γαλουχία. Η πρόσληψη καλίου μέσω συμπληρωμάτων αντενδείκνυται στην κύηση και την γαλουχία, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης.

## Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

Τόσο η EFSA <sup>(3)</sup>, όσο και το FNB <sup>(1)</sup> δεν προχώρησαν στον καθορισμό του ανωτάτου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης για το κάλιο, λόγω έλλειψης δεδομένων που να συνδέουν την υψηλή διατροφική πρόσληψη καλίου με ανεπιθύμητες ενέργειες στον υγιή πληθυσμό. Και οι δυο οργανισμοί πάντως, επισημαίνουν το γεγονός ότι, σε συγκεκριμένες υποκατηγορίες πληθυσμού, όπως είναι άτομα με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιακή ανεπάρκεια, φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια και άτομα υπό αγωγή με φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου του πλάσματος (π.χ. AMEA ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II), η διατροφική πρόσληψη καλίου ακόμη και σε επίπεδα μικρότερα της επαρκούς ημερήσιας (AI) μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.

## Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις του καλίου με φαρμακευτικές ουσίες, περιγράφονται στον **πίνακα 32.6**.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΛΙΟΥ	
Φάρμακα που προκαλούν υπερκαλιαιμία <sup>(91)</sup>	
Μηχανισμός	Φάρμακο
<b>Αύξηση απελευθέρωσης καλίου από τα κύτταρα</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• β-αποκλειστές</li> <li>• α-αγωνιστές</li> <li>• Ανταγωνιστές της ινσουλίνης (σωματοστατίνη, διαζοξειδίο)</li> <li>• Υδροχλωρική αργινίνη</li> <li>• Σουκινυλοχολίνη</li> <li>• Δακτυλίτιδα</li> </ul>
<b>Μείωση της δραστηριότητας του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ΑΜΕΑ</li> <li>• Αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II</li> <li>• Ανταγωνιστές της ρενίνης</li> <li>• β-αναστολείς</li> <li>• Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη</li> <li>• Ηπαρίνη</li> </ul>
<b>Αναστολή της απέκκρισης του καλίου</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σπειρονολακτόνη</li> <li>• Αμιλοριδίη</li> <li>• Τριαμερένη</li> <li>• Τριμεθοπρίμη</li> <li>• Πενταμιδίνη</li> <li>• Κυκλοσπορίνη</li> </ul>
Φάρμακα που προκαλούν υποκαλιαιμία <sup>(92)</sup>	
Μηχανισμός	Φάρμακο
<b>Μετακίνηση καλίου στο εσωτερικό του κύτταρου</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• β-αγωνιστές</li> <li>• Ξανθίνες</li> <li>• Βεραπαμίλη (υπερδοσολογία)</li> <li>• Χλωροκίνη (υπερδοσολογία)</li> <li>• Ινσουλίνη (υπερδοσολογία)</li> </ul>
<b>Αύξηση νεφρικών απωλειών καλίου</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διουρητικά (ακεταζολαμίδη, θειαζίδες, χλωροθαλιδόνη, ινδαπαμίδη, μετολαζόνη, κινεθαζόνη, βουμετανίδη, αιθακρινικό οξύ, φουροσεμίδη, τορσεμίδη)</li> <li>• Αλατοκορτικοειδή (φλουόδροκορτιζόνη)</li> <li>• Ουσίες με αλατοκορτικοειδική δράση (γλυκόριζα, καρβενοξολόνη)</li> <li>• Γοσυπόλη</li> <li>• Γλυκοκορτικοειδή (υψηλές δόσεις)</li> <li>• Αντιβιοτικά σε υψηλές δόσεις (πενικιλίνη, ναφκιλλίνη, αμπικιλίνη)</li> <li>• Καρβενικιλίνη</li> <li>• Φάρμακα που προκαλούν ένδεια μαγνησίου (αμινογλυκοσίδες, καρβοπλατινόλη, foscarnet, αμφοτερικίνη Β, αναστολείς αντλίας H<sup>+</sup>)</li> <li>• Τολουένιο</li> </ul>
<b>Αύξηση απωλειών καλίου στα κόπρανα</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπακτικά, ενέματα</li> <li>• Νατριούχο θειικό πολυστυρένιο (Kayexalate)</li> </ul>
<b>Θεραπεία αναιμίας ή ουδετεροπενίας (αύξηση κυτταρικής σύνθεσης)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Β12, Φυλλικό οξύ</li> <li>• Διεγερτικοί παράγοντες των λευκών αιμοσφαιρίων</li> <li>• Μετάγγιση αίματος</li> </ul>

Πίνακας 32.6: Αλληλεπιδράσεις Καλίου.

## Βιβλιογραφία

1. Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee to Review the Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium; Oriá M, Harrison M, Stallings VA, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2019 Mar 5.
2. Dietary reference values for potassium. *EFSA Journal*, 2016;14(10):4592.
3. EFSA. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, February 2006
4. Hinderling PH. The pharmacokinetics of potassium in humans is unusual. *J Clin Pharmacol* 2016;56:1212-20.
5. Stone MS, Martyn L, Weaver CM. Potassium intake, bioavailability, hypertension, and glucose control. *Nutrients* 2016;8.
6. Bailey JL, Sands JM, Franch HA. Water, electrolytes, and acid-based metabolism. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:102-32.
7. Heitzmann D and Warth R, 2008. Physiology and pathophysiology of potassium channels in gastrointestinal epithelia. *Physiological Reviews*, 88, 1119–1182.
8. Meneton P, Schultheis PJ, Greeb J, Nieman ML, Liu LH, Clarke LL, Duffy JJ, Doetschman T, Lorenz JN and Shull GE, 1998. Increased sensitivity to K<sup>+</sup> deprivation in colonic H, K-ATPase-deficient mice. *Journal of Clinical Investigation*, 101, 536–542
9. Ifudu O, Markell MS and Friedman EA, 1992. Unrecognized pseudo hyperkalemia as a cause of elevated potassium in patients with renal disease. *American Journal of Nephrology*, 12, 102–104.
10. Nijsten MW, de Smet BJ and Dofferhoff AS, 1991. Pseudo hyperkalemia and platelet counts. *New England Journal of Medicine*, 325, 1107.
11. Sevastos N, Theodossiades G and Archimandritis AJ, 2008. Pseudo hyperkalemia in serum: a new insight into an old phenomenon. *Clinical Medicine and Research*, 6, 30–32.
12. Giebisch G, 1998. Renal potassium transport: mechanisms and regulation. *American Journal of Physiology*, 274, F817–F833.
13. Gumz ML, Rabinowitz L and Wingo CS, 2015. An integrated view of potassium homeostasis. *New England Journal of Medicine*, 373, 1787–1788.
14. Palmer BF, 2014. Regulation of potassium homeostasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10, 1050–1060
15. Weiner ID, Linas SL and Wingo CS, 2010. Disorders of potassium metabolism. In: Johnson R, Fluege J and Feehally J (eds.). *Comprehensive Clinical Nephrology*, 4th Edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, USA. pp. 118–129.
16. Rastegar A, 1990. Serum potassium. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW (eds.). *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*. Butterworth's, Boston, USA. pp. 884–887
17. Agarwal R, Afzalpurkar R and Fordtran JS, 1994. Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. *Gastroenterology*, 107, 548–571.
18. Crook MA, 2012. Potassium. In: Koster J and Wright J (eds.). *Clinical Biochemistry and Metabolic Medicine*. HodderArnold, London UK. pp. 86–94.
19. Mickelsen O, Makdani D, Gill JL and Frank RL, 1977. Sodium and potassium intakes and excretions of normal men consuming sodium chloride or a 1:1 mixture of sodium and potassium chlorides. *American Journal of Clinical Nutrition*, 30, 2033–2040.
20. Pietinen P, 1982. Estimating sodium intake from food composition data. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 26, 90–99.
21. Guyton AC and Hall JE, 2006. Renal regulation of potassium, calcium, phosphate, and magnesium; integration of renal mechanisms for control of blood volume and extracellular fluid volume. In: Schmitt W and Gruliow R (eds.). *Textbook of Medical Physiology*. ElsevierSaunders, Philadelphia, PA, USA. pp. 365–382.
22. Holbrook JT, Patterson KY, Bodner JE, Douglas LW, Veillon C, Kelsay JL, Mertz W and Smith JC Jr, 1984. Sodium and potassium intake and balance in adults consuming self-selected diets. *American Journal of Clinical Nutrition*, 40, 786–793.
23. Cummings JH, Hill MJ, Jenkins DJ, Pearson JR and Wiggins HS, 1976. Changes in fecal composition and colonic function due to cereal fiber. *American Journal of Clinical Nutrition*, 29, 1468–1473.
24. Tasevska N, Runswick SA and Bingham SA, 2006. Urinary potassium is as reliable as urinary nitrogen for use as a recovery biomarker in dietary studies of free-living individuals. *Journal of Nutrition*, 136, 1334–1340.
25. Sandle GI, Gaiger E, Tapster S and Goodship TH, 1986. Enhanced rectal potassium secretion in chronic renal insufficiency: evidence for large intestinal potassium adaptation in man. *Clinical Science*, 71, 393–401.
26. Sandle GI and Hunter M, 2010. Apical potassium (BK) channels and enhanced potassium secretion in human colon. *QJM*, 103, 85–89.
27. Montain SJ, Chevront SN and Lukaski HC, 2007. Sweat mineral-element responses during 7 h of exercise-heat stress. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 17, 574–582.
28. Kilding AE, Tunstall H, Wraith E, Good M, Gammon C and Smith C, 2009. Sweat rate and sweat electrolyte composition in international female soccer players during game specific training. *International Journal of Sports Medicine*, 30, 443–447.
29. Costill DL, 1977. Sweating: its composition and effects on body fluids. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 301, 160–174.
30. Baker LB, Stofan JR, Hamilton AA and Horswill CA, 2009. Comparison of regional patch collection vs. whole body washdown for measuring sweat sodium and potassium loss during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 107, 887–895.
31. Malhotra MS, Sridharan K, Venkataswamy Y, Rai RM, Pichan G, Radhakrishnan U and Grover SK, 1981. Effect of restricted potassium intake on its excretion and on physiological responses during heat stress. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 47, 169–179.
32. Palacios C, Wigertz K, Martin BR, Braun M, Pratt JH, Peacock M and Weaver CM, 2010. Racial differences in potassium homeostasis in response to differences in dietary sodium in girls. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91, 597–603.
33. Shirreffs S and Maughan R, 2005. Water-electrolyte balance. In: Caballero B, Allen L and Prentice A (eds.). *Encyclopedia of Human Nutrition*. Elsevier, Oxford, UK. pp. 100–105.
34. Malhotra MS, Sridharan K and Venkataswamy Y, 1976. Potassium losses in sweat under heat stress. *AviationSpace and Environmental Medicine*, 47, 503–504.
35. Εγχειρίδιοφυσιολογίαςμεέγχρωμοάτλαντα. Agamemnon Desporoulos & Stefan Silbernagl, 3ηέκδοση 1989, σελ: 148-150.
36. DeFronzo RA, Taufield PA, Black H, McPhedran P, Cooke CR (1979). Impaired renal tubular potassium secretion in sickle cell disease. *Ann Intern Med*, 90: 310-316.
37. Sterns RH, Cox M, Feig PU, Singer I (1981). Internal potassium balance

- and the control of the plasma potassium concentration, *Medicine*, 60: 339-354.
38. Greenlee et al. Narrative Review: Evolving Concepts in Potassium Homeostasis and Hypokalemia. *Ann Intern Med*. 2009 May 5; 150(9): 619-625.
  39. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. *FoodData Central*, 2019.
  40. O'Neil CE, Keast DR, Fulgoni VL, Nicklas TA. Food sources of energy and nutrients among adults in the US: NHANES 2003-2006. *Nutrients* 2012;4:2097-120.
  41. Keast DR, Fulgoni VL, 3rd, Nicklas TA, O'Neil CE. Food sources of energy and nutrients among children in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. *Nutrients* 2013;5:283-30.
  42. Food and Drug Administration. *Food Labeling: Revision of the Nutrition and Supplement Facts Labels*. Available at <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2012-N-1210-0875>.
  43. National Institutes of Health. *Dietary Supplement Label Database*. 2017.
  44. U.S. Food and Drug Administration. *List of Drug Products That Have Been Withdrawn or Removed from the Market for Reasons of Safety or Effectiveness*. Federal Register 1998;63.
  45. U.S. Food and Drug Administration. *Code of Federal Regulations Title 21. 21CFR201.306. Potassium salt preparations intended for oral ingestion by man*. 2017.
  46. Council for Responsible Nutrition. *Re: Docket No. FDA-2012-N-1210; Food Labeling: Revision of the Nutrition and Supplement Facts Labels*. 2014.
  47. U.S. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: A Food Labeling Guide*. 2013.
  48. Levene DL. Potassium chloride: absorption and excretion. *Can Med Assoc J* 1973;108:853-5.
  49. Levene DL. The absorption of potassium chloride—liquid vs. tablet. *Can Med Assoc J* 1973;108:1480.
  50. Macdonald-Clarke CJ, Martin BR, McCabe LD, McCabe GP, Lachcik PJ, Wastney M, et al. Bioavailability of potassium from potatoes and potassium gluconate: a randomized dose response trial. *Am J Clin Nutr* 2016;104:346-53.
  51. Weaver CM. Potassium and health. *Adv Nutr*. 2013;4(3):368s-377s.
  52. Young DB, Lin H, McCabe RD. Potassium's cardiovascular protective mechanisms. *Am J Physiol*. 1995;268(4 Pt 2):R825-837.
  53. Paice BJ, Paterson KR, Onyanga-Omara F, Donnelly T, Gray JMB, Lawson DH. Record linkage study of hypokalemia in hospitalized patients. *Postgrad Med J* 1986; 62: 187-191.
  54. Musto D, Rispo A, Testa A, Sasso F, Castiglione F. Hypokalemic myopathy in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2013;7:680.
  55. Ukaonu C, Hill DA, Christensen F. Hypokalemic myopathy in pregnancy caused by clay ingestion. *Obstet Gynecol* 2003;102:1169-71.
  56. McKenna D. Myopathy, hypokalaemia and pica (geophagia) in pregnancy. *Ulster Med J* 2006;75:159-60.
  57. Vinceti M, Filippini T, Crippa A, de Sesmaisons A, Wise LA, Orsini N. Meta-analysis of potassium intake and the risk of stroke. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(10).
  58. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:f1378.
  59. Ferraro PM, Mandel EI, Curhan GC, Gambaro G, Taylor EN. Dietary protein and potassium, diet-dependent net acid load, and risk of incident kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(10):1834-1844.
  60. Trinchieri A, Zanetti G, Curro A, Lizzano R. Effect of potential renal acid load of foods on calcium metabolism of renal calcium stone formers. *Eur Urol*. 2001;39 Suppl 2:33-36; discussion 36-37.
  61. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Roussaud A, Pak CY. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1993;150:1761-4.
  62. Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, Somani B, Nabi G, Biyani CS. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD010057.
  63. Maalouf NM, Moe OW, Adams-Huet B, Sakhaee K. Hypercalciuria associated with high dietary protein intake is not due to acid load. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3733-40.
  64. Agency for Healthcare Research and Quality. *Sodium and Potassium Intake: Effects on Chronic Disease Outcomes and Risk*. Rockville, MD; 2018.
  65. He FJ, MacGregor GA. Beneficial effects of potassium on human health. *Physiol Plant* 2008;133:725-35.
  66. Whelton PK, He J. Health effects of sodium and potassium in humans. *Curr Opin Lipidol* 2014;25:75-9.
  67. D'Elia L, Barba G, Cappuccio FP, Strazzullo P. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1210-9.
  68. Zhang Z, Cogswell ME, Gillespie C, Fang J, Loustalot F, Dai S, et al. Association between usual sodium and potassium intake and blood pressure and hypertension among U.S. adults: NHANES 2005-2010.
  69. Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation* 2016;133:e38-360.
  70. Champagne CM. Dietary interventions on blood pressure: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trials. *Nutr Rev* 2006;64:S53-6.
  71. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmaillzadeh A, Azadbakht L. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(12):1253-1261.
  72. Weaver CM, Stone MS, Lobene AJ, Cladis DP, Hodges JK. What is the evidence base for a potassium requirement? *Nutr Today*. 2018;53(5):184-195.
  73. Binia A, Jaeger J, Hu Y, Singh A, Zimmermann D. Daily potassium intake and sodium-to-potassium ratio in the reduction of blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2015;33(8):1509-1520.
  74. Filippini T, Viola F, D'Amico R, Vinceti M. The effect of potassium supplementation on blood pressure in hypertensive subjects: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;230:127-135.
  75. Poorolajal J, Zeraati F, Soltanian AR, Sheikh V, Hooshmand E, Maleki A. Oral potassium supplementation for management of essential hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174967.
  76. Hanley DA, Whiting SJ. Does a high dietary acid content cause bone loss, and can bone loss be prevented with an alkaline diet? *J Clin Densitom* 2013;16:420-5.
  77. Kong SH, Kim JH, Hong AR, Lee JH, Kim SW, Shin CS. Dietary potassium intake is beneficial to bone health in a low calcium intake population: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) (2008-2011). *Osteoporos Int*. 2017;28(5):1577-1585.
  78. Hayhoe RP, Lentjes MA, Luben RN, Khaw KT, Welch AA. Dietary magnesium and potassium intakes and circulating magnesium are associated with heel bone ultrasound attenuation and osteoporotic fracture risk in the EPIC-Norfolk cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(2):376-384.
  79. Moseley KF, Weaver CM, Appel L, Sebastian A, Sellmeyer DE. Potassium citrate supplementation results

- in sustained improvement in calcium balance in older men and women. *J Bone Miner Res* 2013;28:497-504.
80. Jehle S, Hulter HN, Krapf R. Effect of potassium citrate on bone density, microarchitecture, and fracture risk in healthy older adults without osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:207-17.
  81. Dawson-Hughes B, Harris SS, Palermo NJ, Gilhooly CH, Shea MK, Fielding RA, et al. Potassium bicarbonate supplementation lowers bone turnover and calcium excretion in older men and women: A randomized dose-finding trial. *J Bone Miner Res* 2015;30:2103-11.
  82. Svetkey LP, Yarger WE, Feussner JR, DeLong E, Klotman PE (1987). Double-blind, placebo-controlled trial of potassium chloride in the treatment of mild hypertension. *Hypertension* 9: 444-450.
  83. Grimm RH Jr, Neaton JD, Elmer PJ, Svendsen KH, Levin J, Segal M, Holand L, Witte LJ, Clearman DR, Kofron P, et al (1990). The influence of oral potassium chloride on blood pressure in hypertensive men on a low-sodium diet. *N Engl J Med* 322: 569-574.
  84. McMahon FG, Ryan JR, Akdamar K, Ertan A (1982). Upper gastrointestinal lesions after potassium chloride supplements: a controlled clinical trial. *Lancet* 2: 1059-1061.
  85. McMahon FG, Ryan JR, Akdamar K, Ertan A (1984). Effect of potassium chloride supplements on upper gastrointestinal mucosa. *Clin Pharmacol Ther* 35: 852-855.
  86. Barry M. Brenner, Chapter 46. Fluid and Electrolyte Disturbances, in *Harrison's principles of internal medicine Seventeenth Edition*, AS Fauci, DL Kasper, DL Longo, E Braunwald, SL Hauser, JL Jameson, J Loscalzo (eds), McGraw-Hill's, USA, 2008.
  87. Parisi A, Alabiso A, Sacchetti M, Di Salvo V, Di Luigi L, Pigozzi F (2002). Complex ventricular arrhythmia induced by overuse of potassium supplementation in a young male football player. Case report. *J Sports Med Phys Fitness* 42: 214-216.
  88. Burton D Rose. Causes of hyperkalemia in *UpToDate* 18.2, 2010.
  89. Richard L. Tannen and Kenneth R. Hallows, section 2.2 Hypo-hyperkalemia, in *Oxford Textbook of Clinical Nephrology Third Edition*, Alex M. Davison, J. Stewart Cameron, Jean-Pierre Grünfeld, Claudio Ponticelli, Eberhard Ritz, Christopher G. Winearls and Charles van Ypersele (eds), Oxford University Press, New York, 2005.
  90. David B. Mount and Kambiz Zandi-Nejad, chapter 15 - Disorders of Potassium Balance in *Brenner & Rector's the kidney Eighth Edition*, Saunders, Philadelphia, 2008, p.p. 547-573.
  91. ΒΙΒΛΙΟ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας 24-25 Σεπτεμβρίου 2010 Αίθουσα Εκδηλώσεων Κοινοτικού Καταστήματος Μαρώνειας Ροδόπης, σελ. 164-174: Φάρμακα και υπερκαλιαιμία, Γ. Λιάμης.
  92. Gennari FJ. Hypokalemia. *New Engl J Med* 1998; 339: 451-458
  93. Hendler SS, Rorvik DR. *PDR for Nutritional Supplements*. Montvale: Thomson Reuters; 2008.



### 33. Νάτριο / Χλώριο

Στο παρόν κεφάλαιο το νάτριο και το χλώριο περιγράφονται μαζί, καθώς αποτελούν τους κύριους ηλεκτρολύτες του εξωκυττάριου χώρου και απαντώνται σχεδόν πάντοτε μαζί στις τροφές (υπό μορφή άλατος χλωριούχου νατρίου). Επιπροσθέτως ο ρόλος που διαδραματίζει η διατροφική πρόσληψή τους στην φυσιολογία και τον ανθρώπινο μεταβολισμό είναι αρκετές φορές δύσκολο να αποδοθεί στο εκάστοτε μέταλλο (νάτριο ή χλώριο) ή στο άλας του χλωριούχου νατρίου συνολικά.

#### Εισαγωγή

Το νάτριο ( $\text{Na}^+$ ) αποτελεί ένα αλκαλικό μέταλλο με ατομική μάζα 22,99 Da και ευρεία κατανομή στην φύση. Σε κανονικές συνθήκες θερμοκρασίας και πίεσης ανευρίσκεται σε στερεά μορφή. Λόγω της υψηλής αντιδραστικότητάς του, το νάτριο δεν ανευρίσκεται στην φύση στην στοιχειακή του μορφή, αλλά μόνο υπό την μορφή αλάτων νατρίου, όπως είναι το ανθρακικό νάτριο, το νιτρικό νάτριο, το θειικό νάτριο, το βορικό άλας νατρίου, και φυσικά το χλωριούχο νάτριο <sup>(1-4)</sup>. Η πρόσληψη νατρίου από τον οργανισμό γίνεται μέσω της τροφής και του πόσιμου νερού. Στις τροφές ανευρίσκεται φυσιολογικά (ως άλας νατρίου), είτε ως αποτέλεσμα επεξεργασίας τους με προσθήκη άλατος χλωριούχου νατρίου <sup>(3)</sup>.

Το χλώριο κατατάσσεται στα αλογόνα και έχει ατομική μάζα 35,5 Da. Το ανιόν χλωρίου (χλωρίδιο,  $\text{Cl}^-$ ) αποτελεί την μορφή εκείνη που ανευρίσκεται στα βιολογικά συστήματα και αλληλεπιδρώντας με τα κατιόντα νατρίου, καλίου, ασβεστίου και μαγνησίου, συμμετέχει στις φυσιολογικές βιολογικές διεργασίες <sup>(1-4)</sup>. Ως εκ τούτου στην τροφή ανευρίσκεται είτε φυσιολογικά σε μορφή ενώσεων χλωριδίου με μονοσθενή κατιόντα, (κυρίως νατρίου και καλίου), είτε λόγω προσθήκης άλατος χλωριούχου νατρίου (κυρίως) και δευτερευόντως μίγματος χλωριούχου νατρίου/χλωριούχου καλίου ή άλλων αλάτων χλωρίου (όπως αλάτων χλωριούχου μαγνησίου ή χλωριούχου αμμωνίου <sup>(4)</sup>).

Το χλωριούχο νάτριο αποτελεί την κύρια διατροφική πηγή χλωρίου και νατρίου στον άνθρωπο. Αν και ανευρίσκεται φυσιολογικά σε πληθώρα τροφών, το μεγαλύτερο μέρος της διατροφικής του πρόσληψης γίνεται ως επί το πλείστον με την προσθήκη άλατος χλωριούχου νατρίου κατά την διάρκεια της επεξεργασίας, του μαγειρέματος και της κατανάλωσης της τροφής. 1 mmol άλατος χλωριούχου νατρίου ισοδυναμεί με 58,5 mg χλωριούχου νατρίου περίπου, εκ των οποίων 23 mg νατρίου και 35 mg χλωρίου <sup>(3,4)</sup>. Η αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου και χλωρίου στον γενικό πληθυσμό είναι ως εκ τούτου αρκετά δύσκολη στον γενικό πληθυσμό λόγω της ευρείας διακύμανσης της χρήσης του

αλατιού.

Το νάτριο και το χλώριο αποτελούν τους κύριους ηλεκτρολύτες του εξωκυττάριου χώρου, διαδραματίζοντας εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία του οργανισμού, καθώς συμβάλλουν στην διατήρηση της φυσιολογικής εξωκυττάριας ωσμωτικότητας.

### Μεταβολισμός και ομοιοστασία Νατρίου

#### Απορρόφηση Νατρίου

Το νάτριο απορροφάται καθ' όλο το μήκος του γαστρεντερικού αυλού με την ποσότητα και τον μηχανισμό της απορρόφησης να διαφοροποιούνται από θέση σε θέση <sup>(5)</sup>. Ο βασικός μηχανισμός απορρόφησης του νατρίου στο λεπτό έντερο διέπεται από τις ίδιες αρχές που διέπουν την απορρόφηση του νατρίου στα νεφρικά σωληνάρια. Πιο συγκεκριμένα το νάτριο διαχέεται παθητικά στο εσωτερικό των εντεροκυττάρων. Η διάχυση του, επάγεται από την κλίση του ηλεκτροχημικού δυναμικού που δημιουργείται σαν απόρροια της εξόδου του νατρίου στην βασεοπλευρική πλευρά των εντεροκυττάρων μέσω της  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-άσης. Η έξοδος του νατρίου προς τον μεσοκυττάριο χώρο, μειώνει την συγκέντρωση του στα εντεροκύτταρα, με αποτέλεσμα να αυξάνει η διάχυσή του από το εσωτερικό του εντερικού αυλού προς το κυτταρόπλασμα των εντεροκυττάρων (**Εικόνα 33.1**).

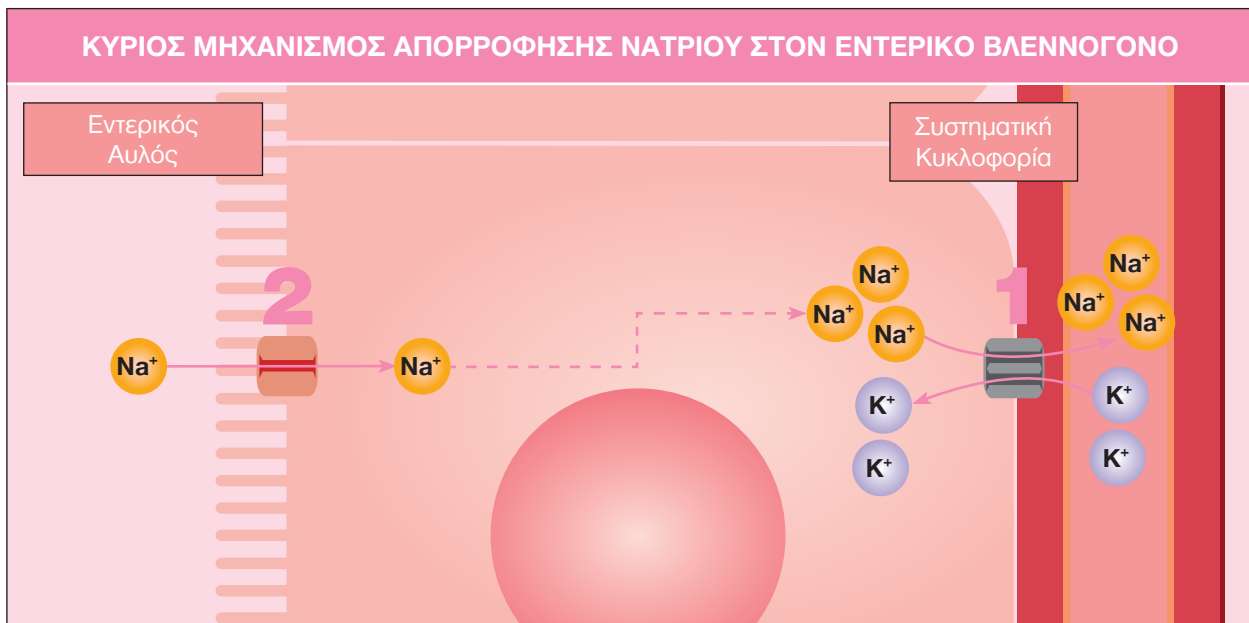
Με αυτό τον τρόπο ακόμη μεγαλύτερη ποσότητα νατρίου βγαίνει με ενεργητική μεταφορά στον μεσοκυττάριο χώρο, δημιουργώντας ωσμωτική κλίση η οποία παρασύρει νερό προς τον μεσοκυττάριο χώρο και από εκεί διάμεσου της βασικής μεμβράνης προς την συστηματική κυκλοφορία <sup>(3)</sup>.

Ένα μέρος του νατρίου στο λεπτό έντερο απορροφάται και με την δράση συμμεταφορέων οι οποίοι είναι υπεύθυνοι και για την απορρόφηση της γλυκόζης και των αμινοξέων.

Ένα σημαντικό μέρος νατρίου ανακυκλώνεται στον αυλό του λεπτού εντέρου μέσω των γαστρικών, παγκρεατικών, εντερικών και ηπατικών εκκρίσεων (κυρίως ως διπτανθρακικό νάτριο). Στο παχύ έντερο στην απορρόφηση του νατρίου γίνεται μέσω άλλων μεταφορέων, όπως οι αντιμεταφορείς  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  <sup>(6)</sup> ή μεταφορείς που εμπλέκονται στην απορρόφηση του χλωρίου και άλλων ανιόντων, καθώς και διπτανθρακικών <sup>(7,8)</sup>.

Στο ορθό, η ενεργή απορρόφηση νατρίου συμβαίνει αντίθετα της ηλεκτροχημικής κλίσης μέσω καναλιών νατρίου <sup>(5)</sup>.





**Εικόνα 32.1:** Κύριος μηχανισμός απορρόφησης Νατρίου στον εντερικό βλεννογόνο. 1. Η αντλία  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάση}$  στην βασεοπλευρική πλευρά των εντεροκυττάρων προκαλεί έξοδο ιόντων νατρίου από το εντεροκύτταρο με αποτέλεσμα την δημιουργία κλίσης στο ηλεκτροχημικό δυναμικό μεταξύ εντερικού αυλού και εντεροκυττάρου. 2. Η ηλεκτροχημική κλίση παρασέρνει ιόντα νατρίου στο εσωτερικό των εντεροκυττάρων με παθητική διάχυση.

## Συστηματική κυκλοφορία Νατρίου

Μετά την απορρόφηση τους, τα ιόντα νατρίου εισέρχονται στην συστηματική κυκλοφορία. Η συγκέντρωση του νατρίου του ορού:

- Ορίζεται ως ο λόγος του συνολικού ανταλλάξιμου νατρίου του οργανισμού ( $\text{Na}^{+e}$ ) δια το ολικό ύδωρο του οργανισμού

$$[\text{Na}^+] \text{ ορού} = \text{Na}^{+e} / \text{TBW}$$

Ως ανταλλάξιμο ορίζεται το νάτριο το οποίο συμβάλλει στην διατήρηση της ωσμωτικής πίεσης και του όγκου του εξωκυττάρου υγρού.

- Διατηρείται εντός ενός σχετικά μικρού εύρους (135 και 145  $\text{mmol/L}$ )<sup>(9,10)</sup> μέσω συγκεκριμένων αυστηρών ομοιοστατικών ρυθμιστικών μηχανισμών (δείτε: Ομοιοστασία του νατρίου).

## Ιστική κατανομή Νατρίου

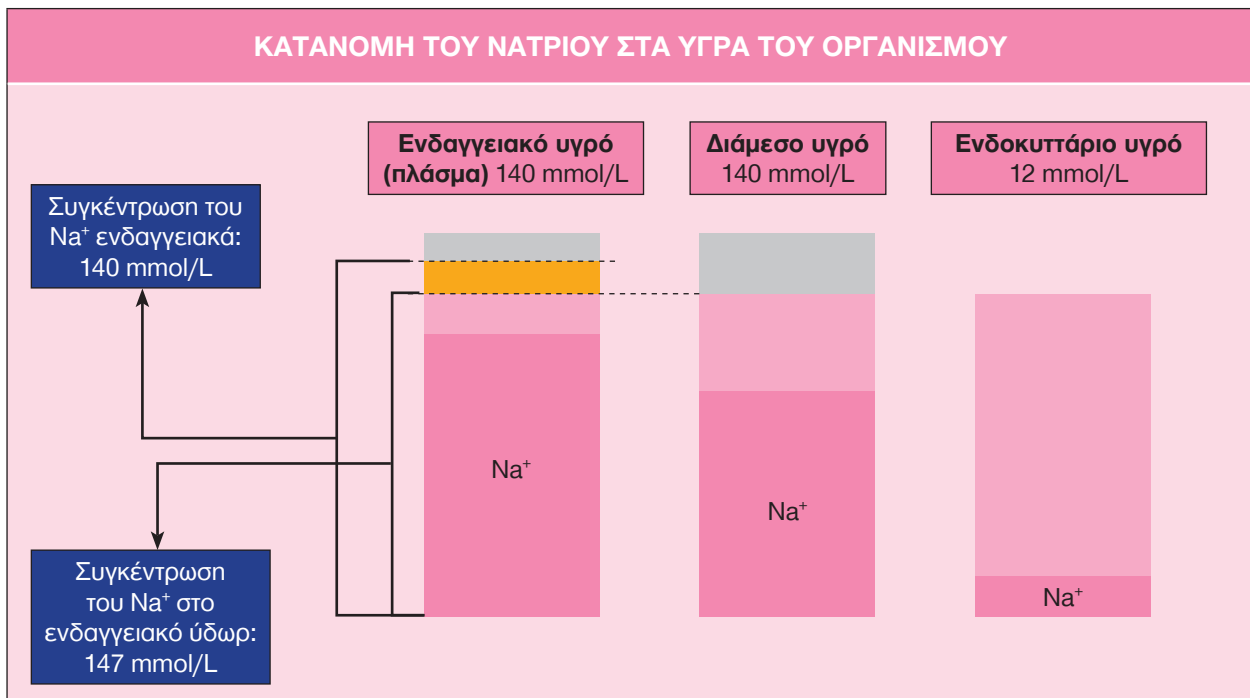
Η συγκέντρωση του νατρίου στον οργανισμό είναι 1,3-1,5 gr (55 - 65  $\text{mmol}$ )/kg ΣΒ, κάτι που ισοδυναμεί με ένα σύνολο 85 - 96 gr (3.700 - 4.200  $\text{mmol}$ ) για έναν ενήλικα 70 κιλών<sup>(11,12)</sup>. Το 95% του συνολικού νατρίου του οργανισμού βρίσκεται στον εξωκυττάρου χώρο, καθιστώντας το ως το κύριο κατιόν του εξωκυττάρου χώρου. Ενδοκυττάρως το νάτριο ανευρίσκεται σε μικρές ποσότητες (περίπου 12  $\text{mmol/L}$ )<sup>(13)</sup> με μικρές παραλλαγές στην συ-

γκέντρωση του αναλόγως τον τύπο του κυττάρου (**Εικόνα 33.2**). Το νάτριο ως ιόν δεν μπορεί να διαπεράσει ελεύθερα με διάχυση από τον διάμεσο χώρο στον ενδοκυττάρου, καθώς όπως κάθε φορτισμένο ιόν ελκύει γύρω του έως και 25 μόρια νερού, δημιουργώντας μια μεγάλη πολική δομή, η οποία είναι αδύνατον να διαπεράσει δια μέσου διάχυσης την κυτταρική μεμβράνη.

Μια σημαντική ποσότητα νατρίου του οργανισμού ανευρίσκεται στα οστά, τους μύες και το δέρμα<sup>(14)</sup>. Το νάτριο αυτό θεωρείται ότι διαδραματίζει ρόλο δεξαμενής, αν και φαίνεται ότι έχει και άλλους ρόλους. Επί παραδείγματι, το νάτριο που συνδέεται με τις πρωτεογλυκάνες του συνδετικού ιστού προκαλεί αύξηση της ωσμωτικότητας κάτι που προσελκύει μόρια ύδατος, συμβάλλοντας στην ελαστικότητα των ιστών. Επιπροσθέτως η δεξαμενή νατρίου του συνδετικού ιστού πιθανώς διαδραματίζει ομοιοστατικό ρόλο ως εξωνεφρική θέση εναπόθεσης του νατρίου επί περίσσειας αυτού<sup>(15,16)</sup>. Η συσσώρευση νατρίου στον συνδετικό ιστό φαίνεται ότι αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας και σχετίζεται με την σκλήρυνση του αγγειακού τοιχώματος και την αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

## Ομοιοστασία Νατρίου

Το νάτριο αποτελεί το κύριο κατιόν και την κύρια ωσμωτικά δραστική ουσία του εξωκυττάρου χώρου, συμβάλλοντας στην διατήρηση της ωσμωτικότητας και του εξωκυττάρου όγκου. Ως εκ τούτου η ρύθμιση της συγκέντρωσης του είναι στενά συνδεδεμένη με τους ομοιοστατικούς μηχανι-



Εικόνα 33.2: Κατανομή του Νατρίου στα υγρά του οργανισμού.

σμούς που εμπλέκονται στην διατήρηση της φυσιολογικής ωσμωτικότητας και του φυσιολογικού όγκου του εξωκυττάριου χώρου (Πίνακας 33.1).

### Ρύθμιση ωσμωτικότητας

Η ρύθμιση της ωσμωτικότητας του εξωκυττάριου χώρου γίνεται μέσω των ωσμωϋποδοχών του υποθαλάμου. Μεταβολές στην ωσμωτικότητα του ορού που καθορίζονται βασικά από τη συγκέντρωση του νατρίου του, γίνονται αντιληπτές από ωσμωϋποδοχείς που βρίσκονται στον υποθάλαμο. Αυτοί καθορίζουν την προσλαμβανόμενη και την αποβαλλόμενη ποσότητα ύδατος, διαμέσου τροποποίησης του αισθήματος της δίψας και απελευθέρωσης της ADH αντίστοιχα. Η αυξημένη έκκριση της τελευταίας αυξάνει την επαναρρόφηση του ύδατος και την ωσμωτικότητα των ούρων, διαμέσου αύξησης της διαπερατότητας των αθροιστικών σωληναρίων σε αυτό. Σημειώνεται ότι η ωσμωρύθμιση επιτυγχάνεται με μεταβολή στο ισοζύγιο του ύδατος και όχι του νατρίου.

### Ρύθμιση όγκου

Διαταραχές στον όγκο του εξωκυττάριου υγρού διεγείρουν τους τασεοϋποδοχείς, οι οποίοι ανιχνεύουν την διάταση των αγγειακών τοιχωμάτων. Οι τασεοϋποδοχείς διακρίνονται σε υψηλής πίεσης (καρωτιδικός κόλπος, αορτικό τόξο) και χαμηλής πίεσης (πνευμονικές φλέβες, καρδιακοί κόλποι και δεξιά κοιλία) και συμμετέχουν στην αποκατάσταση των μεταβολών του όγκου μέσω:

- Του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.
- Της αντιδιουρητικής ορμόνης.
- Του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP – Atrial Natriuretic Peptide): αποτελεί πεπτιδίο που συντίθεται από κύτταρα του τοιχώματος των κόλπων της καρδιάς. Το ερέθισμα για την παραγωγή της ορμόνης είναι η υπερογκαιμία, η αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου και η αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Το ANP αυξάνει τη νεφρική αποβολή του νατρίου, ελαττώνοντας τον όγκο του αίματος και την αρτηριακή πίεση. Ασκεί και άμεση αγγειοδιασταλτική δράση, ελαττώνοντας περαιτέρω την αρτηριακή πίεση. Επίσης, ελαττώνει την έκκριση της αλδοστερόνης, με αποτέλεσμα μείωση της επαναρρόφησης του νατρίου.
- Του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS): αποτελεί σύστημα ορμονών που ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση και τον εξωκυττάριο όγκο. Επί μειωμένης νεφρικής αιμάτωσης (ως επί υποογκαιμίας), τα νεφρικά παρασπειραματικά κύτταρα μετατρέπουν την προρενίνη (ήδη παρούσα στο αίμα), σε ρενίνη και την εκκρίνουν απευθείας στην κυκλοφορία. Η ρενίνη του πλάσματος πραγματοποιεί την μετατροπή του αγγειοτενσινογόνου που απελευθερώνεται από το ήπαρ σε αγγειοτενσίνη. Η αγγειοτενσίνη I μετατρέπεται στην συνέχεια σε αγγειοτενσίνη II από το μετατροπικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης, ενός ένζυμου που βρίσκεται στους πνεύμονες. Η αγγειοτενσίνη II είναι ένα ισχυρό αγ-

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΩΣΜΩΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΟΥ ΟΓΚΟΥ		
	Ωσμωρύθμιση	Ογκορύθμιση
<b>Στόχος</b>	Διατήρηση ωσμωτικής πίεσης εντός φυσιολογικών επιπέδων	Εξασφάλιση της φυσιολογικής αιμάτωσης των ιστών
<b>Ερέθισμα</b>	Ωσμωτικότητα πλάσματος	Όγκος εξωκυττάριου υγρού
<b>Αισθητήρες</b>	Ωσμωύποδοχείς υποθάλαμου	Τασεούποδοχείς
<b>Μηχανισμός δράσης</b>	ADH	ΣΝΣ
		ADH
		ANP
		RAAS
<b>Αποτέλεσμα</b>	Αποβολή νερού (μέσω μείωσης έκκρισης της ADH)	Αποβολή Νατρίου
	Πρόσληψη ύδατος (μέσω δίψας)	

*ADH: Αντιδιουρητική ορμόνη, ΣΝΣ: συμπαθητικό νευρικό σύστημα, ANP: Νατριουρητικό πεπτίδιο, RAAS: σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης*

Πίνακας 33.1: Μηχανισμοί ρύθμισης της ωσμωτικότητας και του εξωκυττάριου όγκου.

γειοενεργό πεπτίδιο που προκαλεί σύσπαση των αιμοφόρων αγγείων, με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης του αίματος. Η αγγειοτενσίνη II διεγείρει επίσης την έκκριση της αλδοστερόνης από τον φλοιό των επινεφριδίων με αποτέλεσμα αύξηση της επαναρρόφησης του νατρίου και του νερού από τα νεφρικά σωληνάκια και αποκατάσταση της υποογκαιμίας.

## Απέκκριση Νατρίου

Η απέκκριση του νατρίου από τον οργανισμό γίνεται από τους νεφρούς, το γαστρεντερικό και το δέρμα μέσω της εφίδρωσης.

### Νεφρική οδός απέκκρισης Νατρίου

Η νεφρική αποτελεί την κύρια οδό απέκκρισης του νατρίου, και την βασική ομοιοστατική οδό, διατήρησης του εξωκυττάριου όγκου. Το ποσοστό του νατρίου που επαναρροφάται αγγίζει το 99% του σπειραματικώς διηθούμενου. Το ποσοστό που επαναπορροφάται, οι θέσεις απορρόφησης στα διάφορα τμήματα του νεφρικού σωληναρίου, ο μηχανισμός και οι παράγοντες που επηρεάζουν την επαναπορρόφηση του νατρίου περιγράφονται στον **Πίνακα 33.2**.

### Γαστρεντερική οδός απέκκρισης Νατρίου

Οι ημερήσιες απώλειες νατρίου στα κόπρανα είναι σχετικά σταθερές και περιορίζονται σε λίγα mmol επί ημερήσιας πρόσληψης νατρίου που κυμαίνεται μεταξύ 1,2 και 12,7 gr (50 και 550 mmol) <sup>(10,17)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι στο παχύ έντερο γίνεται απέκκριση του νατρίου

μέσω διαύλων της κυτταρικής μεμβράνης των εντεροκυττάρων.

### Απέκκριση νατρίου μέσω της εφίδρωσης

Η συγκέντρωση του νατρίου στον ιδρώτα ποικίλλει σημαντικά. Έχουν περιγραφεί σε ενήλικες, τιμές που κυμαίνονται μεταξύ 10 mmol/L (0,23 gr/L) και 180 mmol/L (4,20 gr/L) <sup>(1)</sup>. Η συγκέντρωση του νατρίου στον ιδρώτα εξαρτάται από την διατροφική πρόσληψη νατρίου, την βαρύτητα της εφίδρωσης, την ενυδάτωση του οργανισμού, την θερμοκρασία του περιβάλλοντος χώρου και την ταχύτητα εγκλιματισμού σε θερμό περιβάλλον <sup>(18-20)</sup>. Κατόπιν εγκλιματισμού σε θερμό περιβάλλον η συγκέντρωση του νατρίου στον ιδρώτα μειώνεται <sup>(20)</sup>, συμβάλλοντας στην ομοιοστασία του νατρίου σε συνθήκες έντονης εφίδρωσης <sup>(18)</sup>.

## Μεταβολισμός και ομοιοστασία του Χλωρίου

### Απορρόφηση Χλωρίου

Το χλώριο απορροφάται καθ' όλο το μήκος του γαστρεντερικού αυλού με την ποσότητα και τον μηχανισμό της απορρόφησης να διαφοροποιούνται από θέση σε θέση <sup>(5)</sup> (**Εικόνα 33.3**). Η απορρόφηση του χλωρίου από τον γαστρεντερικό αυλό υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι εξαιρετικά αποτελεσματική, με την συγκέντρωση του στα κόπρανα να παραμένει σε χαμηλά επίπεδα (10 - 15 mmol/L) <sup>(21)</sup>. Στην νήστιδα και στο περιφερικό τμήμα του

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥ				
Εντόπιση	Ποσοστό επαναπορρόφησης	Μηχανισμός	Απορρόφηση ύδατος	Ρυθμιστικοί παράγοντες
<b>Εγγύς εσπειραμένο</b>	60–70%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Συμμεταφορείς ωσωλίων</li> <li>• <math>\text{Na}^+/\text{K}^+</math> ΑΤΡάση</li> <li>• <math>\text{Na}^+/\text{H}^+</math> συμμεταφορέας</li> </ul>	Κύρια θέση επαναπορρόφησης ύδατος	Αγγειοτενσίνη II Κατεχολαμίνες του ΣΝΣ
<b>Αγκύλη Henle</b>	20–30%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-</math> συμμεταφορέας</li> </ul>	Καμία	Ροή ούρων Πίεση Νατριούρηση
<b>Άπω εσπειραμένο</b>	5–10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-</math> συμμεταφορέας</li> </ul>	Καμία	Ροή ούρων Αλδοστερόνη
<b>Αθροιστικό σωληνάριο</b>	5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δίαιλοι ανταλλαγής <math>\text{Na}^+ - \text{K}^+</math></li> </ul>	ADH μεσολαβούμενη επαναρρόφηση	Αλδοστερόνη Νατριουρητικό πεπτιδίο

Πίνακας 33.2: Φυσιολογία και ρυθμιστικοί μηχανισμοί νεφρικής απέκκρισης Νατρίου.

παχέος εντέρου απορροφάται με παθητική διάχυση. Η παθητική διάχυση επιτυγχάνεται λόγω δημιουργίας ηλεκτροαρνητικότητας στον αυλό και ηλεκτροθετικότητας στο εσωτερικό του εντεροκυττάρου κατόπιν της απορρόφησης των ιόντων νατρίου. Στον ειλεό, το ανιόν κόλον και στο περιφερικό τμήμα του παχέος εντέρου απορροφάται μέσω συγκεκριμένων μηχανισμών ανταλλαγής ιόντων (π.χ.  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Cl}^-/\text{OH}^-$ ). Στο περιφερικό τμήμα του λεπτού και στο ανιόν κόλον η απορρόφηση του χλωρίου είναι στενά συνδεδεμένη με αυτή του νατρίου, κάτι που επιτυγχάνεται με 2 στενά συνδεδεμένους αντιμεταφορείς ιόντων ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$  και  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ )<sup>(22)</sup>. Ο αντιμεταφορέας  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  στο παχύ έντερο πέραν της απορρόφησης ιόντων χλωρίου, διασφαλίζει την παρουσία διπτανθρακικών στο εσωτερικό του αυλού, τα οποία συμμετέχουν στην εξουδετέρωση των όξινων προϊόντων της μικροβιακής δραστηριότητας στο παχύ έντερο<sup>(5)</sup>.

Οι γαστρεντερικές εκκρίσεις είναι πλούσιες σε χλώριο, με κυρίαρχη την γαστρική έκκριση<sup>(23)</sup>. Η γαστρεντερική απορρόφηση και η έκκριση του χλωρίου βρίσκονται υπό ενδοκρινή, παρακρινή, αυτοκρινή, νευρολογικό και ανοσολογικό έλεγχο στα πλαίσια συνολικής ρύθμισης της εντερικής λειτουργίας<sup>(24,25)</sup>.

## Συστηματική κυκλοφορία Χλωρίου

Μετά την απορρόφηση τους, τα ιόντα χλωρίου εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία, όπου ανευρίσκονται σε ελεύθερη μορφή<sup>(26)</sup>. Η συγκέντρωση του χλωρίου του ορού κυμαίνεται μεταξύ 97 - 107 mmol/L.

## Ιστική κατανομή Χλωρίου

Η συνολική περιεκτικότητα σε χλώριο του ενήλικου οργανισμού κυμαίνεται μεταξύ 85 - 115 gr, αντιστοιχώντας στο 0,15% του σωματικού βάρους<sup>(27,28)</sup>. Το μεγαλύτερο μέρος του χλωρίου (88% της συνολικής συγκέντρωσης) βρίσκεται στο εξωκυττάριο υγρό. Η συγκέντρωση του στο διάμεσο υγρό είναι περίπου 105 mmol/L και υπερβαίνει κατά λίγο την αντίστοιχη συγκέντρωση στο ενδαγγειακό υγρό<sup>(13)</sup>. Το χλώριο στο εσωτερικό των κυττάρων ανευρίσκεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις (περίπου 10 mmol/L), ωστόσο οι τιμές αυτές μπορεί να εμφανίσουν σημαντική διακύμανση καθώς εξαρτώνται από το δυναμικό ηρεμίας μεμβράνης του εκάστοτε κυττάρου (π.χ. 70 mmol/L στα ερυθρά και 3 mmol/L στα μυϊκά κύτταρα)<sup>(13,28)</sup> (Εικόνα 33.4).

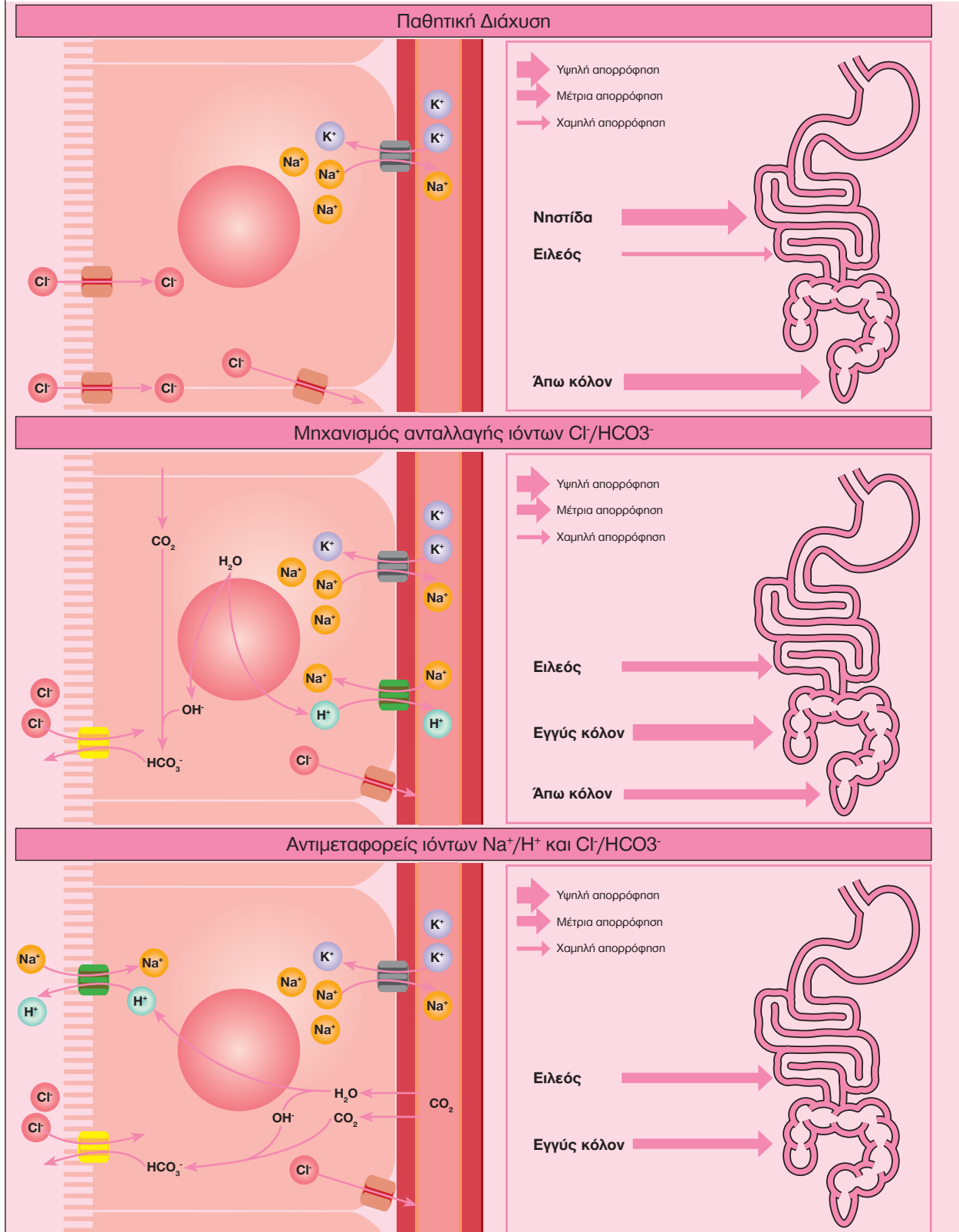
## Απέκκριση Χλωρίου

Η ομοιοστασία του χλωρίου του οργανισμού καθορίζεται κυρίως από την διατροφική του πρόσληψη και την νεφρική του απέκκριση<sup>(29)</sup>.

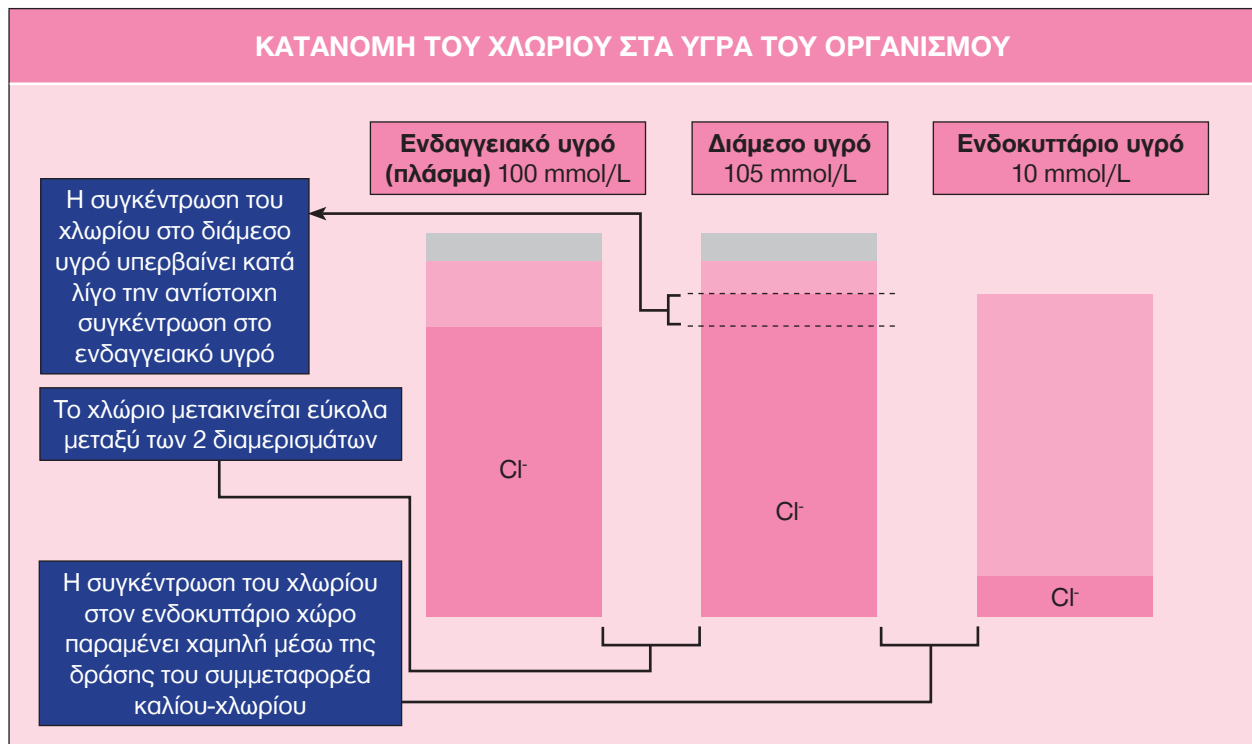
### Νεφρική οδός απέκκρισης του Χλωρίου

Η νεφρική αποτελεί την κύρια οδό απέκκρισης του χλωρίου. Το ποσοστό του χλωρίου που επαναρροφάται αγγίζει το 99% του σπειραματικώς διηθούμενου. Το μεγαλύτερο ποσοστό της επαναπορρόφησης λαμβάνει χώρα στο εγγύς εσπειραμένο, όπου το χλώριο επαναπορροφάται με 2 τρόπους: είτε παρακυτταρικά διαμέσου των «σφικτών συνδέσμων» (tight junctions) των

### ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΧΛΩΡΙΟΥ ΑΠΟ ΤΟΝ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΑΥΛΟ



Εικόνα 33.3: Μηχανισμοί απορρόφησης Χλωρίου από τον γαστρεντερικό αυλό.



Εικόνα 33.4: Κατανομή του Χλωρίου στα υγρά του οργανισμού.

επιθηλιακών κυττάρων είτε διακυτταρικά μέσω ενός ανταλλάκτη χλωρίου/οργανικών ανιόντων. Η ρύθμιση της νεφρικής απέκκρισης του χλωρίου είναι στενά συνδεδεμένη με αυτή του νατρίου και του καλίου και βρίσκεται υπό τον έλεγχο της κορτιζόλης και του συστήματος της ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης<sup>(29)</sup>.

#### Γαστρεντερική οδός απέκκρισης του Χλωρίου

Το χλώριο των κοπράνων συνίσταται κυρίως από τα ιόντα των γαστρεντερικών<sup>(30)</sup>. Οι απώλειες χλωρίου στα κόπρανα είναι γενικά μικρές (μερικά mmol ημερησίως) και σχετικά σταθερές<sup>(31)</sup>. Η συμβολή του χλωρίου των κοπράνων στις συνολικές απώλειες μπορεί να γίνει σημαντική επί χαμηλής διατροφικής πρόσληψης<sup>(32)</sup>, ή σε σπάνιες διαταραχές δυσαπορρόφησης του χλωρίου, όπως η συγγενής διάρροια χλωριδίου.

#### Απέκκριση Χλωρίου μέσω της εφίδρωσης

Η συγκέντρωση του χλωρίου στον ιδρώτα υγιών ενηλίκων κυμαίνεται μεταξύ 20-40 mmol/L<sup>(33,34)</sup>. Η συγκέντρωση χλωρίου στον ιδρώτα επηρεάζεται από την βαρύτητα της εφίδρωσης<sup>(34)</sup>, την ταχύτητα εγκλιματισμού σε θερμό περιβάλλον<sup>(35)</sup> και την ηλικία<sup>(33)</sup>. Οι ημερήσιες απώλειες χλωρίου σε έναν υγιή ενήλικα είναι περίπου 15 mmol, λαμβάνοντας ως ημερήσια παραγωγή ιδρώτα σε συνθήκες μέτριας θερμοκρασίας και ήπιας άσκησης τα 0,5 L<sup>(36)</sup> και ως συγκέντρωση του χλωρίου στον ιδρώτα τα 30 mmol/L<sup>(33,34)</sup>.

## Βιολογικός ρόλος Νατρίου και Χλωρίου

### Βιολογικός ρόλος Νατρίου

Το νάτριο αποτελεί το βασικό εξωκυττάριο κατιόν διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο σε μια πληθώρα βιολογικών διεργασιών:

1. Συμβάλλει στην διατήρηση της ωσμωτικότητας και του όγκου του εξωκυττάριο υγρού.
2. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διεγερσιμότητα των σκελετικών μυών, των λείων μυϊκών ινών του καρδιακού μυός και των νευρικών κυττάρων, καθώς συμμετέχει στην δημιουργία του δυναμικού ηρεμίας και ενέργειας (δείτε: Κάλιο, δυναμικό ηρεμίας και ενέργειας).
3. Παίζει σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση του χλωρίου, των αμινοξέων, της γλυκόζης και του νερού από το λεπτό έντερο. Παρόμοιοι μηχανισμοί εμπλέκονται στην επαναπορρόφηση αυτών των θρεπτικών ουσιών κατόπιν της σπειραματικής τους διήθησης.

### Βιολογικός ρόλος Χλωρίου

Η μεταφορά του χλωρίου διαμέσου των βιολογικών μεμβρανών γίνεται μέσω διαύλων χλωρίου, οι οποίοι

εκφράζονται σε όλα τα κύτταρα. Η μεταφορά αυτή των ιόντων χλωρίου διαμορφώνει και διατηρεί την ηλεκτροπολικότητα των κυτταρικών μεμβρανών, και την ωσμωτικότητα και οξεοβασική ισορροπία τόσο στον ενδοκυττάριο, όσο και εξωκυττάριο χώρο <sup>(28)</sup>. Επιπροσθέτως συμβάλει στην διεγερσιμότητα των μυών και των νευρικών κυττάρων, στην διαμεμβρανική μεταφορά διαλυτών <sup>(37)</sup> και στην έκκριση και απορρόφηση υγρών και νερού. Η εξαρτώμενη από το χλώριο έκκριση νερού στους πνεύμονες και τους εξωκρινείς αδένες είναι σημαντική καθώς διασφαλίζει την ρευστότητα της βλέννας. Αντίστοιχα η έκκριση του χλωρίου από τα οξυντικά κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου είναι ζωτικής σημασίας για την φυσιολογική έκκριση του HCl <sup>(28)</sup>.

Στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων, ο αντιμεταφορέας Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> διευκολύνει την πρόσληψη οξυγόνου και την απελευθέρωση διοξειδίου του άνθρακα στα πνευμονικά τριχοειδή και την απελευθέρωση οξυγόνου και πρόσληψη διοξειδίου του άνθρακα στους περιφερειακούς ιστούς. Στους πνεύμονες, ο αντιμεταφορέας απελευθερώνει CO<sub>2</sub> (ως διπτανθρακικό) και προσλαμβάνει ιόντα χλωρίου, τα οποία προκαλούν μια διαμορφωτική αλλαγή στην αιμοσφαιρίνη που αυξάνει την συγγένειά της με το O<sub>2</sub>. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως «μετατόπιση ιόντων χλωρίου» <sup>(38)</sup>.

Άλλες λειτουργίες του χλωρίου περιλαμβάνουν την παραγωγή υποχλωριώδους οξέος (HClO) από τα ουδετερόφιλα, η κυτταροτοξική επίδραση του οποίου αποτελεί συστατικό της εγγενούς ανοσολογικής απόκρισης <sup>(39)</sup>. Έχει προταθεί επίσης ότι το χλώριο διαδραματίζει ση-

μαντικό ρόλο στον κυτταρικό κύκλο και την απόπτωση <sup>(40,41)</sup>.

## Νάτριο, Χλώριο και διατροφή

### Διατροφικές συστάσεις Νατρίου και Χλωρίου

Το 2019 στις ΗΠΑ, το FNB <sup>(1)</sup>, αναθεώρησε τις διατροφικές συστάσεις για το νάτριο και προχώρησε στον καθορισμό επιπέδων επαρκούς πρόσληψης (Adequate Intake - AI). Ο καθορισμός των επιπέδων επαρκούς πρόσληψης έγινε λόγω της έλλειψης επαρκών στοιχείων για τον καθορισμό AR (Μέσης απαίτησης) και PRI (Πληθυσμιακής πρόσληψης Αναφοράς) (Πίνακας 33.3).

Ο καθορισμός των επιπέδων επαρκούς πρόσληψης του νατρίου στηρίχθηκε:

- στην έλλειψη δεδομένων που να καταδεικνύουν ανεπιθύμητες ενέργειες επί χαμηλής διατροφικής πρόσληψης νατρίου,
- και σε δεδομένα που καταδεικνύουν ευεργετικά οφέλη για την υγεία επί περιορισμού της ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου κάτω των 2.300 mg.

Τα επίπεδα επαρκούς ημερήσιας πρόσληψης για το άλας χλωριούχου νατρίου προέκυψαν από τον πολλαπλασιασμό του AI του νατρίου επί 2,5 (Πίνακας 33.3).

ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΝΑΤΡΙΟΥ ΚΑΙ ΑΛΑΤΟΣ ΧΛΩΡΙΟΥΧΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥ							
Επίπεδα Επαρκούς Ημερήσιας Πρόσληψης Νατρίου (Adequate Intake - AI)							
Ηλικία	0-6 μήνες	7-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-13 έτη	14-18 έτη	>19 έτη
Άνδρες	110 mg	370 mg	800 mg	1.000 mg	1.200 mg	1.500 mg	1.500 mg
Γυναίκες	110 mg	370 mg	800 mg	1.000 mg	1.200 mg	1.500 mg	1.500 mg
Κύηση						1.500 mg	1.500 mg
Γαλουχία						1.500 mg	1.500 mg
Επίπεδα Επαρκούς Ημερήσιας Πρόσληψης άλατος Χλωριούχου Νατρίου (Adequate Intake - AI)*							
Άνδρες	280 mg	930 mg	2.000 mg	2.500 mg	3.000 mg	3.800 mg	3.800 mg
Γυναίκες	280 mg	930 mg	2.000 mg	2.500 mg	3.000 mg	3.800 mg	3.800 mg
Κύηση						3.800 mg	3.800 mg
Γαλουχία						3.800 mg	3.800 mg

\* προέκυψε από τον πολλαπλασιασμό του AI του νατρίου επί 2,5

Πηγή: Food and Nutrition Board, National Academy of Medicine. Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium – uncorrected proofs. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2019.

Πίνακας 33.3: Επίπεδα επαρκούς ημερήσιας πρόσληψης Νατρίου και άλατος Χλωριούχου Νατρίου σύμφωνα με το FNB.

Στην Ευρωπαϊκή ένωση η EFSA έχει καθορίσει επίπεδα επαρκούς πρόσληψης (Adequate Intake) τόσο για το νάτριο <sup>(3)</sup>, όσο και για το χλώριο <sup>(3)</sup> (Πίνακας 33.4 και 33.5 αντίστοιχα). Όπως και στις ΗΠΑ ο καθορισμός επιπέδων επαρκούς πρόσληψης (Adequate Intake - AI), έγινε λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων για τον καθορισμό AR (μέσης απαίτησης) και PRI (πληθυσμιακής πρόσληψης αναφοράς). Τα καθοριζόμενα επίπεδα επαρκούς πρόσληψης του νατρίου και του χλωρίου είναι ίσα με τα επίπεδα ασφαλούς πρόσληψης (Safe Intake), κάτι που υποδηλώνει ότι μπορεί να χρησιμοποιηθούν στα πλαίσια καθορισμού των πληθυσμιακών στόχων για την μείωση της πρόσληψης χλωριούχου νατρίου. Ο όρος «ασφαλής πρόσληψη» χρησιμοποιείται για να υποδηλώσει μια καθημερινή πρόσληψη ενός μικροθρεπτικού συστατικού, η οποία δεν εγείρει

ανησυχίες για δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία, σε περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν δύναται να καθοριστεί ανώτερο ανεκτό επίπεδο πρόσληψης (UL).

Ο καθορισμός των επιπέδων επαρκούς πρόσληψης του νατρίου στηρίχθηκε σε δεδομένα που αφορούν στην συσχέτιση της υπερβολικής πρόσληψης του με την αρτηριακή υπέρταση και τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Με βάση τα δεδομένα αυτά καθόρισε ως επίπεδο επαρκούς και ασφαλούς ημερήσιας πρόσληψης για τους ενήλικες, τα 2 γραμμάρια νατρίου. Το επίπεδο αυτό ισχύει και για την κύηση και τον θηλασμό. Στα παιδιά τα επίπεδα προέκυψαν από την προσαρμογή του επιπέδου επαρκούς και ασφαλούς πρόσληψης των ενήλικων βάσει των ενεργειακών αναγκών της εκάστοτε ηλικιακής ομάδας και με την εφαρμογή ενός παράγο-

### ΕΠΑΡΚΗΣ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΝΑΤΡΙΟΥ

Ηλικία	Επαρκής και Ασφαλής Ημερήσια Πρόσληψη Νατρίου (Adequate Intake - AI)
7-11 μήνες	0,2 gr
1-3 έτη	1,1 gr
4-6 έτη	1,3 gr
7-10 έτη	1,7 gr
11-17 έτη	2,0 gr
>18 έτη	2,0 gr
Κύηση	2,0 gr
Γαλουχία	2,0 gr

*Πηγή: Dietary reference values for sodium. FSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). ADOPTED: 3 July 2019*

Πίνακας 33.4: Επαρκής και ασφαλής ημερήσια πρόσληψη Νατρίου σύμφωνα με την EFSA.

### ΕΠΑΡΚΗΣ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΧΛΩΡΙΟΥ

Ηλικία	Επαρκής και Ασφαλής Ημερήσια Πρόσληψη Νατρίου (Adequate Intake - AI)
7-11 μήνες	0,3 gr
1-3 έτη	1,7 gr
4-6 έτη	2,0 gr
7-10 έτη	1,6 gr
11-17 έτη	3,1 gr
>18 έτη	3,1 gr
Κύηση	3,1 gr
Γαλουχία	3,1 gr

*Πηγή: Dietary reference values for chloride. FSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). ADOPTED: 3 July 2019*

Πίνακας 33.5: Επαρκής και ασφαλής ημερήσια πρόσληψη Χλωρίου σύμφωνα με την EFSA.



να ανάπτυξης. Σε βρέφη άνω των 6 μηνών τα επίπεδα επαρκούς και ασφαλούς πρόσληψης νατρίου προέκυψαν από δεδομένα υγιών θηλαζόντων βρεφών.

Ο καθορισμός των επιπέδων επαρκούς πρόσληψης του χλωρίου έγινε σε ισογραμμομοριακές τιμές με τα επίπεδα επαρκούς πρόσληψης του νατρίου (πολλαπλασιάζοντας τις τιμές αναφοράς για το νάτριο (EFSA NDA Panel et al., 2019)<sup>(3)</sup> επί 35,5/23 και στρογγυλοποιώντας τις στο πλησιέστερο 0,1). Η προσέγγιση αυτή στηρίχθηκε στο ότι το άλας χλωριούχου νατρίου αποτελεί την κύρια διατροφική πηγή νατρίου και χλωρίου καθώς και στο ότι η ομοιοστασία και ο μεταβολισμός των 2 ικνστοιχείων είναι εν πολλοίς κοινός.

### Διατροφικές πηγές Νατρίου και Χλωρίου

Η βασική πηγή νατρίου και χλωρίου της διατροφής είναι το άλας χλωριούχου νατρίου, καθώς πολύ μικρές ποσότητες των δύο μετάλλων ανευρίσκονται φυσιολογικά στα τρόφιμα<sup>(42)</sup>. Υπολογίζεται ότι το 75% της συνολικής πρόσληψης άλατος προκύπτει από άλας που προστέθηκε κατά την διαδικασία παρασκευής των τροφίμων (τόσο ως συντηρητικό, όσο και ως βελτιωτικό της γεύσης), παρά από το αλάτισμα τους κατά το μαγείρεμα ή πριν την κατανάλωση τους<sup>(43)</sup>.

Η χαμηλότερη πρόσληψη άλατος σχετίζεται με δίαιτες που περιλαμβάνουν αυξημένη κατανάλωση μη επεξεργασμένων τροφίμων, φρούτων, λαχανικών και οσπρίων (Πίνακας 33.6).

## Ανεπάρκεια Νατρίου

### Αξιολόγηση διατροφικής πρόσληψης και status Νατρίου του οργανισμού

Η αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης του νατρίου γίνεται με την μέτρηση του νατρίου στα ούρα 24ώρου<sup>(44)</sup>. Δεν υπάρχει αξιόπιστος βιοδείκτης για την αξιολόγηση του status του νατρίου του οργανισμού. Η συγκέντρωση του νατρίου του ορού εκτός από το νάτριο εξαρτάται από την ομοιοστασία του καλίου και του ύδατος του οργανισμού και ως εκ τούτου δεν αντανακλά αξιόπιστα την συνολική συγκέντρωση νατρίου του οργανισμού.

### Υπονατριαιμία

Η υπονατριαιμία ορίζεται ως συγκέντρωση νατρίου στον ορό <135 mEq/L. Αποτελεί την συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή, με την επίπτωση της να είναι ιδιαίτερα υψηλή σε ηλικιωμένους, νοσηλεύόμενους ή ιδρυματοποιημένους ασθενείς (μέχρι 53%, έναντι του 7,7% των

εξωνοσοκομειακών ασθενών)<sup>(45)</sup>.

Το νάτριο αποτελεί τον πλέον σημαντικό ηλεκτρολύτη για την ωσμωτικότητα του εξωκυττάρου χώρου, με αποτέλεσμα η ωσμωτικότητα του πλάσματος να καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τις σχετικές αναλογίες ύδατος και νατρίου. Η ωσμωτικότητα πλάσματος κυμαίνεται από 275 έως 290 mOsm/kg.

Εκτός από το ισοζύγιο Na/ύδατος, η ωσμωτικότητα επηρεάζεται και από την παρουσία άλλων ωσμωτικών δρώντων ουσιών, όπως η ουρία, οι αλκοόλες, οι σύνθετοι υδατάνθρακες (εξωγενής χορήγηση), καθώς και από την υπεργλυκαιμία. Η ωσμωτικότητα υπολογίζεται από τον παρακάτω τύπο:

$$\text{Posm} = 2[\text{Na}^+ \text{ ορού}] + \text{Glu}/18 + \text{BUN}/2,8 + [\text{αιθανόλη πλάσματος}]/4,6 + [\text{μη μετρήσιμοι ωσμωτικοί παράγοντες}]$$

Ως εκ τούτου, η υπονατριαιμία αντανακλά συνήθως την υποωσμωτικότητα. Το γεγονός αυτό έχει σημαντική κλινική σημασία, καθώς η χαμηλή ωσμωτικότητα οδηγεί σε ενδοκυττάρια μετακίνηση του ύδατος και πρόκληση κυτταρικού οιδήματος. Η κυτταρική υπερυδάτωση, ιδίως στα εγκεφαλικά κύτταρα, είναι υπεύθυνη για τα συμπτώματα της υπονατριαιμίας.

### Αίτια υπονατριαιμίας

Η υπονατριαιμία δεν προκαλείται από μειωμένη διατροφική πρόσληψη νατρίου, λόγω ύπαρξης ομοιοστατικών μηχανισμών που διατηρούν τα επίπεδα του νατρίου στον ορό εντός φυσιολογικών ορίων. Αιτιολογικά η υπονατριαιμία ταξινομείται με βάση την μειωμένη, την αυξημένη και την φυσιολογική ωσμωτικότητα του πλάσματος.

#### Υπονατριαιμία με μειωμένη ωσμωτικότητα πλάσματος (Posm: <275 mOsm/kg)

Αποτελεί την συχνότερη αιτία υπονατριαιμίας και ουσιαστικά προκαλείται από πρόσληψη ύδατος που δεν μπορεί να απεκκριθεί, είτε λόγω διαταραχής της νεφρικής απέκκρισης ύδατος, είτε λόγω υπερβολικής πρόσληψης που υπερβαίνει την φυσιολογική ικανότητα του νεφρού να απεκκρίνει ύδωρ.

#### 1. Υπονατριαιμία με μειωμένη ωσμωτικότητα πλάσματος λόγω διαταραχής της νεφρικής απέκκρισης ύδατος

**Α. Μείωση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου:** Ο ελαττωμένος δραστικός κυκλοφορών όγκος προκαλεί διέγερση των τασεοϋποδοχέων του καρωτιδικού κόλπου και κατά συνέπεια, έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης και κατακράτηση νερού<sup>(46)</sup>.

ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΣΕ ΝΑΤΡΙΟ ΚΑΙ ΑΛΑΣ ΧΛΩΡΙΟΥΧΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥ			
Τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε Νάτριο και άλας Χλωριούχου Νατρίου			
Τρόφιμο	Ποσότητα	Νάτριο (mg)	Άλας (mg)
Δημητριακά, νιφάδες καλαμποκιού	1 κούπα	182	445
Δημητριακά, νιφάδες πίτουρου	1 κούπα	216	540
Ψωμί ολικής αλέσεως	2 φέτες	291	727
Ψωμί, λευκό	2 φέτες	344	860
Χοτ ντογκ	1	409	1.022
Τυρί για επάλειψη	28 γραμμάρια	416	1.040
Χυμός ντομάτας, κονσερβοποιημένος, αλατισμένος	1 κούπα	615	1.537
Τροφές με χαμηλή περιεκτικότητα σε Νάτριο και άλας Χλωριούχου Νατρίου			
Τρόφιμο	Ποσότητα	Νάτριο (mg)	Άλας (mg)
Ελαιόλαδο	1 κουταλάκι της σούπας	0	0
Χυμός πορτοκαλιού	1 ποτήρι	0	0
Αμύγδαλα, ανάλατα	1/4 της κούπας	0,3	0,8
Αχλάδι	1 μεσαίου μεγέθους	2	5
Μάνγκο	1 μεσαίου μεγέθους	4	10
Ντομάτα	1 μεσαίου μεγέθους	6	15
Καστανό ρύζι (μαγειρεμένο)	1 κούπα	10	25
Χυμός ντομάτας, κονσερβοποιημένος, μη αλατισμένος	1 κούπα	24	60
Καρότο	1 μεσαίου μεγέθους	42	105

Πίνακας 33.6: Περιεκτικότητα τροφίμων σε Νάτριο και άλας Χλωριούχου Νατρίου.

Η μείωση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου μπορεί να προκύψει από:

- Εξωνεφρικές απώλειες, όπως οι γαστρεντερικές απώλειες (έμετος, διάρροια), η αιμορραγία και οι απώλειες στον τρίτο χώρο (εγκαύματα, παραλυτικός ειλεός).
- Νεφρικές απώλειες, λόγω λήψης διουρητικών, ωσμωτικής διούρησης, και νεφροπάθειας με απώλεια άλατος.
- Οίδηματώδεις καταστάσεις (π.χ. σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, σε κίρρωση ήπατος και σε νεφρωσικό σύνδρομο με σοβαρή υποαλβουμιναιμία).

## Β. Λήψη διουρητικών (κυρίως θειαζιδικά)

**Γ. Νεφρική ανεπάρκεια:** Στα πρώτα στάδια της νεφρικής ανεπάρκειας η ικανότητα απέκκρισης του ελεύθερου ύδατος δεν παρουσιάζει σημαντική έκπτωση και ως εκ τούτου διατηρείται η νορμονατριαιμία. Αντιθέτως, σε προχωρημένα στάδια της νόσου, μειώνεται η ικανότητα αραίωσης των ούρων. Έτσι, και παρά την επαρκώς καταστολή της ADH, προκαλείται ανεπάρκεια μείωσης της ωσμωτικότητας των ούρων μετά από ένα φορτίο ύδατος<sup>(47)</sup>.

**Δ. Υπερέκκριση ADH:** Η αυξημένη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης προκαλεί αυξημένη κατακράτηση ύδατος και υπονατριαιμία.

- Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, SIADH): χαρακτηρίζεται από πρωτοπαθή αύξηση της απελευθέρωσης της ADH. Συναντάται σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών καταστάσεων και χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική απελευθέρωση της ADH (η οποία δεν οφείλεται στα συνήθη ερεθίσματα, όπως η υπερωσμωτικότητα) και από ελαττωμένη απέκκριση νερού με φυσιολογική απέκκριση νατρίου.
- Επινεφριδιακή ανεπάρκεια: η αρτηριακή πίεση, η καρδιακή παροχή και η νεφρική ροή αίματος είναι μειωμένες, με αποτέλεσμα την αυξημένη απελευθέρωση της ADH.
- Υποθυρεοειδισμός: η καρδιακή παροχή και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι μειωμένα στους συγκεκριμένους ασθενείς, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση της ADH και την μείωση της κάθαρσης του ελεύθερου ύδατος.

**Ε. Εγκεφαλοπάθεια με απώλεια  $\text{Na}^+$ :** Οι ασθενείς με εγκεφαλικές βλάβες (κυρίως υπαραχνοειδή αιμορραγία) μπορεί, σπάνια, να παρουσιάσουν υπονατρίαμια στο πλαίσιο του συνδρόμου εγκεφαλικής απώλειας άλατος (Cerebral salt wasting syndrome, CSWS). Το CSWS έχει κοινά χαρακτηριστικά με το SIADH, με τη διαφορά ότι οι ασθενείς αυτοί είναι υποογκαιμικοί και η αυξημένη παρουσία  $\text{Na}^+$  στα ούρα οφείλεται στην απώλεια νατρίου στα ούρα και όχι στην αύξηση όγκου.

## 2. Υπονατρίαμια με μειωμένη ωσμωτικότητα πλάσματος χωρίς διαταραχή της νεφρικής απέκκρισης ύδατος

**Α. Πρωτοπαθής πολυδιψία:** Η πρωτοπαθής πολυδιψία ορίζεται ως ένα μη φυσιολογικό ερέθισμα δίψας που οδηγεί σε αύξηση της λήψης ελεύθερου ύδατος. Παρατηρείται συνήθως σε ψυχιατρικούς ασθενείς ή, σπανιότερα, σε διπθητικές νόσους του υποθαλάμου που διαταράσσουν το φυσιολογικό αίσθημα της δίψας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η σαρκοείδωση, όπου ο σχηματισμός κοκκίων στον υποθάλαμο διαταράσσει το αίσθημα της δίψας.

**Β. Σύνδρομο ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη (υποογκαιμία, κύηση, τετραπληγία, υποθρεψία):** Το σύνδρομο του ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη αποτελεί παραλλαγή του SIADH που χαρακτηρίζεται από επανανοσοθέτηση του ωσμωστάτη. Δηλαδή, οι ασθενείς παρουσιάζουν φυσιολογικές απαντήσεις στις αλλαγές της ωσμωτικής πίεσης, αλλά η ουσία για την απελευθέρωση της ADH είναι μειωμένη.

### **Υπονατρίαμια με φυσιολογική ωσμωτικότητα πλάσματος**

Η πιο συχνή αιτία υπονατρίαμιας με φυσιολογική ωσμωτικότητα πλάσματος προκύπτει από την απορρόφηση διαλυμάτων έγχυσης που περιέχουν μη αγωγίμη γλυκίνη ή σορβιτόλη. Τα διαλύματα αυτά χρησιμοποιούνται σε χειρουργικές επεμβάσεις, όπως η διουρηθική αφαίρεση προστάτη ή κύστης, και τα λαπαροσκοπικά χειρουργεία (όπως η λαπαροσκοπική υστερεκτομή). Οι συγκεκριμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν σοβαρή υπονατρίαμια (<110 mEq/L) με συνοδό νευρολογική συμπτωματολογία. Υπονατρίαμια που εμφανίζεται σε ασθενείς με υπετριγλυκεριδαμία ή υπερπρωτεϊναιμία (ολικές πρωτεΐνες >12-15 gr/dl) είναι ψευδής και ονομάζεται ψευδοϋπονατρίαμια.

### **Υπονατρίαμια με αυξημένη ωσμωτικότητα πλάσματος (Posm: >290 mOsm/kg)**

Η υπονατρίαμια με αυξημένη ωσμωτικότητα πλάσματος παρατηρείται, κυρίως λόγω σοβαρής υπεργλυκαιμίας, καθώς κάθε αύξηση του σακχάρου κατά 100 mg/dl, μειώνει το νάτριο κατά 1,6 mEq/L. Υπονατρίαμια τέτοιας παθοφυσιολογίας εμφανίζεται σε ασθενείς με γλυκόζη >200 - 300 mg/dl, όπως είναι πάσχοντες από διαβητική κετοξέωση. Άλλη αιτία είναι η ενδοφλέβια χορήγηση υπέρτονων ουσιών (μαννιτόλη, μαλτόζη, σουκρόζη) που αυξάνουν την ωσμωτικότητα του πλάσματος. Η ενδοφλέβια χορήγηση υπέρτονων ουσιών έχει ως συνέπεια την μετακίνηση ύδατος από τα κύτταρα στον εξωκυττάριο χώρο, την περίσσεια ύδατος ενδαγγειακά και την μείωση του νατρίου λόγω αραιώσης.

### **Κλινική εικόνα υπονατρίαμιας**

Η κλινική εικόνα της υπονατρίαμιας σχετίζεται τόσο με τη βαρύτητα όσο και με τον ρυθμό εγκατάστασής της, και συνήθως αντανακλά νευρολογική δυσλειτουργία επαγόμενη από το εγκεφαλικό οίδημα. Η μείωση του νατρίου του πλάσματος δημιουργεί μια ωσμωτική κλίση που ευνοεί τη μετακίνηση του ύδατος στα εγκεφαλικά κύτταρα. Η ήπια υπονατρίαμια (10 - 15 mEq/L) συχνά είναι ασυμπτωματική. Περαιτέρω οξεία μείωση του νατρίου (130-125 mEq/L) οδηγεί σε συμπτωματολογία, όπως κόπωση, αδυναμία και ναυτία, ενώ οξεία μείωση του νατρίου σε τιμές μικρότερες του 115 με 120 mEq/L μπορεί να προκαλέσει κεφαλαλγία, λήθαργο, επιληπτικές κρίσεις, κώμα, αναπνευστική ανακοπή και θάνατο. Επί βαθμιαίας εγκατάστασης της υπονατρίαμιας η συμπτωματολογία είναι ηπιότερη, λόγω μιας διαδικασίας ενδοκυτταρικής προσαρμογής των εγκεφαλικών κυττάρων που διατηρεί την ωσμωτική ισορροπία και εμποδίζει την ανάπτυξη οιδήματος.

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα τελευταία χρόνια ένας μεγάλος αριθμός βιβλιογραφικών αναφορών συσχετίζουν

την υπονατρίαση με την οστική νόσο (οστεοπόρωση και οστεοπορωτικά κατάγματα). Οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν:

- την αύξηση των οστεοκλαστών,
- τη μείωση της οστεοκαλσίνης (δείκτης οστεοβλαστικής δραστηριότητας),
- τη διαταραχή του ρεύματος ιόντων που απαιτείται για την επιδιόρθωση του οστού μετά από μικροτραυματισμούς,
- και το αυξημένο οξειδωτικό stress.

Η αυξημένη απορρόφηση του οστού θεωρείται ως προσπάθεια του οργανισμού να διατηρήσει την ομοιοστασία του νατρίου.

Για την διαφορική διάγνωση των αιτιών της υπονατρίασης, απαιτείται ο προσδιορισμός της ωσμωτικής πίεσης του πλάσματος (Posm), της ωσμωτικής πίεσης των ούρων (Uosm) και του Na<sup>+</sup> των ούρων (Πίνακας 33.7).

### Θεραπεία υπονατρίασης

Ανεξαρτήτως αιτιολογίας, η υπονατρίαση πρέπει να ανατάσσεται το συντομότερο, καθώς συγκεντρώσεις νατρίου <125 mEq/L προκαλούν μεταβολές του επιπέδου συνείδησης και της κινητικότητας, ενώ περαιτέρω μείωση μπορεί να είναι και απειλητική για τη ζωή. Η διόρθωση πρέπει να γίνεται βαθμιαία καθώς η απότομη διόρθωση μπορεί να προκαλέσει απομυελινοποίηση στο ΚΝΣ και μόνιμες νευρολογικές βλάβες.

Ένας πρακτικός αλγόριθμος περιλαμβάνει την διόρθωση του νατρίου διορθώνεται από 120 σε 130 mEq/L τις πρώτες 12 - 24 ώρες, και μετά ο ρυθμός διόρθωσης πρέπει να είναι περίπου 1 - 2 mEq/L ανά ώρα.

Η διόρθωση της υπονατρίασης γίνεται με βάση το αίτιο πρόκλησης της. Σε ασθενείς με αυξημένο ενδαγγειακό όγκο περιορίζεται η χορήγηση υγρών και άλατος και χορηγούνται διουρητικά ή γίνεται αιμοκάθαρση. Αντίθετα, σε ασθενείς με ένδεια όγκου, αυτή πρέπει να αποκαθίσταται με ισότονα νατρίουχα υγρά. Όταν η υπονατρίαση εμφανίζεται σε ασθενείς με φυσιολογικό ενδαγγειακό όγκο, συνιστάται στέρση υγρών και αιτιολογική θεραπεία της υποκείμενης διαταραχής.

## Ανεπάρκεια Χλωρίου

### Αξιολόγηση διατροφικής πρόσληψης και status Χλωρίου του οργανισμού

Η αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης του χλωρίου γίνεται με την μέτρηση του χλωρίου στα ούρα 24ώρου<sup>(4)</sup>. Δεν υπάρχει αξιόπιστος βιοδείκτης για την αξιολόγηση του status του χλωρίου του οργανισμού. Η συκέντρωση του χλωρίου του ορού διατηρείται εντός στενών ορίων μέσω αυστηρών ομοιοστατικών μηχανισμών, βάσει του ρόλου που διαδραματίζει στην διατήρηση της ωσμωτικότητας του ορού, την ομοιοστασία των υγρών, και την ηλεκτροπολικότητα των κυτταρικών μεμβρανών και ως εκ τούτου δεν αντικατοπτρίζει το status χλωρίου του οργανισμού.

### Διατροφική ανεπάρκεια Χλωρίου

Η διατροφική ανεπάρκεια χλωρίου είναι εξαιρετικά σπάνια<sup>(49)</sup>. Έχει περιγραφεί βιβλιογραφικά σε 2 αποκλειστικώς θηλάζοντα βρέφη, των οποίων το μητρικό γάλα ήταν ανεπαρκές σε χλώριο<sup>(50,51)</sup>, σε βρέφη τα οποία σιτίζονταν με υποκατάστατα μητρικού γάλακτος με έλλειψη χλωρίου<sup>(52,53)</sup> και σε παιδιά και ενήλικες ασθενείς με σοβαρή πνευματική και κινητική αναπηρία, οι οποίοι σιτίζονταν αποκλειστικά με υγρά υποκατάστα-

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ		
Posm	Φυσιολογική ή Αυξημένη (Posm >290 mOsm/kg)	Ψευδοϋπονατρίαση ή υπεργλυκαιμία
	Μειωμένη (Posm <275 mOsm/kg)	Αληθής υπονατρίαση
Uosm	<100 mOsm/kg	Ψυχογενής πολυδιψία ή σύνδρομο ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη
	>100 mOsm/kg	Όλα τα άλλα αίτια της υπονατρίασης
Na <sup>+</sup> ούρων	<20 mmol/L	Υποογκαιμία
	>40 mmol/L	SIADH, υποθυρεοειδισμός, επινεφριδική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, πρόσφατη χορήγηση διουρητικών

Πίνακας 33.7: Διαφορική διάγνωση Υπονατρίασης.

τα με έλλειψη κλωρίου <sup>(54)</sup>. Στα βρέφη, η ανεπάρκεια κλωρίου εκδηλώνεται κλινικά με διαταραχή ανάπτυξης, λήθαργο, ευερεθιστότητα, ανορεξία, γαστρεντερικές διαταραχές, αδυναμία, υποκαλιαιμική μεταβολική αλκάλωση και αιματουρία <sup>(55)</sup>. Παρόμοια συμπτωματολογία παρατηρείται σε βρέφη και παιδιά πάσχοντα από συγγενή διάρροια κλωρίου, η οποία προκαλείται λόγω διαταραχής της απορρόφησης του κλωρίου λόγω συγγενούς διαταραχής του αντιμεταφορά  $Cl^-/HCO_3^-$  στον ειλεό, το κόλον και το ορθό.

## Υποκλωριαίμια

Η υποκλωριαίμια αποτελεί ηλεκτρολυτική διαταραχή, η οποία εμφανίζεται σπάνια από μόνη της, καθώς συνυπάρχει συνήθως με άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Ορίζεται ως συγκέντρωση κλωριούχων του ορού  $<97$  mmol/L, μπορεί να προκληθεί από υπερβολικές γαστρεντερικές (κυρίως λόγω εμέτων και απώλειας HCL οξέος) και νεφρικές απώλειες κλωρίου (κυρίως επί σύμπτυξης εξωκυττάριου όγκου που προκαλεί ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, αυξημένη επαναρρόφηση  $Na^+$  &  $HCO_3^-$  και αυξημένη απέκκριση  $K^+$ ,  $H^+$  &  $Cl^-$ ), καθώς και από επίκτητες ή κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές (υπεραλδοστερονισμός) <sup>(28,56)</sup>.

## Διατροφική πρόσληψη άλατος Χλωριούχου Νατρίου και κίνδυνος νόσου

### Αρτηριακή υπέρταση

Μια πληθώρα ερευνών που διεξήχθησαν τις τελευταίες δεκαετίες παρείχαν σημαντικά δεδομένα που αφορούσαν στην συσχέτιση της διατροφικής κατανάλωσης νατρίου (σε μορφή άλατος κλωριούχου νατρίου) και της αρτηριακής υπέρτασης. Πιο συγκεκριμένα στην μελέτη INTERSALT (International Study of Salt and Blood Pressure) η αυξημένη διατροφική πρόσληψη νατρίου σχετίστηκε με σταδιακή αύξηση της αρτηριακής πίεσης με την αύξηση της ηλικίας <sup>(57,58)</sup>. Επιπροσθέτως σε αρκετές παρεμβατικές μελέτες όπως η TONE (Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly) <sup>(42)</sup>, η TOHP (Trials Of Hypertension Prevention) <sup>(43)</sup> και η DASH-sodium (Dietary Approaches to Stop Hypertension), η μείωση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου προλάμβανε ή μείωνε την αρτηριακή υπέρταση σε πληθυσμούς αυξημένου κινδύνου.

Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι οι αλλαγές της αρτηριακής πίεσης επί βραχυπρόθεσμης αλλαγής της διατροφικής πρόσληψης άλατος κλωριούχου νατρίου, είναι ετερογενείς στον γενικό πληθυσμό. Άτομα στα

οποία η μείωση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου, συνοδεύεται από μείωση της αρτηριακής πίεσης ονομάζονται «ευαίσθητα στο άλας» (αλατοευαίσθητα / «salt-sensitive»). Αντιθέτως σε ορισμένα άτομα η μείωση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου επιφέρει μικρή ή και καμία αλλαγή επί της αρτηριακής πίεσης. Τα άτομα αυτά ονομάζονται αλατοανθεκτικά («salt-resistant») <sup>(61,62)</sup>. Υπολογίζεται ότι το ποσοστό των ευαίσθητων στο άλας ατόμων είναι 26% επί των νορμοτασικών και 51% επί των υπερτασικών <sup>(63)</sup>. Η ύπαρξη ευαισθησίας στο άλας σε νορμοτασικά άτομα φαίνεται ότι προβλέπει πιθανή μελλοντική υπέρταση <sup>(64,65)</sup> και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακής νόσου <sup>(66)</sup>. Ο μηχανισμός πίσω από την ύπαρξη ευαισθησίας ή ανθεκτικότητας στο άλας δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Φαίνεται πάντως ότι έχει γενετική βάση και εμπλέκει την νεφρική απέκκριση νατρίου, καθώς άτομα με ευαισθησία στο άλας εμφανίζουν αυξημένη επαναπορρόφηση νατρίου από τα νεφρικά σωληνάκια και κατακράτηση ύδατος κατόπιν αυξημένης διατροφικής πρόσληψης νατρίου. Αντιθέτως σε αλατοανθεκτικά άτομα η αυξημένη διατροφική πρόσληψη νατρίου συνοδεύεται από αυξημένη νεφρική απέκκριση. Ως εκ τούτου δεν κατακρατείται ύδωρ και δεν προκαλούνται αλλαγές επί της αρτηριακής πίεσης.

Η συσχέτιση της διατροφικής κατανάλωσης νατρίου (σε μορφή άλατος κλωριούχου νατρίου) και της αρτηριακής υπέρτασης οδήγησε αρκετούς οργανισμούς στην διατύπωση κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με την διατροφική πρόσληψη νατρίου. Οι Διατροφικές Οδηγίες 2015-2020 για τους Αμερικανούς (2015-2020 Dietary Guidelines for Americans) και οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης εταιρείας Καρδιολογίας (American Heart Association (AHA)) και του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας (American College of Cardiology (ACC)) συγκλίνουν στην σύσταση μείωσης της διατροφικής πρόσληψης νατρίου σε προϋπερτασικούς και υπερτασικούς ενήλικες, μέσω του πρότυπου διατροφής DASH <sup>(67,68)</sup>. Σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές, συστήνεται η ημερήσια διατροφική πρόσληψη νατρίου να μην υπερβαίνει τα 2,4 gr. Για επίταση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος συστήνεται περαιτέρω μείωση της ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου στο 1,5 gr. Σε περίπτωση που οι ανωτέρω συστάσεις δεν μπορούν επιτευχθούν συστήνεται μείωση της ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου κατά 1 gr.

### Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Η συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης νατρίου και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων παραδοσιακά γινόταν μέσω της αρτηριακής υπέρτασης. Ωστόσο, σύγχρονες μελέτες τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους, περιέγραψαν συσχέτιση μεταξύ υψηλής διατροφικής πρόσληψης νατρίου και ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις

στην δομή και λειτουργικότητα των μεγάλων αρτηριών, ανεξαρτήτως από την επίδραση επί της αρτηριακής πίεσης<sup>(69,70,71)</sup>. Οι αλλοιώσεις έχουν περιγραφεί και σε νορμοτασικά, ανθεκτικά στο άλας, άτομα<sup>(70,71)</sup>, υποδηλώνοντας την ύπαρξη μηχανισμού ενδοθηλιακής βλάβης που δεν εμπλέκει την αρτηριακή υπέρταση.

## Καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα

Η αυξημένη διατροφική πρόσληψη νατρίου αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Η αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου επί αύξησης της ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου κατά 2 gr (5 gr άλατος) είναι 17% και 23% αντίστοιχα. Οι πιθανοί μηχανισμοί αφορούν τόσο στην αρτηριακή υπέρταση, όσο και στην πρόκληση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (που αυξάνει τον κίνδυνο αθηροσκλήρυνσης).

Αντιθέτως, τα ευρήματα που αφορούν στην συσχέτιση της μείωσης της διατροφικής πρόσληψης νατρίου και της επίπτωσης και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα είναι αντικρουόμενα. Αρκετές μελέτες δεν δείχνουν όφελος από την μείωση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου επί της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας τόσο σε υπερτασικά όσο και νορμοτασικά άτομα<sup>(72,73)</sup>. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση του AHRQ (US Agency for Healthcare Research and Quality) πάντως, η μείωση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου σχετίστηκε με μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας<sup>(74)</sup>.

## Καρκίνος στομάχου

Σύμφωνα με το Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο (American Institute for Cancer Research) η υψηλή διατροφική πρόσληψη άλατος αποτελεί ένα πιθανό αιτιολογικό παράγοντα καρκίνου του στομάχου<sup>(75)</sup>. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση επτά προοπτικών μελετών κοόρτης σε σχεδόν 270.000 συμμετέχοντες, άτομα με το υψηλότερο επίπεδο διατροφικής πρόσληψης αλατιού εμφάνιζαν 68% μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου έναντι ατόμων στο χαμηλότερο επίπεδο διατροφικής πρόσληψης<sup>(76)</sup>. Τα ευρήματα αυτά συμπίπτουν με ευρήματα από μελέτες παρατήρησης, που διεξήχθησαν κυρίως σε χώρες της Ασίας, στις οποίες η αυξημένη διατροφική πρόσληψη άλατος, μέσω αλατισμένων τροφίμων, (όπως το τουρσί και τα μεταποιημένα προϊόντα κρέατος) σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του στομάχου με υψηλή πρόσληψη<sup>(77,78)</sup>. Σε πληθυσμούς με υψηλή διατροφική πρόσληψη άλατος, η χαμηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, τα οποία είναι προστατευτικά έναντι του καρκίνου του στομάχου, συμβάλλει επιπροσθέτως στην

αύξηση του κινδύνου καρκίνου του στομάχου<sup>(77, 79)</sup>.

Το αλάτι δεν δρα άμεσα ως καρκινογόνο επί του γαστρικού επιθηλίου, αλλά φαίνεται ότι προκαλεί βλάβη επί των κυττάρων του γαστρικού επιθηλίου αυξάνοντας την πιθανότητα λοίμωξης από το *H. pylori*<sup>(80,81)</sup>. Φαίνεται επίσης ότι αυξάνει τον κίνδυνο γαστρικού καρκίνου σε άτομα με λοίμωξη από *H. pylori* ή άτομα που εκτίθενται σε καρκινογόνα<sup>(75)</sup>. Το γεγονός αυτό εξηγεί και την συσχέτιση γαστρικού καρκίνου με τα μεταποιημένα προϊόντα κρέατος, τα οποία εκτός από αλάτι, περιέχουν και υψηλή ποσότητα νιτροζαμινών, ενός γνωστού γαστρικού καρκινογόνου<sup>(75)</sup>.

## Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση αποτελεί πολυπαραγοντική νόσο, στην εμφάνιση της οποίας, η διατροφή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο. Το νάτριο της διατροφής αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα της νεφρικής απέκκρισης ασβεστίου στα ούρα<sup>(82)</sup>. Η αυξημένη διατροφική πρόσληψη νατρίου προκαλεί αύξηση της νεφρικής απέκκρισης ασβεστίου, πιθανώς είτε λόγω ανταγωνισμού των δύο μετάλλων στην νεφρική επαναπορρόφηση, είτε λόγω της επίδρασης του νατρίου επί της ΡΤΗ. Κάθε αύξηση κατά 1 gr της διατροφικής πρόσληψης νατρίου (2,5 gr άλατος), συνοδεύεται από αύξηση κατά 26,3 mg ασβεστίου στα ούρα<sup>(82)</sup>. Η επίδραση της αυξημένης πρόσληψης νατρίου στην νεφρική απέκκριση ασβεστίου μεταφράζεται σε απώλεια της οστικής μάζας<sup>(83)</sup>, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από χαμηλή διατροφική πρόσληψη ασβεστίου<sup>(84-87)</sup>. Φαίνεται ότι η ιδανική πρόσληψη νατρίου και ασβεστίου για την διατήρηση της οστικής πυκνότητας, όπως προκύπτει από ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης, είναι 2,3 gr και 1,2 gr αντίστοιχα.

## Νεφρολιθίαση

Οι συχνότεροι νεφρικοί λίθοι είναι οι λίθοι οξαλικού ή φωσφορικού ασβεστίου. Άτομα με αυξημένη νεφρική απέκκριση ασβεστίου εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεφρολιθίασης από λίθους οξαλικού ή φωσφορικού ασβεστίου. Με βάση το γεγονός ότι η αυξημένη διατροφική πρόσληψη νατρίου προκαλεί αύξηση της νεφρικής απέκκρισης ασβεστίου<sup>(82)</sup>, ο διατροφικός περιορισμός του θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο νεφρολιθίασης, ειδικά σε ασθενείς με ιστορικό νεφρολιθίασης από λίθους οξαλικού ή φωσφορικού ασβεστίου<sup>(88)</sup>. Μάλιστα ο διατροφικός περιορισμός του νατρίου φαίνεται ότι είναι ισχυρότερος έναντι του αντίστοιχου περιορισμού του ασβεστίου στην πρόληψη της νεφρολιθίασης<sup>(89)</sup>. Πιο συγκεκριμένα σε μια παρεμβατική μελέτη 5ετούς διάρκειας στην οποία συμμετείχαν 120 άνδρες με ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία (μέση ηλικία 45 ετών) εκείνοι που ακολούθησαν δίαιτα με φυσιολογική/υψηλή πρόσληψη ασβεστίου (1,2 gr ημερησίως) και χαμηλή νατρίου (1,2 gr ημερησίως) εμφάνισαν μείωση

κίνδυνου επανεμφάνισης νεφρικού λίθου 49%, εν συγκρίσει με εκείνους που ακολούθησαν δίαιτα χαμηλού ασβεστίου (~0,4 gr ημερησίως) <sup>(89)</sup>.

## Διατροφικές συστάσεις Νατρίου / Χλωρίου και κίνδυνος νόσου

Το 2004, το FNB καθόρισε ως ανώτερο ανεκτό επίπεδο πρόσληψης (UL) νατρίου στους ενήλικες τα 2,3 gr ημερησίως (5,8 gr ημερησίως ως άλας) <sup>(90)</sup>. Ο καθορισμός του UL έγινε με βάση την επίδραση της υψηλής διατροφικής πρόσληψης νατρίου στην αρτηριακή πίεση <sup>(90)</sup>.

Επιπροσθέτως στις διατροφικές οδηγίες 2015-2020 για τους Αμερικανούς (2015-2020 Dietary Guidelines for Americans) αναγνωρίστηκε ο δυνητικά επιβλαβής ρόλος της υψηλής διατροφικής πρόσληψης άλατος χλωριούχου νατρίου στην υγεία και συνεστήθη ο διατροφικός περιορισμός του σύμφωνα με το ανώτατο επίπεδο πρόσληψης, όπως αυτό καθορίστηκε από το FNB <sup>(67)</sup>.

Το 2019 το Ινστιτούτο της Ιατρικής (IOM), προχώρησε

στην αναθεώρηση των διατροφικών συστάσεων για το νάτριο, συμπεριλαμβανομένου του UL <sup>(1)</sup>. Σε ότι αφορά το UL, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα που αφορούν στην δυνητική τοξικότητα από την χορήγηση του και όχι αυτά που αφορούν στην εμφάνιση χρόνιων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, όπως έγινε το 2004 <sup>(90)</sup>. Με βάση τα παραπάνω το Ινστιτούτο της Ιατρικής δεν καθόρισε UL για το Νάτριο (λόγω έλλειψης στοιχείων που αφορούν στην εμφάνιση τοξικότητας από την διατροφική πρόσληψη νατρίου), αλλά προχώρησε στην εισαγωγή ενός νέου όρου που ονομάστηκε διατροφική πρόσληψη μείωσης κινδύνου χρόνιας νόσου (Chronic Disease Risk Reduction Intake - CDRR) <sup>(1)</sup>.

Ο καθορισμός του CDRR στους υγιείς ενήλικες στηρίχθηκε σε μελέτες που δείχνουν σημαντική μείωση του κινδύνου αρτηριακής υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου επί διατροφικού περιορισμού του νατρίου κάτω από τα 2.300 mg ημερησίως. Εν συνεχεία ο CDRR των ενηλίκων προσαρμόστηκε στις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες βάσει των ενεργειακών τους απαιτήσεων <sup>(1)</sup> (**Πίνακας 33.8**).

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΝΑΤΡΙΟΥ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	
Ηλικία	Διατροφική Σύσταση
0-12 μηνών	Δεν καθορίστηκε
1-3 ετών	Μείωση πρόσληψης Νατρίου, εάν υπερβαίνει τα 1.200 mg ημερησίως*
4-8 ετών	Μείωση πρόσληψης Νατρίου, εάν υπερβαίνει τα 1.500 mg ημερησίως*
9-13 ετών	Μείωση πρόσληψης Νατρίου, εάν υπερβαίνει τα 1.800 mg ημερησίως*
14-18 ετών	Μείωση πρόσληψης Νατρίου, εάν υπερβαίνει τα 2.300 mg ημερησίως*
>19 ετών	Μείωση πρόσληψης Νατρίου, εάν υπερβαίνει τα 2.300 mg ημερησίως

\*Προέκυψε από την προσαρμογή του CDRR των ενηλίκων βάσει των ενεργειακών απαιτήσεων των εκάστοτε ηλικιακών ομάδων  
 Πηγή: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Sodium and Chloride. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Washington, D.C.: National Academy Press; 2004:247-392.

**Πίνακας 33.8: Διατροφικές συστάσεις πρόσληψης Νατρίου στα πλαίσια μείωσης του κινδύνου χρόνιας νόσου, σύμφωνα με το FNB.**

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης εταιρείας Καρδιολογίας (American Heart Association (AHA)) και του Αμερικάνικου Κολλεγίου Καρδιολογίας (American College of Cardiology (ACC))<sup>(68)</sup> είναι περισσότερο αυστηρές σχετικά με την μείωση της διατροφικής πρόσληψης άλατος, καθώς:

- Σε προϋπερτασικούς συστήνεται η ημερήσια διατροφική πρόσληψη νατρίου να μην υπερβαίνει τα 2,4 gr.
- Για επίταση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος συστήνεται περαιτέρω μείωση της ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου στο 1,5 gr.
- Σε περίπτωση που οι ανωτέρω συστάσεις δεν μπο-

ρούν να επιτευχθούν συστήνεται μείωση της ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου κατά 1 gr.

Στην Ευρωπαϊκή ένωση η EFSA δεν προχώρησε στον καθορισμό UL για το νάτριο (και το χλώριο), λόγω έλλειψης δεδομένων που να αφορούν στην εμφάνιση τοξικότητας από την διατροφική τους πρόσληψη.

Τουναντίον, τα επίπεδα επαρκούς πρόσληψης τα οποία καθορίστηκαν από την EFSA, τόσο για το νάτριο<sup>(3)</sup>, όσο και για το χλώριο<sup>(3)</sup>, ισούνται με τα επίπεδα ασφαλούς πρόσληψης (Safe Intake), κάτι που υποδηλώνει ότι μπορεί να χρησιμοποιηθούν στα πλαίσια καθορισμού των πληθυσμιακών στόχων για τη μείωση της πρόσληψης χλωριούχου νατρίου (**Πίνακας 33.9**).

ΑΣΦΑΛΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΝΑΤΡΙΟΥ ΚΑΙ ΧΛΩΡΙΟΥ	
Ηλικία	Επαρκής και Ασφαλής Ημερήσια Πρόσληψη Νατρίου (Adequate Intake - AI)
7-11 μήνες	0,2 gr
1-3 έτη	1,1 gr
4-6 έτη	1,3 gr
7-10 έτη	1,7 gr
11-17 έτη	2,0 gr
>18 έτη	2,0 gr
Κύηση	2,0 gr
Γαλουχία	2,0 gr
<i>Πηγή: Dietary reference values for sodium. FSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). ADOPTED: 3 July 2019</i>	
Ηλικία	Ασφαλής Ημερήσια Πρόσληψη Χλωρίου (Chloride Safe Intake )
7-11 μήνες	0,3 gr
1-3 έτη	1,7 gr
4-6 έτη	2,0 gr
7-10 έτη	1,6 gr
11-17 έτη	3,1 gr
>18 έτη	3,1 gr
Κύηση	3,1 gr
Γαλουχία	3,1 gr
<i>Πηγή: Dietary reference values for chloride. FSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). ADOPTED: 3 July 2019</i>	

Πίνακας 33.9: Ασφαλής ημερήσια πρόσληψη Νατρίου και Χλωρίου σύμφωνα με την EFSA.



Ο όρος «ασφαλής πρόσληψη» χρησιμοποιείται για να υποδηλώσει μια καθημερινή πρόσληψη ενός μικροθρεπτικού συστατικού, η οποία δεν εγείρει ανησυχίες για δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία, σε περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν δύναται να καθοριστεί ανώτερο ανεκτό επίπεδο πρόσληψης (UL).

## Τοξικότητα

### Τοξικότητα Χλωριούχου Νατρίου

Αρκετά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η κατάποση πολύ μεγάλων δόσεων χλωριούχου νατρίου (όπως 0,5 - 1,0 gr ανά kg σωματικού βάρους) μπορεί να αποβεί θανατηφόρος για τον άνθρωπο. Οι δόσεις αυτές είναι πολύ μεγαλύτερες αυτών που καταναλώνονται συνήθως σε καθημερινή βάση και αφορούν κυρίως σε περιπτώσεις πρόσληψης στα πλαίσια απόπειρας αυτοκτονίας.

### Υπερνατριαιμία

Η υπερνατριαιμία αποτελεί ηλεκτρολυτική διαταραχή, η οποία ορίζεται ως συγκέντρωση νατρίου στο πλάσμα > 145 mEq/L, συνδέεται με υπερωσμωτικότητα, καθώς ο  $\text{Na}^+$  είναι το κύριο εξωκυττάριο ιόν και χαρακτηρίζεται από αυξημένη θνησιμότητα (28% σε εξωνοσοκομειακή υπερνατριαιμία / 47,6% σε ενδονοσοκομειακή υπερνατριαιμία)<sup>(92)</sup>.

Η υπερνατριαιμία προκαλείται εξαιρετικά σπάνια από αυξημένη διατροφική πρόσληψη νατρίου σε υγιείς οργανισμούς (λόγω των ισχυρών ομοιοστατικών μηχανι-

σμών του οργανισμού και κυρίως λόγω του μηχανισμού της δίψας). Σε υγιείς οργανισμούς η αύξηση του νατρίου του πλάσματος, προκαλεί υπερτονικότητα, η οποία με την σειρά της προκαλεί:

1. αύξηση έκκρισης ADH και κατακράτηση ύδατος,
2. δίψα και αύξηση πρόσληψης ύδατος.

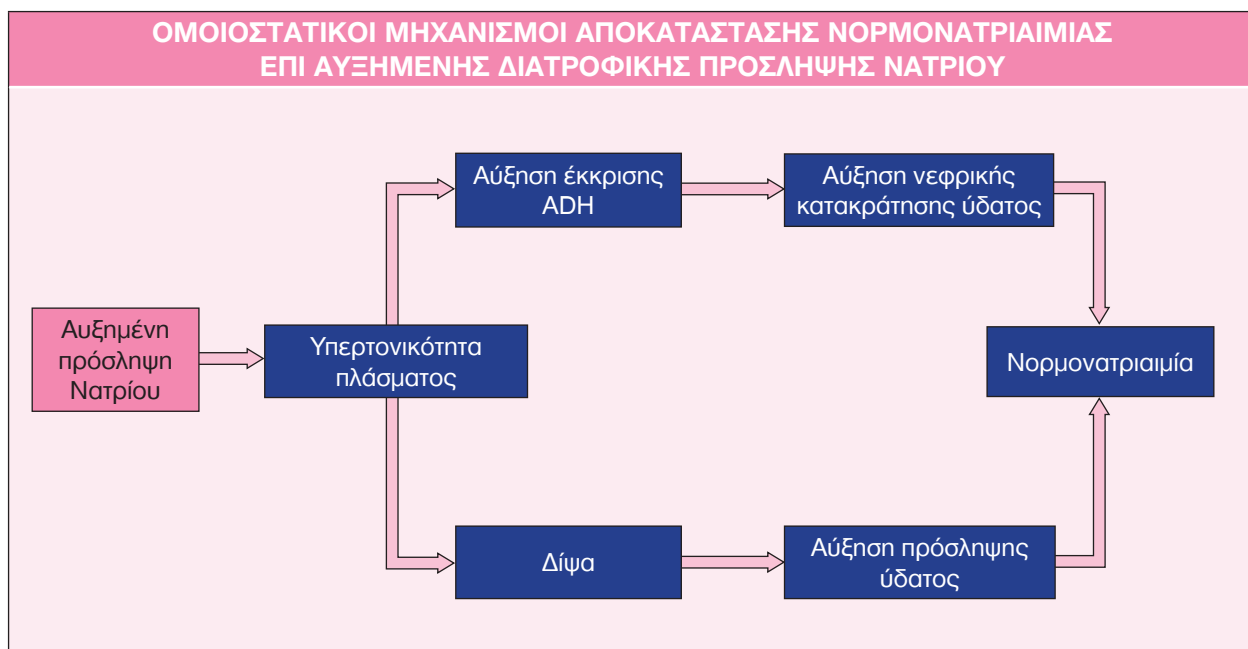
Οι ομοιοστατικοί αυτοί μηχανισμοί αποκαθιστούν τα επίπεδα νατρίου του πλάσματος (νορμονατριαιμία) (**Εικόνα 33.5**).

Ως εκ τούτου υπερνατριαιμία παρατηρείται:

1. είτε σε κατακράτηση  $\text{Na}^+$  που δεν συνοδεύεται από επαρκή πρόσληψη ύδατος (λόγω υποδιψίας ή διαταραχής του επιπέδου συνείδησης),
2. είτε, συχνότερα, σε απώλεια ύδατος μεγαλύτερη από την αντίστοιχη απώλεια  $\text{Na}^+$ . Η απώλεια ύδατος μπορεί να προκύπτει από:

- εισόδου νερού στα κύτταρα (άσκηση, σπασμοί, ραβδομυόλυση)
- υπότονων απωλειών από το δέρμα, το αναπνευστικό, τους νεφρούς [Άποιος διαβήτης (κεντρογενής/νεφρογενής), Ωσμωτική διούρηση] και το γαστρεντερικό (Ωσμωτική διάρροια).

Η κλινική εικόνα της υπερνατριαιμίας είναι μη ειδική (με την εξαίρεση του άποιου διαβήτη, στον οποίο εμφανίζεται εκσεσημασμένη πολυουρία) και περιλαμβάνει αί-



Εικόνα 33.5: Ομοιοστατικοί μηχανισμοί αποκατάστασης νορμονατριαιμίας επί αυξημένης διατροφικής πρόσληψης Νατρίου.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ		
<b>U<sub>osm</sub></b> (mOsm/kg)	>800	Αφυδάτωση Ανεπαρκής αίσθηση δίψας Υπερβολική λήψη άλατος
	300 - 800	Ωσμωτική διούρηση Άποιος διαβήτης (ελαφρά μορφή)
	<300	Άποιος διαβήτης κεντρικού τύπου Νεφρογενής άποιος διαβήτης

Πίνακας 33.10: Διαφορική διάγνωση Υπερνατριάμιας.

σθημα δίψας, ναυτία, έμετο, διέγερση και κώμα.

Αν και η αιτιολογική διάγνωση της υπερνατριάμιας δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες δυσκολίες, η μέτρηση της ωσμωτικότητας ούρων μπορεί να βοηθήσει στην διαφορική διάγνωση (Πίνακας 33.10).

Οι περισσότερες μορφές υπερνατριάμιας οφείλονται σε απώλεια ύδατος και ως εκ τούτου, αντιμετωπίζονται εύκολα με χορήγηση ύδατος εντερικά ή με υπότονα διαλύματα κλωριούχου νατρίου 0,2 % και 0,45 %. Η ταχύτητα διόρθωσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 0,5 - 2 mEq/L/h ή 12 mEq/L/d, καθώς όπως και με την υπονατριάμια η ταχεία διόρθωση μπορεί να προκαλέσει νευρολογικές διαταραχές, όπως εγκεφαλικό οίδημα, επιληπτικές κρίσεις, μόνιμες νευρολογικές βλάβες και θάνατο.

Το είδος των χορηγούμενων υγρών εξαρτάται από την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενή και από το αίτιο της υπερνατριάμιας. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με υπερνατριάμια που οφείλεται σε αμιγή απώλεια ύδατος πρέπει να χορηγηθεί διάλυμα γλυκόζης ενδοφλέβια ή νερό από το στόμα, ενώ σε περιπτώσεις που συνυπάρχει μαζί με την απώλεια ύδατος και απώλεια Na<sup>+</sup>, όπως σε εμέτους και διάρροια, συνιστάται χορήγηση υπότονων διαλυμάτων κλωριούχου νατρίου. Τέλος, σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια, αρχικά, πρέπει να χορηγηθεί ισότονο διάλυμα κλωριούχου νατρίου και στην συνέχεια, όταν αποκατασταθεί η αιμοδυναμική αστάθεια, μπορεί να χορηγηθούν με προσοχή υπότονα διαλύματα. Τέλος, αν η αιτία της υπερνατριάμιας είναι ο κεντρικός άποιος διαβήτης, χορηγείται δεσμοπρεσίνη, ένα ανάλογο της ADH.

## Υπερχλωραιμία

Η υπερχλωραιμία αποτελεί ηλεκτρολυτική διαταραχή, η οποία εμφανίζεται σπάνια από μόνη της (αυτοτελείς διαταραχές του Cl<sup>-</sup>). Συνυπάρχει συνήθως με ηλεκτρολυτικές διαταραχές του Na<sup>+</sup> και του K<sup>+</sup>. Ως υπερχλωραιμία ορίζεται η συγκέντρωση κλωριούχων του ορού > 107 mmol/L, και συνήθως προκαλείται στα πλαίσια μεταβολικής οξέωσης λόγω αυξημένων απωλειών διπτανθρακικών από το γαστρεντερικό επί επίμονης διάρροιας<sup>(4)</sup>. Υπερχλωραιμία μπορεί να εμφανιστεί επίσης και:

- σε άλλες καταστάσεις οι οποίες σχετίζονται με αυξημένες απώλειες ύδατος, μείωση του εξωκυτταρίου όγκου και αυξημένη επαναπορρόφηση νατρίου από τα νεφρικά σωληνάρια,
- επί εκσεσημασμένης χορήγησης κλωριούχων αλάτων (NaCl, NH<sub>4</sub>Cl, CaCl<sub>2</sub>),
- επί λήψης φαρμάκων (όπως τα κορτικοειδή και η ακεταζολαμίδη)<sup>(4)</sup>.

Κλινικά δεν χαρακτηρίζεται από διακριτή κλινική συμπτωματολογία, καθώς συνήθως συνυπάρχει με υπερνατριάμια και υπερκαλιαιμία.

## Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις Νατρίου και Χλωρίου

Οι αλληλεπιδράσεις του νατρίου και του χλωρίου με φαρμακευτικές ουσίες, περιγράφονται στους πίνακες 33.11 και 33.12, αντίστοιχα.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΝΑΤΡΙΟΥ <sup>(93)</sup>	
Φάρμακα που προκαλούν υπονατρίαμια	
Μηχανισμός	Φάρμακο
<p><b>Διαταραχή της νεφρικής απέκκρισης ύδατος</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Θειαζιδικά διουρητικά</li> </ul> <p>Αν και η υπονατρίαμια μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και με μικρές δόσεις (12,5 mg ημερησίως) θειαζιδικών διουρητικών, η επιπλοκή είναι σαφώς δόσοεξαρτώμενη. Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με φάρμακα που επίσης επηρεάζουν την κάθαρση ύδατος (π.χ. SSRIs) ή με άλλα διουρητικά (αμιλορίδη, σπειρονολακτόνη) αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπονατρίαμιας <sup>(92)</sup>.</p>
<p><b>Πρόκληση συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH (SIADH)</b></p> <p>Οι μηχανισμοί πρόκλησης SIADH από φάρμακα περιλαμβάνουν</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. Αυξημένη κεντρική παραγωγή ADH</b> (κυκλοφωσφαμίδη, καρβαμαζεπίνη, αλκαλοειδή της vlnca, αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά)</li> <li><b>2. Ισχυροποίηση της δράσης της ενδογενούς ADH στο μυελό του νεφρού</b> (χλωροπροπαμίδη, NSAIDs, καρβαμαζεπίνη, -κυκλοφωσφαμίδη)</li> <li><b>3. Επαναρρύθμιση του ωσμωστάτη χαμηλώνοντας το όριο για την έκκριση της ADH</b> (καρβαμαζεπίνη, βενλαφαξίνη)</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αντιψυχωσικά (αλοπεριδόλη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, κλοζαπίνη, χλωροπρομαζίνη, αριπιπραζόλη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη, τριφθοριοπεραζίνη)</li> <li>• Αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI), αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης (SNRI), νοραδρενεργικά και ειδικά σεροτονινεργικά)</li> <li>• Αντιεπιληπτικά (καρβαμαζεπίνη, οξυκαρβαζεπίνη-λεβετιρακετάμη, βαλπροϊκό νάτριο)</li> <li>• Χημειοθεραπευτικά (αλκαλοειδή της vlnca, σισπλατίνη, καρβοπλατίνη, κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, χλωραμβουκίλη, ντοσεταξέλη, βορτεζομίμη, ετοποσίδη, ιφωσφαμίδη, μελφαλάνη)</li> <li>• Από του στόματος αντιδιαβητικά (χλωροπροπαμίδη, τολβουταμίδη, ροσιγλιταζόνη, μετφορμίνη)</li> <li>• Αναστολείς MEA (εναλαπρίλη, λυσινοπρίλη, ραμιπρίλη)</li> <li>• Διάφορα (αμιωδαρόνη, αζιθρομυκίνη, κλονιδίνη, δικλοφενάκη, εσομεπραζόλη, ιβουπροφαίνη, μεθυλντόπα, MDMA («έκσταση»), ομεπραζόλη, θεοφυλλίνη, αμανταδίνη, ατομοξετίνη, φαιντανύλη, προπαφαινόνη)</li> </ul>
Φάρμακα που προκαλούν υπεрнаτρίαμια	
Μηχανισμός	Φάρμακο
<p><b>Ωσμωτική διάρροια (Πρόκληση υπότονων απωλειών από το γαστρεντερικό)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Λακτουλόζη</li> <li>• Σορβιτόλη</li> </ul>

<p><b>Νεφρογενής άποιος διαβήτης (Πρόκληση υπότονων απωλειών από τους νεφρούς)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Λίθιο</li> <li>• Ιφωσφαμίδη</li> <li>• Βιταμίνη D (Υπερβολική πρόσληψη)</li> <li>• Δεμεκλοκυκλίνη</li> <li>• Αμιωδαρόνη</li> <li>• Μεσαλαζίνη</li> <li>• Οφλοξασίνη</li> <li>• Ολανζαπίνη</li> <li>• Φαινυτοΐνη</li> <li>• Ριφαμπικίνη</li> <li>• Φοσκαρνέτη</li> <li>• Κολχικίνη</li> <li>• Βινμπλαστίνη</li> <li>• Αμφοτερικίνη-B</li> <li>• Κλοζαπίνη</li> <li>• Βαπτάνες</li> <li>• Αποτελούν ανταγωνιστές της ADH (κονιβαπτάνη: ενδοφλέβιος ανταγωνιστής των V1α/V2 υποδοχέων της ADH /ολβαπτάνη: από του στόματος χορηγούμενος ανταγωνιστής της ADH)</li> </ul>
<p><b>Ωσμωτική διούρηση (Πρόκληση υπότονων απωλειών από τους νεφρούς)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μαννιτόλη</li> </ul>

Πίνακας 33.11: Αλληλεπιδράσεις Νατρίου.

<b>ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΧΛΩΡΙΟΥ</b>	
<b>Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις</b>	
<b>Μηχανισμός</b>	<b>Φάρμακο</b>
<p><b>Φάρμακα που προκαλούν υποχλωραιμία</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διουρητικά αγκύλης</li> <li>• Θειαζιδικά διουρητικά</li> </ul>
<p><b>Φάρμακα που προκαλούν υπερχλωραιμία</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ακεταζολαμίδη</li> <li>• Διουρητικά αγκύλης</li> <li>• Κορτικοειδή</li> </ul>

Πίνακας 33.12: Αλληλεπιδράσεις Χλωρίου.

## Βιβλιογραφία

1. Food and Nutrition Board, National Academy of Medicine. Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium -- uncorrected proofs. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2019.
2. EFSA. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, February 2006.
3. Dietary reference values for sodium. FSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). ADOPT-ED: 3 July 2019.
4. Dietary reference values for chloride. FSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). ADOPT-ED: 3 July 2019.
5. Chang EB and Leung PS, 2014. Intestinal Water and Electrolyte Transport. Springer, Dordrecht.
6. Pan W, Borovac J, Spicer Z, Hoenderop JG, Bindels RJ, Shull GE, Dorschak MR, Cordat E and Alexander RT, 2012. The epithelial sodium/proton exchanger, NHE3, is necessary for renal and intestinal calcium (re)absorption. *American Journal of Physiology*, 312, F943–F956.
7. Turnberg LA, Bieberdorf FA, Morawski SG and Fordtran JS, 1970. Interrelationships of chloride, bicarbonate, sodium, and hydrogen transport in the human ileum. *Journal of Clinical Investigation*, 49, 557–567.
8. Fordtran JS, Rector FC Jr and Carter NW, 1968. The mechanisms of sodium absorption in the human small intestine. *Journal of Clinical Investigation*, 47, 884–900.
9. Gropper SS, Smith JL and Groff JL, 2009. Macrominerals. In: Gropper SS, Smith JL and Groff JL (eds.). *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. Wadsworth Cengage Learning, Belmont, CA, USA. pp. 429–468.
10. Heer M, Baisch F, Kropp J, Gerzer R and Drummer C, 2000. High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*, 278, F585–F595.
11. Penney MD, 2008. Sodium. *Water and Potassium*, Elsevier Health Sciences.
12. James T and Reid W, 2011. Fluid and electrolyte disorders. In: Ahmed N (ed.). *Clinical Biochemistry*. Oxford University Press, Oxford, UK. pp. 115–137.
13. Bailey JL, Sands JM and Franch HA, 2014. Water, electrolytes and acid-base metabolism. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL and Ziegler TR (eds.). *Modern Nutrition in Health and Disease*, 11th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. pp. 102–132.
14. Bie P, 2018. Mechanisms of sodium balance: total body sodium, surrogate variables, and renal sodium excretion. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 315, R945–R962.
15. Rakova N, Juttner K, Dahlmann A, Schroder A, Linz P, Kopp C, Rauh M, Goller U, Beck L, Agureev A, Vassilieva G, Lenkova L, Johannes B, Wabel P, Moissl U, Vienken J, Gerzer R, Eckardt KU, Muller DN, Kirsch K, Morukov B, Luft FC and Titze J, 2013. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na<sup>+</sup> balance. *Cell Metabolism*, 17, 125–131.
16. Titze J, Dahlmann A, Lerchl K, Kopp C, Rakova N, Schroder A and Luft FC, 2014. Spooky sodium balance. *Kidney International*, 85, 759–767.
17. Holbrook JT, Patterson KY, Bodner JE, Douglas LW, Veillon C, Kelsay JL, Mertz W and Smith JC Jr, 1984. Sodium and potassium intake and balance in adults consuming self-selected diets. *American Journal of Clinical Nutrition*, 40, 786–793.
18. Allsopp AJ, Sutherland R, Wood P and Wootton SA, 1998. The effect of sodium balance on sweat sodium secretion and plasma aldosterone concentration. *European Journal of Applied Physiology*, 78, 516–521.
19. Allan JR and Wilson CG, 1971. Influence of acclimatization on sweat sodium concentration. *Journal of Applied Physiology*, 30, 708–712.
20. Bates GP and Miller VS, 2008. Sweat rate and sodium loss during work in the heat. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 3, 4.
21. Kiela PR and Ghishan FK, 2016. Physiology of intestinal absorption and secretion. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 30, 145–159.
22. Sundaram U, Knickelbein RG and Dobbins JW, 1991. pH regulation in ileum: Na<sup>(+)</sup>-H<sup>+</sup> and Cl<sup>(-)</sup>-HCO<sub>3</sub>-exchange in isolated crypt and villus cells. *American Journal of Physiology*, 260, G440–G449.
23. Murek M, Kopic S and Geibel J, 2010. Evidence for intestinal chloride secretion. *Experimental Physiology*, 95, 471–478.
24. Malakooti J, Saksena S, Gill RK and Dudeja PK, 2011. Transcriptional regulation of the intestinal luminal Na<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> transporters. *Biochemical Journal*, 435, 313–325.
25. Kato A and Romero MF, 2011. Regulation of electroneutral NaCl absorption by the small intestine. *Annual Review of Physiology*, 73, 261–281.
26. Gropper SS, Smith JL and Groff JL, 2009b. Body fluid and electrolyte balance. Oxford University Press, Oxford.
27. Pike RL and Brown ML, 1984. *Nutrition: an integrated approach*, 3rd edition. John Wiley & Sons, New York, USA. p. 1082.
28. Berend K, van Hulsteijn LH and Gans ROB, 2012. Chloride: The queen of electrolytes? *European Journal of Internal Medicine*, 23, 203–211.
29. Birukov A, Rakova N, Lerchl K, Engberink RH, Johannes B, Wabel P, Moissl U, Rauh M, Luft FC and Titze J, 2016. Ultra-long-term human salt balance studies reveal interrelations between sodium, potassium, and chloride intake and excretion. *American Journal of Clinical Nutrition*, 104, 49–57.
30. Gropper SS, Smith JL and Groff JL, 2009a. *Macrominerals*. Wadsworth Cengage Learning, Belmont, CA, USA.
31. Rose C, Parker A, Jefferson B and Cartmell E, 2015. The characterization of feces and urine: A review of the literature to inform advanced treatment technology. *Critical Reviews In Environmental Science And Technology*, 45, 1827–1879.
32. McCance RA, 1936. Experimental sodium chloride deficiency in man. *Proceedings of the Royal Society of London*, 814, 245–268.
33. Mishra A, Greaves R, Smith K, Carlin JB, Wootton A, Stirling R and Massie J, 2008. Diagnosis of cystic fibrosis by sweat testing: age-specific reference intervals. *Journal of Pediatrics*, 153, 758–763.
34. Taylor NA and Machado-Moreira CA, 2013. Regional variations in transepidermal water loss, eccrine sweat gland density, sweat secretion rates and electrolyte composition in resting and exercising humans. *Extreme-Physiology and Medicine*, 2, 4.
35. Periard JD, Racinais S and Sawka MN, 2015. Adaptations and mechanisms of human heat acclimation: Applications for competitive athletes and sports. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 25 (Suppl 1), 20–38.
36. Shirreffs SM and Maughan RJ, 2005. Water-electrolyte balance. In: Caballero B, Allen LA and Prentice A (eds.). *Encyclopedia of Human Nutrition*. Elsevier, Oxford, UK. pp. 100–105.
37. Greenwood NN and Earnshaw A, 1997. *Chemistry of the Elements*. Butterworth-Heinemann, Oxford, UK.
38. Prange HD, Shoemaker JL Jr, Westen EA, Horstkotte DG and Pinshaw B, 2001. Physiological consequences of oxygen-dependent chloride binding to hemoglobin. *Journal of Applied Physi-*

- ology, 91, 33–38.
39. Nauseef WM, 2014. Myeloperoxidase in human neutrophil host defence. *Cellular Microbiology*, 16, 1146–1155.
  40. Nilius B and Droogmans G, 2003. Amazing chloride channels: an overview. *Acta Physiologica Scandinavica*, 177, 119–147.
  41. Kondratskiy A, Kondratska K, Skryma R and Prevarskaya N, 2014. Ion channels in the regulation of apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2015, 2532–2546.
  42. Institute of Medicine Committee on Strategies to Reduce Sodium Intake. Strategies to reduce sodium intake in the United States. Washington, D.C. 2010.
  43. US Food and Drug Administration. Lowering salt in your diet. March 29, 2016. Available at: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm181577.htm>.
  44. WHO (World Health Organization), 2011. Strategies to monitor and evaluate population sodium consumption and sources of sodium in the diet. Report of a joint technical meeting convened by WHO and the Government of Canada. Canada, October 2010. 40 pp.
  45. Liamis G et al. Electrolyte Disorders in Community Subjects: Prevalence and Risk Factors. *Am J Med* 2013 256-63.
  46. B. D. Rose and T. W. Post, "Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders," 5th ed New York: McGraw-Hill, 2001, p. 699.
  47. R. L. Tannen, E. M. Regal, M. J. Dunn, and R. W. Schrier, "Vasopressin-resistant hyponatremia in advanced chronic renal disease," *N Engl J Med*, vol. 280, pp. 1135-41, May 22 1969.
  48. Hoorn EJ, Liamis G, Zietse R, Zillikens MC. Hyponatremia and bone: an emerging relationship. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8:33-9.
  49. Meletis CD, 2003. Chloride: The forgotten essential mineral. Mineral Resources International, South Ogden, USA.
  50. Asnes RS, Wisotsky DH, Migel PF, Seigle RL and Levy J, 1982. The dietary chloride deficiency syndrome occurring in a breast-fed infant. *Journal of Pediatrics*, 100, 923–924.
  51. Hill ID and Bowie MD, 1983. Chloride deficiency syndrome due to chloride-deficient breast milk. *Archives of Disease in Childhood*, 58, 224–226.
  52. Kaleita TA, 1986. Neurologic/behavioral syndrome associated with ingestion of chloride-deficient infant formula. *Pediatrics*, 78, 714–715.
  53. Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Castillo G, Oliveros R, Cea JM and Balzategui MJ, 1983. Biochemical features of dietary chloride deficiency syndrome: a comparative study of 30 cases. *Journal of Pediatrics*, 103, 209–214.
  54. Miyahara J, Aramaki S and Yokochi K, 2009. Dietary chloride deficiency due to new liquid nutritional products. *Pediatrics International*, 51, 197–200.
  55. Grossman H, Duggan E, McCamman S, Welchert E and Hellerstein S, 1980. The dietary chloride deficiency syndrome. *Pediatrics*, 66, 366–374.
  56. Tang YB, Zhou JG and Guan YY, 2010. Volume-regulated chloride channels and cerebral vascular remodelling. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 37, 238–242.
  57. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ*. 1988;297(6644):319-328.
  58. Elliott P, Stamler J, Nichols R, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1996;312(7041):1249-1253.
  59. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of non-pharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA*. 1998;279(11):839-846.
  60. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med*. 1997;157(6):657-667.
  61. Luft FC, Weinberger MH. Heterogeneous responses to changes in dietary salt intake: the salt-sensitivity paradigm. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(2 Suppl):612S-617S.
  62. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension*. 1996;27(3 Pt 2):481-490.
  63. He FJ, MacGregor GA. Reducing population salt intake worldwide: from evidence to implementation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(5):363-382.
  64. Barba G, Galletti F, Cappuccio FP, et al. Incidence of hypertension in individuals with different blood pressure salt-sensitivity: results of a 15-year follow-up study. *J Hypertens*. 2007;25(7):1465-1471.
  65. Mu J, Zheng S, Lian Q, Liu F, Liu Z. Evolution of blood pressure from adolescents to youth in salt sensitivities: a 18-year follow-up study in Hanzhong children cohort. *Nutr J*. 2012;11:70.
  66. Franco V, Oparil S. Salt sensitivity, a determinant of blood pressure, cardiovascular disease and survival. *J Am Coll Nutr*. 2006;25(3 Suppl):247S-255S.
  67. US Department of Health and Human Services and US Department of Agriculture. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. Available at: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
  68. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S76-99.
  69. Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovasc Res*. 2000;46(2):269-276.
  70. DuPont JJ, Greaney JL, Wenner MM, et al. High dietary sodium intake impairs endothelium-dependent dilation in healthy salt-resistant humans. *J Hypertens*. 2013;31(3):530-536.
  71. Greaney JL, DuPont JJ, Lennon-Edwards SL, Sanders PW, Edwards DG, Farquhar WB. Dietary sodium loading impairs micro vascular function independent of blood pressure in humans: role of oxidative stress. *J Physiol*. 2012;590(21):5519-5528.
  72. Adler AJ, Taylor F, Martin N, Gottlieb S, Taylor RS, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD009217.
  73. US Institute of Medicine. Sodium intake in populations: Assessment of evidence. Washington, D.C.; 2013
  74. Newberry SJ, Chung M, Anderson CAM, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Sodium and potassium intake: effects on chronic disease outcomes and risks. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018.
  75. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington, D.C. 2007.
  76. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr*. 2012;31(4):489-498.
  77. Fang X, Wei J, He X, et al. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer*. 2015;51(18):2820-2832.
  78. Tsugane S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Sci*. 2005;96(1):1-6.
  79. Liu C, Russell RM. Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev*.

- 2008;66(5):237-249.
80. Bergin IL, Sheppard BJ, Fox JG. Helicobacter pylori infection and high dietary salt independently induce atrophic gastritis and intestinal metaplasia in commercially available outbred Mongolian gerbils. *Dig Dis Sci*. 2003;48(3):475-485.
81. Gaddy JA, Radin JN, Loh JT, et al. High dietary salt intake exacerbates Helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis. *Infect Immun*. 2013;81(6):2258-2267.
82. Weaver CM. Calcium. In: Erdman JWW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. John Wiley & Sons; 2012:434-446.
83. Frassetto LA, Morris RC, Jr., Sellmeyer DE, Sebastian A. Adverse effects of sodium chloride on bone in the aging human population resulting from habitual consumption of typical American diets. *J Nutr*. 2008;138(2):419S-422S.
84. Bedford JL, Barr SI. Higher urinary sodium, a proxy for intake, is associated with increased calcium excretion and lower hip bone density in healthy young women with lower calcium intakes. *Nutrients*. 2011;3(11):951-961.
85. Heaney RP. Role of dietary sodium in osteoporosis. *J Am Coll Nutr*. 2006;25(3 Suppl):271S-276S.
86. Park SM, Jee J, Joung JY, et al. High dietary sodium intake assessed by 24-hour urine specimen increase urinary calcium excretion and bone resorption marker. *J Bone Metab*. 2014;21(3):189-194.
87. Devine A, Criddle RA, Dick IM, Kerr DA, Prince RL. A longitudinal study of the effect of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(4):740-745.
88. Nouvenne A, Meschi T, Prati B, et al. Effects of a low-salt diet on idiopathic hypercalciuria in calcium-oxalate stone formers: a 3-mo randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(3):565-570.
89. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*. 2002;346(2):77-84.
90. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Sodium and Chloride. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate*. Washington, D.C.: National Academy Press; 2004:247-392.
91. Liamis G et al. Clinical and laboratory characteristics of hypernatremia in an internal medicine clinic. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:136-43.
92. Liamis G et al. Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic induced hyponatremia. *J Invest Med* 2007;55:36-44.
93. Liamis G et al. A review of drug-induced hypernatremia. *NDT plus* 2009 339-346.

# Λιπαρά Οξέα





## 34. Ω-3 και Ω-6 Λιπαρά Οξέα

### Εισαγωγή

Τα λιπαρά οξέα είναι οργανικές ενώσεις, που αποτελούνται από μια υδρογονανθρακική αλυσίδα, στα άκρα της οποίας ανευρίσκονται μία μεθυλομάδα (-CH<sub>3</sub>) και μία καρβοξυλική ομάδα (-COOH). Υπάγονται στα λιπίδια (ή λίπη) και στον οργανισμό απαντώνται σε ελεύθερη μορφή και σε μικρές ποσότητες, με το μεγαλύτερο μέρος τους να ανευρίσκεται ενδοκυττάρια συνδεδεμένο με εστερικό ή αμιδικό δεσμό στα μόρια διαφόρων λιπιδίων.

Τα λιπαρά οξέα παίζουν σημαντικό φυσιολογικό ρόλο για την ομοιοστασία του οργανισμού καθώς:

- Αποτελούν δομικά στοιχεία των φωσfolιπιδίων και των γλυκολιπιδίων και ως εκ τούτου συμβάλλουν στην δομή των κυτταρικών μεμβρανών.
- Συμμετέχουν στην αναδιάταξη και προσανατολισμό των πρωτεϊνών στο χώρο επηρεάζοντας εμμέσως τις λειτουργίες τους.
- Αποτελούν πηγές ενέργειας με την μορφή τριγλυκεριδίων (εστέρων της γλυκερόλης).
- Ορισμένα παράγωγα των λιπαρών οξέων διαθέτουν ορμονική δράση ή δράση ως ενδοκυττάρια διαβιβαστές (π.χ. εικοσανοειδή).

Τα λιπαρά οξέα μπορεί να είναι κορεσμένα, μονοακόρεστα (ένας διπλός δεσμός μεταξύ των ατόμων άνθρακα της αλειφατικής αλυσίδας), ή πολυακόρεστα (δύο ή περισσότεροι διπλοί δεσμοί μεταξύ ατόμων άνθρακα της αλειφατικής αλυσίδας).

Για την κατηγοριοποίηση των λιπαρών οξέων χρησιμοποιούνται πολλά συστήματα ταξινόμησης, εκ των οποίων το ευρέως χρησιμοποιούμενο είναι το σύστημα Ωμέγα (συγκοπτόμενη γραφή), σύμφωνα με το οποίο, περιγράφεται ο αριθμός των ατόμων άνθρακα, ο αριθμός των διπλών δεσμών άνθρακα και η θέση του κοντινότερου διπλού δεσμού στο τελευταίο άτομο άνθρακα, άπω της καρβοξυλιωμένης άκρης του λιπαρού οξέος (ωμέγα άτομο άνθρακα).

Από το σύνολο των λιπαρών οξέων, ιδιαίτερη σημασία για τον κλινικό ιατρό έχουν τα Ω-3 και Ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Η κλινική σημασία των Ω-3 και Ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων πηγάζει κυρίως από την ικανότητα τους να τροποποιούν την φλεγμονώδη απόκριση και μέσω αυτής, να προλαμβάνουν ή να τροποποιούν την πρόγνωση των νοσημάτων στα οποία η φλεγμονή διαδραματίζει τον κυρίαρχο παθοφυσιολογικό ρόλο.

## Βασικές έννοιες γύρω από τα Λιπαρά Οξέα

### Λιπίδια

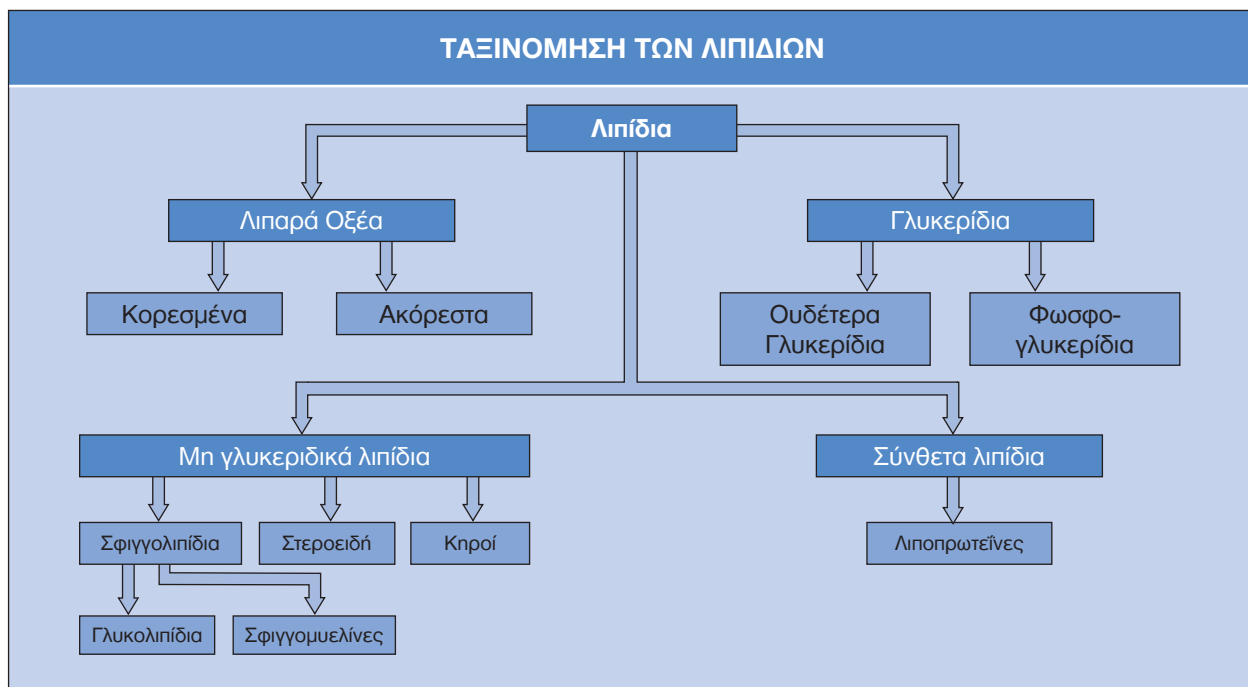
Τα λιπίδια (ή λίπη της διατροφής) αποτελούν μια κατηγορία οργανικών ενώσεων με κοινό χαρακτηριστικό το ότι δεν διαλύονται στο νερό αλλά σε οργανικούς διαλύτες με μικρή πολικότητα. Μαζί με τις πρωτεΐνες και τους υδατάνθρακες αποτελούν τις κύριες πηγές ενέργειας του ανθρώπινου οργανισμού. Πιο συγκεκριμένα παρέχουν το 34% περίπου της συνολικής ενέργειας που προσλαμβάνει ο άνθρωπος από την τροφή. Λόγω του ότι τα λιπίδια παρέχουν υψηλές ποσότητες ενέργειας αναλογικά με το βάρος τους (9 kcal/gr), η συνιστώμενη πρόσληψη ενέργειας από το λίπος της διατροφής επιτυγχάνεται με μικρές σχετικά ποσότητες λιπιδίων. Τα επιπλέον λιπίδια αποθηκεύονται στο λιπώδη ιστό, γεγονός που επιτρέπει στον ανθρώπινο οργανισμό να επιβιώνει χωρίς τροφή για εβδομάδες ή/και, σε ορισμένες περιπτώσεις, για μήνες. Ένα μέρος από το αποθηκευμένο λίπος δεν χρησιμοποιείται σε καταστάσεις νηστείας και θεωρείται ως δομικό λίπος, καθώς χρησιμεύει για την στήριξη των οργάνων, την προστασία τους από τραυματισμούς και την θερμορύθμιση.

### Ταξινόμηση των Λιπιδίων

Οι χημικές δομές των ενώσεων που υπάγονται στα λιπίδια διαφέρουν σημαντικά, κάτι που πιθανώς οφείλεται στο πλήθος των λειτουργιών που εκτελούν στον ανθρώπινο οργανισμό. Παρόλη την ποικιλομορφία τους πάντως, προέρχονται από σχετικά παρόμοιες πρόδρομες ενώσεις, γεγονός που τους προσδίδει παρόμοια φυσικοχημική συμπεριφορά.

Τα λιπίδια ταξινομούνται συνήθως σε τέσσερις κυρίες υποομάδες (**Εικόνα 34.1**):

1. **Γλυκερίδια:** αποτελούν λιπίδια που περιέχουν την αλκοόλη γλυκερόλη. Μπορούν να χωρισθούν σε δύο επιμέρους υποκατηγορίες: τα ουδέτερα γλυκερίδια και τα φωσφογλυκερίδια.
2. **Μη γλυκεριδικά λιπίδια:** περιλαμβάνει τα σφιγγολιπίδια (σφιγγομυελίνες και γλυκολιπίδια), τα στεροειδή και τους κηρούς.
3. **Σύνθετα λιπίδια:** αποτελούν λιπίδια που συνδέονται και με άλλα μόρια. Τα σημαντικότερα εξ αυτών είναι οι λιποπρωτεΐνες του πλάσματος που είναι υπεύθυνες για την μεταφορά άλλων λιπιδίων στον οργανισμό (χυλομικρά, λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας, λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας).
4. **Λιπαρά οξέα:** (κορεσμένα ή ακόρεστα).

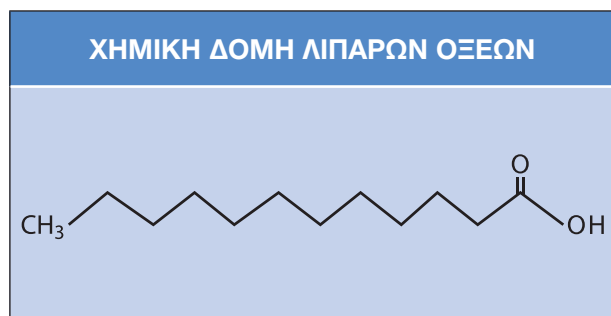


Εικόνα 34.1: Ταξινόμηση των Λιπιδίων.

## Λιπαρά Οξέα

### Δομή Λιπαρών Οξέων

Τα λιπαρά οξέα (ΛΟ) είναι γραμμικά αλειφατικά καρβοξυλικά οξέα που περιέχουν συνήθως 4-24 άτομα άνθρακα. Το ένα άκρο της αλειφατικής αλυσίδας καταλήγει σε μία μεθυλομάδα (-CH<sub>3</sub>) και το άλλο σε μία καρβοξυλική ομάδα (-COOH) (Εικόνα 34.2).



Εικόνα 34.2: Χημική δομή Λιπαρών Οξέων.

Τα βιολογικά συστήματα των ζώων έχουν κατά κανόνα λιπαρά οξέα με άρτιο αριθμό ατόμων άνθρακα, ενώ λιπαρά οξέα με περιττό αριθμό ατόμων άνθρακα βρίσκονται σε σημαντικές ποσότητες σε αρκετούς θαλάσσιους οργανισμούς.

Αναλόγως του αριθμού των ατόμων άνθρακα, τα λιπαρά οξέα διακρίνονται σε:

1. **ΛΟ βραχείας αλύσου:** 4 - 6 άτομα άνθρακα.

2. **ΛΟ μέσης αλύσου:** 6 - 12 άτομα άνθρακα.

3. **ΛΟ μακράς αλύσου:** 12 - 22 άτομα άνθρακα.

4. **ΛΟ πολύ μακράς αλύσου:** >22 άτομα άνθρακα <sup>(1)</sup>.

Τα πιο διαδεδομένα λιπαρά οξέα στην φύση είναι αυτά που περιέχουν 16 και 18 άτομα άνθρακα.

Τα λιπαρά οξέα που περιέχουν μόνον απλούς δεσμούς στην αλειφατική τους αλυσίδα ονομάζονται κορεσμένα ενώ τα λιπαρά οξέα που περιέχουν τουλάχιστον έναν διπλό δεσμό (C=C) ονομάζονται ακόρεστα (UFA- Unsaturated fatty acids) <sup>(1-5)</sup> (Εικόνα 34.3).

Αναλόγως του αριθμού των διπλών δεσμών τα ακόρεστα λιπαρά οξέα διακρίνονται σε μονοακόρεστα και πολυακόρεστα. Τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα περιέχουν ένα διπλό δεσμό, ενώ τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs – Polyunsaturated fatty acids) περιέχουν περισσότερους του ενός διπλούς δεσμούς στην αλειφατική αλυσίδα τους <sup>(2)</sup>.

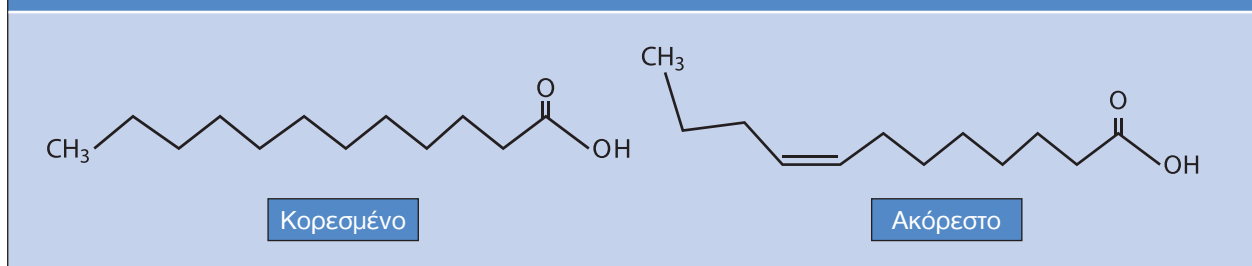
Μεταξύ των διπλών δεσμών, παρεμβάλλεται τουλάχιστον μία μεθυλική ομάδα:



Τόσο η θέση όσο και η γεωμετρική διαμόρφωση των διπλών δεσμών καθορίζονται από τα ένζυμα που καταλύουν τη βιοσύνθεση των ακόρεστων λιπαρών οξέων.

Οι ιδιότητες των λιπαρών οξέων εξαρτώνται κυρίως από

## ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΚΟΡΕΣΜΕΝΟΥ ΚΑΙ ΑΚΟΡΕΣΤΟΥ (ΜΟΝΟΑΚΟΡΕΣΤΟΥ) ΛΙΠΑΡΟΥ ΟΞΕΟΣ



Εικόνα 34.3: Χημική δομή Κορεσμένου και Ακόρεστου (Μονοακόρεστου) Λιπαρού Οξέος.

το μήκος της υδρογονανθρακικής αλυσίδας και το βαθμό του κορεσμού τους. Γενικά, όσο βραχύτερο είναι το μήκος της αλυσίδας καθώς και όσο περισσότερα ακόρεστα είναι τα λιπαρά οξέα, τόσο αυξάνεται η ρευστότητά τους σε θερμοκρασία δωματίου.

### Ονοματολογία Λιπαρών Οξέων

Η ονοματολογία των λιπαρών οξέων περιλαμβάνει την κοινή ονομασία τους, την συστηματική ονομασία τους και τη συγκοπτόμενη γραφή της χημικής δομής, εναλλάσσοντας συχνά την μια με την άλλη.

Η συστηματική ονοματολογία των λιπαρών οξέων προκύπτει ως συνδυασμός του αριθμού των ατόμων άνθρακα της υδρογονανθρακικής αλυσίδας υδρογόνου άνθρακα και της προσθήκης της κατάληξης -οϊκό. Επί παραδείγματι, το στεατικό αποτελεί κορεσμένο λιπαρό οξύ με 18 άτομα άνθρακα και ονομάζεται οκταδεκανοϊκό. Σε περίπτωση ύπαρξης διπλού δεσμού αναφέρεται η θέση ύπαρξης του στην αρχή της ονομασίας, π.χ. το μονοακόρεστο λιπαρό οξύ ελαϊκό ονομάζεται 9-οκταδεκανοϊκό.

Σε περίπτωση ύπαρξης περισσότερου του ενός διπλού δεσμού αναφέρονται οι θέσεις ύπαρξης στην αρχή της ονομασίας και προστίθεται στην κατάληξη «-οϊκό», πρόθεμα αναλόγως του αριθμού των διπλών δεσμών: π.χ. το πολυακόρεστο λιπαρό οξύ (2 διπλοί δεσμοί) λινολεϊκό οξύ ονομάζεται 9,12-οκταδεκα-διε-νοϊκό, ενώ το πολυακόρεστο λιπαρό οξύ (3 διπλοί δεσμοί) λινολενικό οξύ ονομάζεται 9,12,15-οκταδεκα-τριε-νοϊκό (Πίνακας 34.1).

Η συγκοπτόμενη γραφή περιγράφει το λιπαρό οξύ με βάση τα τρία βασικά χαρακτηριστικά του:

1. Τον αριθμό των ατόμων άνθρακα της υδρογονανθρακικής αλυσίδας.
2. Τον αριθμό των διπλών δεσμών.
3. Τη θέση του πρώτου διπλού δεσμού (εάν αυτός υπάρχει) σε σχέση με την ακραία μεθυλομάδα. Το άτομο άνθρακα του μεθυλικού άκρου θεω-

ρείται ως το τελευταίο άτομο άνθρακα της υδρογονανθρακικής αλυσίδας και συμβολίζεται με το τελευταίο γράμμα της Ελληνικής αλφαβήτου, το «ω» (**ω-άνθρακας**)<sup>(6,7)</sup>. Εκτός του συμβόλου «ω», χρησιμοποιείται εναλλακτικά στην βιβλιογραφία και το σύμβολο «n»<sup>(8)</sup>. Αυτό λοιπόν, που χαρακτηρίζει τα λιπαρά οξέα της οικογένειας των Ω-3 είναι ότι ο πρώτος διπλός δεσμός απέχει τρία άτομα άνθρακα από το μεθυλικό άκρο. Επαγωγικά τα Ω-6 και τα Ω-9 λιπαρά οξέα χαρακτηρίζονται ως τα λιπαρά οξέα των οποίων ο πρώτος διπλός δεσμός βρίσκεται στο 6<sup>ο</sup> και στο 9<sup>ο</sup> άτομο άνθρακα αντίστοιχα, ξεκινώντας πάντα την αρίθμηση από τον άνθρακα της μεθυλομάδας.

Έτσι, π.χ. ως 18:3ω-3 (ή 18:3n-3) συμβολίζεται το 9,12,15-οκταδεκατριενοϊκό (λινολενικό οξύ) που έχει 18 άτομα άνθρακα και τρεις διπλούς δεσμούς, εκ των οποίων ο πρώτος βρίσκεται στο τρίτο άτομο άνθρακα από το μεθυλικό άκρο, ενώ ως 18:0 συμβολίζεται το οκταδεκανοϊκό οξύ, που έχει 18 άτομα άνθρακα και κανένα διπλό δεσμό.

## Ω-3 και Ω-6 Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα

### Ταξινόμηση

Όπως προαναφέρθηκε, τόσο τα Ω-3, όσο και τα Ω-6 αποτελούν πολυακόρεστα λιπαρά οξέα στα οποία ο πρώτος διπλός δεσμός βρίσκεται ανάμεσα στο τρίτο και τέταρτο άτομο άνθρακα και ανάμεσα στο έκτο και έβδομο άτομο άνθρακα από το μεθυλικό άκρο αντίστοιχα<sup>(17-22)</sup> (Εικόνα 34.4).

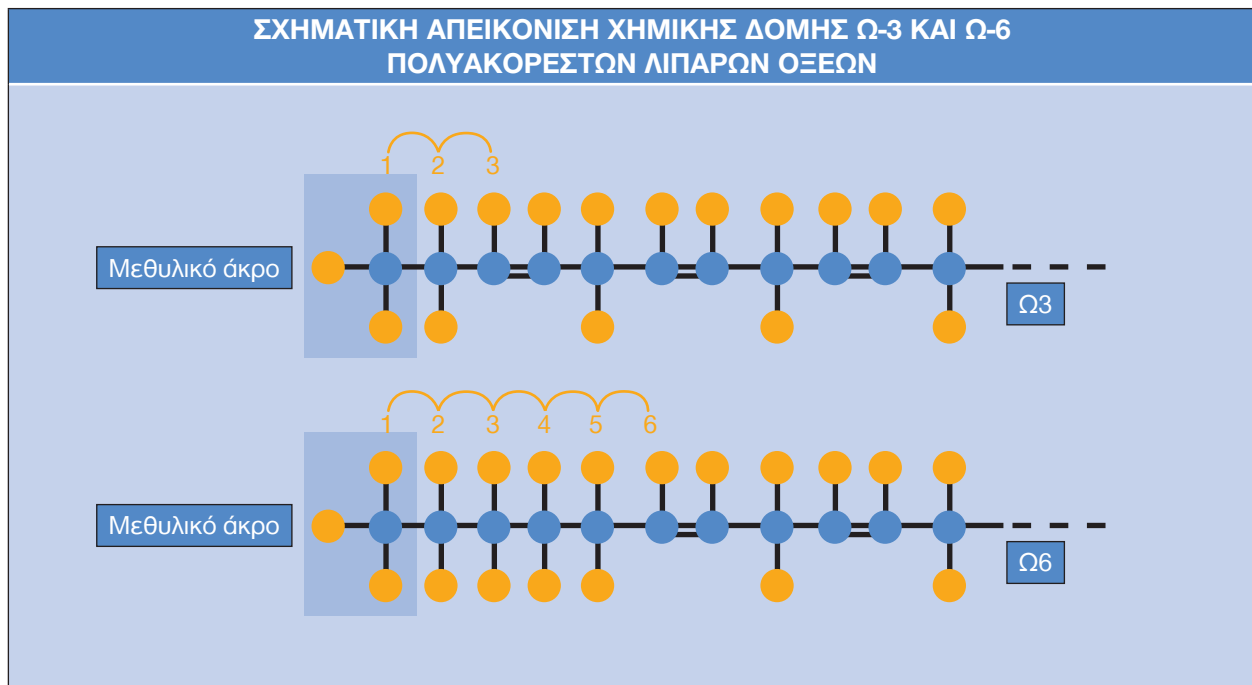
Τα 3 σημαντικότερα Ω-3 λιπαρά οξέα που εμπλέκονται στην ανθρώπινη φυσιολογία είναι:

1. Το **α-λινολενικό (ALA, C18:3ω-3)**: ανευρίσκεται κυρίως στο λινέλαιο και θεωρείται ως απαραίτητο λιπαρό οξύ καθώς δεν συντίθεται ενδογενώς στον άνθρωπο.

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΣΥΝΗΘΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ				
Συνήθης ονομασία	Συστηματική ονομασία	Αριθμός ατόμων άνθρακα	Αριθμός διπλών δεσμών	Βασική πηγή λίπους
<b>Κορεσμένα Λιπαρά Οξέα</b>				
<b>Βουτυρικό</b>	Βουτανοϊκό	4	0	Λίπος βουτύρου
<b>Καπροϊκό</b>	Εξανοϊκό	6	0	Λίπος βουτύρου
<b>Καπρυλικό</b>	Οκτανοϊκό	8	0	Λίπος καρύδας
<b>Καπρικό</b>	Δεκανοϊκό	10	0	Λίπος καρύδας
<b>Λαυρικό</b>	Δωδεκανοϊκό	12	0	Λάδι καρύδας, φοινικοπυρηνέλαιο
<b>Μυριστικό</b>	Τετραδεκανοϊκό	14	0	Λίπος βουτύρου, λάδι καρύδας
<b>Παλμιτικό</b>	Εξαδεκανοϊκό	16	0	Φοινικέλαιο, ζωικό λίπος
<b>Στεαρικό</b>	Οκταδεκανοϊκό	18	0	Βούτυρο κακάο, ζωικό λίπος
<b>Αραχιδικό</b>	Εικοσανοϊκό	20	0	Φιστικέλαιο
<b>Βεχενικό</b>	Δοκοσανοϊκό	22	0	Φιστικέλαιο
<b>Ακόρεστα Λιπαρά Οξέα</b>				
<b>Καπρελαϊκό</b>	9-Δεκανοϊκό	10	1	Λίπος βουτύρου
<b>Λαυρελαϊκό</b>	9-Δωδεκανοϊκό	12	1	Λίπος βουτύρου
<b>Μυριστελαϊκό</b>	9-Τετραδεκανοϊκό	14	1	Λίπος βουτύρου
<b>Παλμιτελαϊκό</b>	9-Εξαδεκανοϊκό	16	1	Ορισμένα ιχθυέλαια, μοσχαρίσιο λίπος
<b>Ελαιϊκό</b>	9-Οκταδεκανοϊκό	18	1	Ελαιόλαδο, κραμβέλαιο
<b>Ελαιϊδικό</b>	9-Οκταδεκανοϊκό	18	1	Λίπος βουτύρου
<b>Βασερικό</b>	11-Οκταδεκανοϊκό	18	1	Λίπος βουτύρου
<b>Λινελαϊκό</b>	9,12- Οκταδεκαδιενοϊκό	18	2	Τα περισσότερα φυτικά λάδια, ιδιαίτερα το καρδαμέλαιο, το καλαμποκέλαιο, το σογιέλαιο, το βαμβακέλαιο
<b>Λινολενικό</b>	9,12,15- Οκταδεκατριενοϊκό	18	3	Σογιέλαιο, κραμβέλαιο, καρύδια, λάδι από φυτό σιταριού, λινέλαιο
<b>Γαδελαιϊκό</b>	9- Εικοσανοϊκό	20	1	Ορισμένα ιχθυέλαια
<b>Αραχιδονικό</b>	5,8,11,14- Εικοσαπεντανοϊκό	20	4	Λαρδί, κόκκινο κρέας
-	5,8,11,14,17- Εικοσαπεντανοϊκό (EPA)	20	5	Ιχθυέλαια, οστρακοειδή
<b>Ερουκικό</b>	13-Δοκοσανοϊκό	22	1	Κραμβέλαιο
-	4,7,10,13,16,19- Δοκοσαεξανοϊκό (DHA)	22	6	Ιχθυέλαια, οστρακοειδή

Πηγή: Institute of Shortening and Edible Oils: Food fats and oils, ed 6, Washington, DC, 1988, The Institute.p54

Πίνακας 34.1: Ονομασία και διατροφική προέλευση συνήθων Λιπαρών Οξέων.



Εικόνα 34.4: Σχηματική απεικόνιση χημικής δομής Ω-3 και Ω-6 Πολυακόρεστων Λιπαρών Οξέων.

- 2. Το εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA, C20:5ω-3):** ανευρίσκεται σχεδόν αποκλειστικά στα ιχθυέλαια. Ένα μέρος (περίπου 8%-20%) προέρχεται από τον μεταβολισμό του α-λινολενικού <sup>(16,17)</sup>.
- 3. Το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA, C22:6ω-3):** ανευρίσκεται κυρίως στα ιχθυέλαια. Ένα μικρό μέρος (περίπου 0,5%-9%) προέρχεται από τον μεταβολισμό του εικοσιπεντανοϊκού οξέος <sup>(16,17)</sup>.

Το μικρό ποσοστό της ενδογενούς παραγωγής EPA και DHA, ως αποτέλεσμα μεταβολισμού του ALA οδήγησε στο να θεωρούνται ως **λιπαρά οξέα απαραίτητα υπό όρους** (conditionally essential) (δείτε: Σύνθεση και μεταβολισμός των Ω3 και Ω6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων).

Τα τρία σημαντικότερα Ω-6 λιπαρά οξέα που εμπλέκονται στην ανθρώπινη φυσιολογία είναι:

- 1. Το λινολεϊκό οξύ (LA, C18:2ω-6):** ανευρίσκεται κυρίως στο λινέλαιο και θεωρείται ως απαραίτητο λιπαρό οξύ καθώς δεν συντίθεται ενδογενώς στον άνθρωπο.
- 2. Το γ-λινολενικό οξύ (GLA, C18:3ω-6):** στον οργανισμό παράγεται από τον μεταβολισμό του λινολεϊκού οξέος. Ανευρίσκεται στο έλαιο του νυχτολούλουδου (Evening Primrose Oil) και του Starflower (Borago officinalis ή μπόραγκο).
- 3. Το αραχιδονικό οξύ (AA, C20:4ω-6):** στον οργανισμό παράγεται από τον μεταβολισμό του λινολεϊκού

οξέος. Ανευρίσκεται σε τροφές ζωικής προελεύσεως, όπως το κρέας, τα αυγά και τα γαλακτοκομικά.

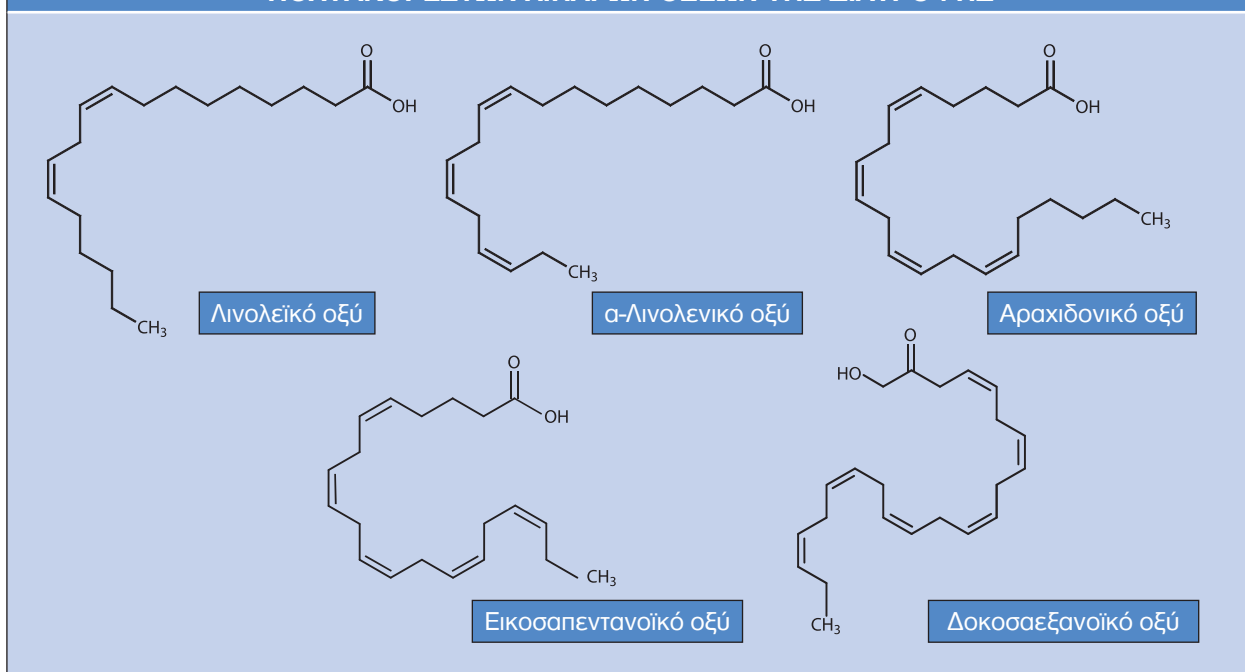
Η χημική δομή των σημαντικότερων Ω-3 και Ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων διατροφικής προελεύσεως απεικονίζεται στην **εικόνα 34.5**.

### Σύνθεση και μεταβολισμός των Ω3 και Ω6 Πολυακόρεστων Λιπαρών Οξέων

Τα θηλαστικά διαθέτουν την ικανότητα βιοσύνθεσης όλων των κορεσμένων και μονοακόρεστων λιπαρών οξέων από γλυκόζη και αμινοξέα. Η ανάγκη βιοσύνθεσης κορεσμένων λιπαρών οξέων στον άνθρωπο πάντως, είναι μικρή, καθώς το σύγχρονο διαιτολόγιο Δυτικού τύπου εξασφαλίζει καθημερινά επαρκείς ποσότητες <sup>(3)</sup>.

Εν αντιθέσει με τα κορεσμένα και μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, ο άνθρωπος αδυνατεί να συνθέσει τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα **λινολεϊκό οξύ** και **λινολενικό οξύ**. Πιο συγκεκριμένα τα κύτταρα των θηλαστικών δεν διαθέτουν την ικανότητα βιοσύνθεσης ακόρεστων διπλών δεσμών πέραν του 9ου ατόμου άνθρακα και ως εκ τούτου αυτά τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα καλούνται **απαραίτητα** και λαμβάνονται αποκλειστικά από την διατροφή <sup>(9, 10)</sup>.

Τα φυτά και τα έλαιά τους αποτελούν πλούσιες πηγές λινολεϊκού και α-λινολενικού οξέος, καθώς τα φυτικά κύτταρα διαθέτουν στο ενδοπλασματικό τους δίκτυο και στους χλωροπλάστες συστήματα αποκορεσμού για τις θέσεις Δ12 και Δ15 <sup>(3)</sup>. Για παράδειγμα, το λινολεϊ-

**ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΧΗΜΙΚΗΣ ΔΟΜΗΣ ΤΩΝ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΕΡΩΝ Ω-3 ΚΑΙ Ω-6 ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**


**Εικόνα 34.5:** Σχηματική απεικόνιση χημικής δομής των σημαντικότερων Ω-3 και Ω-6 Πολυακόρεστων Λιπαρών Οξέων της διατροφής. Η ύπαρξη του διπλού δεσμού δημιουργεί μια στροφή στην αλειφατική αλυσίδα, γεγονός που προσδίδει συγκεκριμένα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά στο μόριο του λιπαρού οξέος.

κό οξύ αποτελεί το 50% - 80% του συνόλου των λιπαρών οξέων που ανευρίσκονται στα φυτικά έλαια όπως το καλαμποκέλαιο, το ηλιέλαιο, το καρδαμέλαιο και το σογιέλαιο. Το καρδαμέλαιο και το σογιέλαιο αποτελούν επίσης καλές πηγές α-λινολενικού, καθώς αποτελεί το 5%-15% του συνόλου των λιπαρών οξέων που περιέχει. Ωστόσο, η πλουσιότερη πηγή α-λινολενικού είναι το λινέλαιο (έλαιο λιναρόσπορου) στο οποίο το α-λινολενικό αποτελεί έως και το 60% του συνόλου των λιπαρών οξέων.

Το κυριότερο πολυακόρεστο λιπαρό οξύ στην σύγχρονη δίαιτα Δυτικού τύπου είναι το λινολεϊκό οξύ (C18:2ω-6) καθώς η πρόσληψή του κυμαίνεται στα 14 gr ημερησίως. Η αντίστοιχη πρόσληψη του α-λινολενικού (C18:3ω-3) κυμαίνεται μόλις στα 2 gr ημερησίως<sup>(9)</sup>. Την τελευταία εικοσαετία η κατανάλωση λίπους πλούσιο σε λινολεϊκό οξύ στην Ευρώπη έχει αυξηθεί κατά 50%, συμβάλλοντας στην σημαντική διατροφική ανισορροπία μεταξύ τους<sup>(11)</sup>.

Τα απαραίτητα λιπαρά οξέα της διατροφής λαμβάνονται σε μορφή τριγλυκεριδίων και φωσφολιπιδίων και η απορρόφηση τους προϋποθέτει την υδρόλυση τους από τα παγκρεατικά ένζυμα και την ενσωμάτωσή τους στα μικκύλια<sup>(22)</sup>.

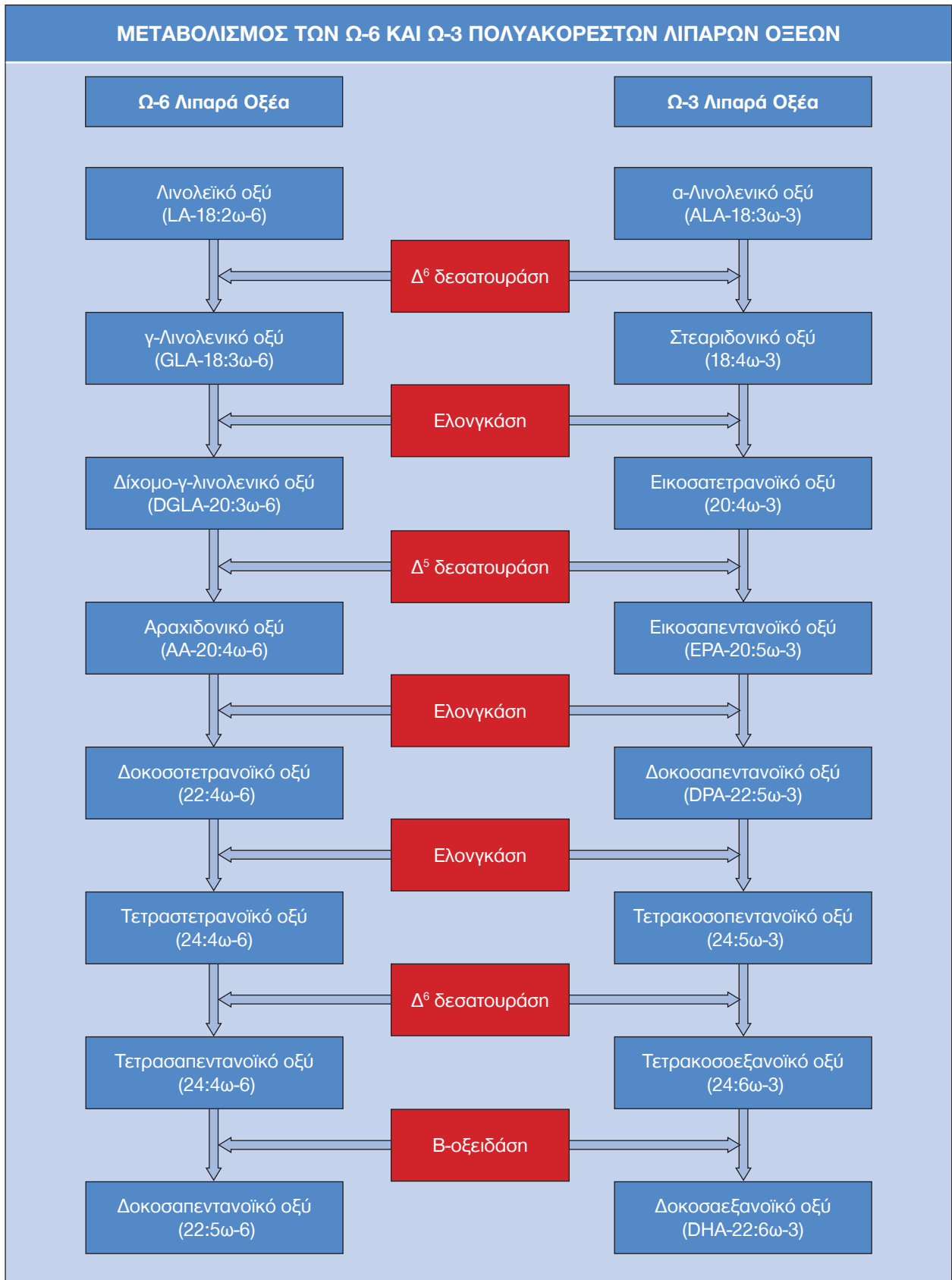
Η απορρόφηση των λιπαρών οξέων λαμβάνει χώρα σε όλο το λεπτό έντερο και κυμαίνεται μεταξύ 85% και 95% υπό κανονικές συνθήκες. Οι συγκεντρώσεις των

λιπαρών οξέων της συστηματικής κυκλοφορίας (αίμα, πλάσμα, ορός και ερυθρών αιμοσφαιρίων) αντικατοπτρίζουν τόσο την διατροφική πρόσληψη όσο και τις βιολογικές διεργασίες ενδογενούς σύνθεσης<sup>(23)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, παρ' όλο που τα κύτταρα των θηλαστικών δεν μπορούν να συνθέσουν το λινολεϊκό οξύ και το α-λινολενικό μπορούν να συνθέσουν στο ήπαρ τις περισσότερες ενεργές ενώσεις, όπως το Αραχιδονικό οξύ (Arachidonic Acid: AA), το Εικοσαπεντανοϊκό οξύ (Eicosapentaenoic Acid: EPA) και το Δοκοσαεξανοϊκό οξύ (Docosahexaenoic Acid: DHA), χρησιμοποιώντας το LA και το ALA ως πρόδρομα βιοσυνθετικά μόρια<sup>(3,10, 12)</sup>.

Η σύνθεση των LCPUFAs (Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids) από το LA και το ALA γίνεται:

- μέσω της εισαγωγής περαιτέρω διπλών δεσμών (μια βιοχημική διαδικασία που ονομάζεται αποκορεσμός) και καταλύεται από τα ένζυμα Δ<sup>5</sup> και Δ<sup>6</sup> δεσατουράσες,
- μέσω της επιμήκυνσης της ακυλικής αλυσίδας, που καταλύεται από τα ένζυμα ελονγκάσες<sup>(18,19)</sup> (**Εικόνα 34.6**).

Αναλυτικότερα, όσον αφορά στα Ω-6 PUFA, το LA μετατρέπεται σε γ-λινολεϊκό οξύ μέσω της Δ<sup>6</sup> δεσατουράσας, το οποίο αρχικά επιμηκύνεται μέσω της ελονγκάσας σε δίομο-γ-λινολεϊκό οξύ, και εν συνέχεια μέσω της Δ<sup>5</sup> δε-



Εικόνα 34.6: Μεταβολισμός των Ω-6 και Ω-3 Πολυακόρεστων Λιπαρών Οξέων.



σατουράσης τρέπεται σε AA (Αραχιδονικό οξύ). Το AA μεταβολίζεται είτε σε δοκοσαετραενοϊκό οξύ μέσω της ελονγκάσης, είτε σε εικοσανοειδή μέσω της κυκλοξυγενάσης (COX) και της λιποξυγενάσης (LOX).

Με την ίδια σειρά ενζύμων μεταβολίζεται και το ALA: αρχικά μετατρέπεται από την Δ<sup>6</sup> δεσατουράση σε στεαριδονικό οξύ, το οποίο αρχικά επιμηκύνεται μέσω της ελονγκάσης σε εικοσαετραενοϊκό οξύ και εν συνέχεια μέσω της Δ<sup>5</sup> δεσατουράσης τρέπεται σε EPA. Το EPA είτε μεταβολίζεται σε εικοσανοειδή μέσω της κυκλοξυγενάσης (COX) και της λιποξυγενάσης (LOX), είτε μετατρέπεται σε DHA μέσω μιας σειράς αντιδράσεων που περιλαμβάνουν την επιμήκυνση του αρχικά προς δοκοσαπενταενοϊκό οξύ και εν συνέχεια σε τετραστεραενοϊκό οξύ. Το τετραστεραενοϊκό οξύ με την δράση της Δ<sup>6</sup> δεσατουράσης μετατρέπεται σε τετρασαπενταενοϊκό οξύ, ενώ μέσω περιορισμένης β-οξειδωσης και αφαίρεσης δύο ατόμων άνθρακα, μεταβολίζεται σε DHA <sup>(13)</sup>. Το ποσοστό του ALA που μετατρέπεται σε EPA στον άνθρωπο κυμαίνεται μεταξύ 8%-20%, ενώ η μετατροπή του ALA σε DHA είναι ακόμα λιγότερο αποτελεσματική καθώς το ποσοστό μετατροπής κυμαίνεται μεταξύ 0,5%-9% <sup>(16,17)</sup>. Το γενικά μικρό ποσοστό πάντως της ενδογενούς μετατροπής του ALA σε EPA και DHA είναι απίθανο να επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού, κάτι που οδηγεί στο **να θεωρούνται τα EPA και DHA ως λιπαρά οξέα απαραίτητα υπό όρους (conditionally essential)** και να συνιστάται η διατροφική τους πρόσληψη.

Τα ποσοστά μετατροπής του ALA σε EPA και DHA εξαρτώνται από το φύλο (χαμηλότερα στους άνδρες) και από την γενετική ποικιλομορφία των ενζύμων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό. Επί παραδείγματι ο απλότυπος D των γονιδίων FADS (κωδικοποιούν την Δ<sup>5</sup> και Δ<sup>6</sup> δεσατουράση) σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα τόσο της Δ<sup>5</sup> όσο και της Δ<sup>6</sup> δεσατουράσης και υψηλότερο ποσοστό μετατροπής των προδρόμων λιπαρών οξέων (LA και ALA) σε PUFA μακράς αλυσίδας (EPA, GLA, DHA και AA) <sup>(22)</sup>. Οι γενετικοί πολυμορφισμοί των FADS είναι σχετικά συχνοί και αποτελούν μια πιθανή εξήγηση του για το μεγάλο εύρος των συγκεντρώσεων των Ω-3 και των Ω-6 λιπαρών οξέων αίματος του γενικού πληθυσμού.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η χορήγηση DHA ως συμπλήρωμα διατροφής μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων του EPA και του DPA του οργανισμού, μέσω αντίστροφης μετατροπής <sup>(8)</sup>. Λόγω της αντίστροφης μετατροπής, η συμπληρωματική χορήγηση DHA αποτελεί μια αποτελεσματική και χρήσιμη εναλλακτική της χορήγησης ιχθυελαίου για την αύξηση των επιπέδων EPA, DPA και DHA της συστηματικής κυκλοφορίας και των ιστών.

Οι αντιδράσεις αυτές του αποκορεσμού και της επιμή-

κυνσης της ανθρακικής αλυσίδας των Ω-6 και των Ω-3 λιπαρών οξέων λαμβάνουν χώρο κυρίως στο ήπαρ των θηλαστικών <sup>(9)</sup>. Το LA και το ALA ανταγωνίζονται για τα ίδια ένζυμα (ελονγκάση και δεσατουράσης) και ως εκ τούτου ανισορροπία στην πρόσληψη των 2 συγκεκριμένων λιπαρών οξέων προκαλεί εκτροπή του μεταβολικού δρόμου, προς την μια ή την άλλη κατεύθυνση. Φυσιολογικά, τα ένζυμα Δ<sup>5</sup> και Δ<sup>6</sup> δεσατουράσης και οι ελονγκάσες έχουν μεγαλύτερη συγγένεια για το μεταβολισμό των Ω-3 έναντι των Ω-6 PUFAs υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχουν και τα δύο σε μια φυσιολογική αναλογία στη διαίτα (Ω-6 : Ω-3 = 1 - 4 : 1) <sup>(9,14)</sup>.

Λόγω της αυξημένης πρόσληψης φυτικών ελαίων που είναι πλούσια σε LA, η αναλογία πρόσληψης Ω-6/Ω-3 PUFAs μπορεί να φτάσει μέχρι 15-16:1. Η υπερβολική λήψη LA, οδηγεί σε κορεσμό των ενζύμων, τα οποία επιμηκύνουν τα Ω-3 λιπαρά οξέα, αποτρέποντας την μετατροπή τους από ALA, σε EPA και DHA και οδηγώντας σε μεγαλύτερη μετατροπή του LA σε AA <sup>(9,15)</sup>. Το AA ανταγωνίζεται το ALA, το EPA και το DHA για την ενσωμάτωσή τους στα φωσφολιπίδια των κυτταρικών. Η ανισορροπία της διατροφικής πρόσληψης των Ω-6 και Ω-3 PUFA θεωρείται ως πιθανός αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός στην πρόκληση χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων (δείτε: Ο ρόλος των Ω-3 στην τροποποίηση φλεγμονώδους απόκρισης).

## Βιολογικές δράσεις Ω-3 και Ω-6 Πολυακόρεστων Λιπαρών Οξέων

### Δομή και λειτουργία κυτταρικής μεμβράνης

Τα Ω-3 και τα Ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αποτελούν βασικά δομικά συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών μέσω της ενσωμάτωσής τους στα φωσφολιπίδια. Η σύσταση των λιπαρών οξέων της διαίτας, επιπροσθέτως του ενδογενούς μεταβολισμού τους, επηρεάζει την σύσταση των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών με αποτέλεσμα την αλλαγή ορισμένων βιολογικών χαρακτηριστικών των μεμβρανών, όπως η ρευστότητα, το πάχος, και η ευκαμψία <sup>(23-25)</sup>. Οι αλλαγές αυτές επηρεάζουν τις λειτουργίες και των πρωτεϊνικών τμημάτων της μεμβράνης, όπως είναι οι υποδοχείς επιφανείας, οι διάυλοι ιόντων και τα ένζυμα της κυτταρικής μεμβράνης μεταβάλλοντας τα μονοπάτια μεταγωγής κυτταρικού σήματος και την ικανότητα του κυττάρου να απαντά σε ερεθίσματα <sup>(26)</sup>.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα του σημαντικού δομικού και λειτουργικού ρόλου των PUFAs αποτελεί το DHA, το οποίο ανευρίσκεται σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις στις κυτταρικές μεμβράνες των επιθηλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς και των μετασυναπτικών μεμβρανών διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην όραση και την φυσιολογική λειτουργία του νευρικού συστήματος <sup>(27)</sup>. Μελέτες σε ζώα καταδεικνύουν ότι το DHA απαι-

τείται για την φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία του αμφιβληστροειδούς, ενώ στις ίδιες μελέτες καταδεικνύεται ότι υπάρχει μια κρίσιμη περίοδος κατά την διάρκεια της ανάπτυξης του αμφιβληστροειδούς, κατά την οποία η ανεπαρκής πρόσληψη DHA προκαλεί μη αναστρέψιμες διαταραχές στην λειτουργία του. Εκτός του δομικού του ρόλου, το DHA διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και στην διαδικασία αναγέννησης της ροδοψίνης <sup>(28,29)</sup>. Τα παραπάνω εξηγούν το γιατί τα επιθηλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς διατηρούν και ανακυκλώνουν το DHA ακόμα και όταν η πρόσληψη Ω-3 λιπαρών οξέων είναι χαμηλή.

Μια πληθώρα δεδομένων, επίσης, υποδηλώνουν ότι τα PUFAs είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη των νευρώνων, τον σχηματισμό των νευρικών συνάψεων και την κατάλληλη νευροδιαβίβαση <sup>(31)</sup>. Πιο συγκεκριμένα τα φωσφολιπίδια της φαϊάς ουσίας του εγκεφάλου περιέχουν υψηλές αναλογίες PUFA μακράς αλύσου <sup>(30)</sup>, το AA αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης από τα αστροκύτταρα (συμβάλλοντας στον μεταβολισμό και την παραγωγή ενέργειας) <sup>(31)</sup>, ενώ τα AA και DHA αυξάνουν την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης <sup>(32)</sup>.

### Σύνθεση οξυλιπινών

Οι οξυλιπίνες (Oxylipins) είναι βιολογικά δραστικοί μεσολαβητές λιπιδιακής δομής που προέρχονται από τα PUFAs κατόπιν ενζυματικών ή μη ενζυματικών αντιδράσεων. Τα ένζυμα που συμμετέχουν στην βιοσύνθεση των οξυλιπινών είναι οι κυκλοξυγενάσες (COX), οι λιποξυγενάσες (LOX) και οι μονοοξυγενάσες του κυτοχρώματος P450 <sup>(33)</sup>.

Οι οξυλιπίνες εμπλέκονται σε ένα ευρύ φάσμα βιολογικών λειτουργιών, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η φλεγμονώδης απόκριση, η απόκριση στο άλγος, η κυτταρική προσκόλληση, η κυτταρική μετανάστευση, ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση, η απόπτωση, η αγγειογένεση, η πήξη του αίματος και η αγγειακή διαπερατότητα.

Αναλόγως του αριθμού των ατόμων άνθρακα της αλυσίδας των PUFAs από τα οποία προέρχονται, διακρίνουμε τις κάτωθι κατηγορίες οξυλιπινών:

- Τα εικοσανοειδή τα οποία προέρχονται από την ενζυματική διάσπαση των PUFAs με είκοσι άτομα άνθρακα (όπως είναι το αραχιδονικό οξύ, το DGLA και το EPA).
- Τα δεκαοκτανοειδή που προέρχονται από ενζυματική διάσπαση των PUFAs με 18 άτομα άνθρακα (όπως είναι το LA (Λινολεϊκό οξύ), το ALA (το α-Λινολεϊκό) και το GLA (γ-Λινολεϊκό οξύ)).
- Τα εικοσιδυονοειδή τα οποία προέρχονται από την

ενζυματική διάσπαση των PUFAs με είκοσι δύο άτομα άνθρακα (όπως είναι το DHA) (Εικόνα 34.7).

Τα εικοσανοειδή αποτελούν την πλέον μελετημένη κατηγορία οξυλιπινών, καθώς σε αυτήν υπάγονται οι προσταγλανδίνες, οι προστακυκλίνες, οι θρομβοξάνες και τα λευκοτριένια. Σημαντικό είναι το γεγονός, ότι οι βιολογικές δράσεις των εικοσανοειδών που προέρχονται από τον μεταβολικό δρόμο των Ω-6 λιπαρών και συγκεκριμένα του αραχιδονικού οξέος, χαρακτηρίζονται από διαφορετικές φυσιολογικές αποκρίσεις, εν συγκρίσει με τα εικοσανοειδή που προέρχονται από τον μεταβολικό δρόμο των Ω-3 λιπαρών οξέων και συγκεκριμένα του EPA <sup>(27,34)</sup>. Γενικά το EPA αποτελεί ένα πτωχό υπόστρωμα για την παραγωγή εικοσανοειδών και τα παραγόμενα από το EPA εικοσανοειδή έχουν μικρότερη επίδραση επί της ενίσχυσης της φλεγμονώδους απόκρισης εν συγκρίσει με τα εικοσανοειδή που παράγονται από το αραχιδονικό οξύ <sup>(34)</sup> (δείτε: Ο ρόλος των Ω-3 στην τροποποίηση φλεγμονώδους απόκρισης).

### Προστανοειδή

Ο όρος προστανοειδή περιλαμβάνει τις προσταγλανδίνες, τις προστακυκλίνες και τις θρομβοξάνες. Αποτελούν υποκατηγορία των εικοσανοειδών και παράγονται στον οργανισμό με ενζυματική οξειδωση ενός Ω-6 ή Ω-3 πολυακόρεστου λιπαρού οξέος με 20 άτομα άνθρακα. Η οξειδωση του υποστρώματος του λιπαρού οξέος γίνεται με την ενζυματική επίδραση των κυκλοξυγενασών (COX).

### Λευκοτριένια

Αποτελούν υποκατηγορία των εικοσανοειδών και παράγονται στον οργανισμό με ενζυματική οξειδωση ενός Ω-6 ή Ω-3 πολυακόρεστου λιπαρού οξέος με 20 άτομα άνθρακα. Η οξειδωση του υποστρώματος του λιπαρού οξέος γίνεται με την ενζυματική επίδραση των λιποξυγενασών (LOX).

### Σύνθεση των εξειδικευμένων προκατασταλτικών λιπιδικών μεσολαβητών (Specialized Proresolving Mediators, SPMs)

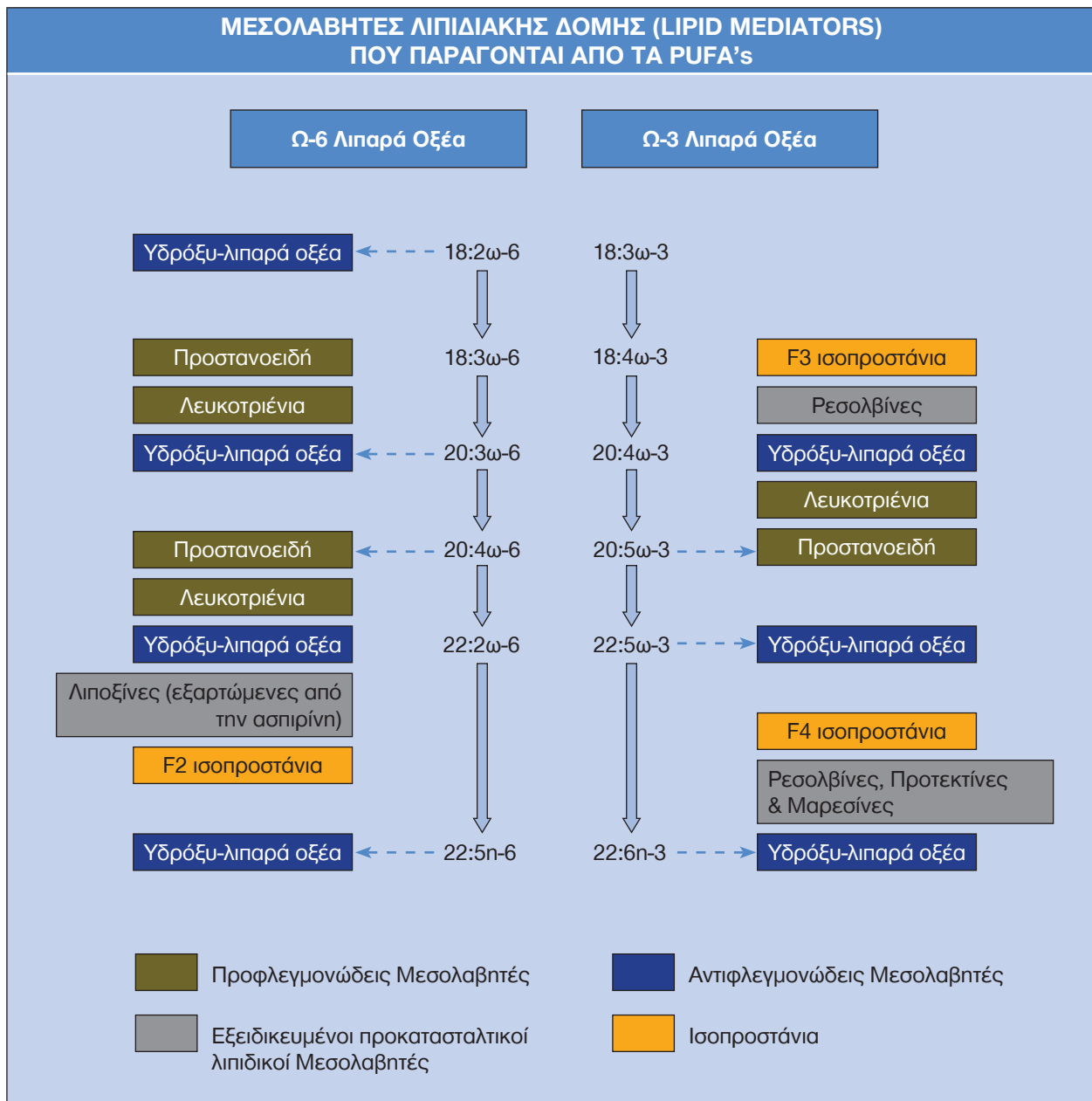
Προσφάτως περιγράφηκε μια νέα κατηγορία βιοδραστικών μεσολαβητών λιπιδιακής δομής που ονομάστηκαν εξειδικευμένοι προκατασταλτικοί λιπιδικοί μεσολαβητές (Specialized Proresolving Mediators, SPMs). Τα μόρια αυτά παράγονται κατά την εξέλιξη της φλεγμονώδους απόκρισης από τα PUFAs, κατόπιν της ενζυματικής επίδρασης των κυκλοξυγενασών (COX), των λιποξυγενασών (LOX) και των μονοοξυγενασών του κυτοχρώματος P450. Οι SPMs συμμετέχουν ως μόρια κυτταρικής σηματοδότησης στην καταστολή της φλεγμονής, αποτελώντας μέρος μιας εννοχρηστωμένης διαδικασίας, παρόμοιας πολυπλοκότητας με την έναρξη και την εξέλιξη της φλεγμονής. Οι

κύριες κατηγορίες των SPMs είναι οι λιποξίνες, οι ρεσολβίνες, οι προτεκτίνες και οι μαρεσίνες και η διαδικασία παραγωγής τους ονομάζεται «μετατροπή τάξης λιπιδικών μεσολαβητών». Αν και οι SPMs παράγονται τόσο από τα Ω-3 όσο και από τα Ω-6 PUFAs<sup>(35)</sup>, η πλειονότητα αυτών είναι μεταβολίτες των Ω-3 PUFAs κάτι που ενδεχομένως εξηγεί τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες τους<sup>(36-38)</sup>.

### Σύνθεση ισοπροστανίων

Τα ισοπροστανία αποτελούν ενώσεις τύπου προσταγλανδίνης που παράγονται μη ενζυμικά μέσω της υπεροξειδωσης οποιουδήποτε PUFA με τρεις ή περισσότε-

ρους διπλούς δεσμούς<sup>(33)</sup>. Επειδή παράγονται κατόπιν έκθεσης σε ελεύθερες ρίζες, η συγκέντρωση των ισοπροστανίων του πλάσματος και των ούρων χρησιμοποιείται συχνά ως δείκτης οξειδωτικού στρες. Εν αντιθέσει με τους υπόλοιπους λιπιδικούς μεσολαβητές, τα ισοπροστανία παραμένουν δεσμευμένα μετά την σύνθεσή τους, στα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης και εν συνεχεία με την δράση της φωσφολιπάσης A<sub>2</sub> απελευθερώνονται σε κυκλοφορία. Εκτός της χρήσης τους ως δείκτες οξειδωτικού στρες, τα ισοπροστανία φαίνεται ότι συμμετέχουν στην φλεγμονώδη απόκριση, ασκώντας τόσο προφλεγμονώδεις όσο και αντιφλεγμονώδεις δράσεις<sup>(33)</sup>.



Εικόνα 34.7: Μεσολαβητές λιπιδιακής δομής (Lipid mediators) που παράγονται από τα PUFAs.

### Ρύθμιση γονιδιακής έκφρασης

Τα PUFAs ρυθμίζουν την γονιδιακή έκφραση με δύο τρόπους, άμεσα και έμμεσα:

- 1. Έμμεση ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης (μέσω τροποποίησης των μονοπατιών μεταγωγής του κυτταρικού σήματος):** Τα PUFAs αποτελούν βασικά δομικά συστατικά των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών επηρεάζοντας τα βιολογικά χαρακτηριστικά τους (ρευσιτότητα, πάχος, και ευκαμψία <sup>(23-25)</sup>) και τις λειτουργίες των πρωτεϊνικών τμημάτων της μεμβράνης (υποδοχείς επιφανείας, δίαυλοι ιόντων, ένζυμα της κυτταρικής μεμβράνης). Ως εκ τούτου μεταβάλλουν τα μονοπάτια μεταγωγής κυτταρικού σήματος, επηρεάζοντας έμμεσα την γονιδιακή έκφραση <sup>(26)</sup>.
- 2. Άμεση ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης (μέσω άμεσης ρυθμιστικής επίδρασης επί μεταγραφικών παραγόντων):** Τα PUFAs μπορούν να δράσουν ως υδρόφοβα ορμονικά μόρια και να συνδεθούν με υποδοχείς μεταγωγής του κυτταρικού σήματος, όπως είναι οι PPARs (Ενεργοποιούμενοι υποδοχείς πολλαπλασιασμού των υπεροξειδωσωμάτων), επηρεάζοντας άμεσα την γονιδιακή έκφραση <sup>(39)</sup>. Επιπροσθέτως δρουν ρυθμιστικά επί των επιπέδων των ενδοκυττάρων μεταγραφικών παραγόντων, όπως είναι ο NFκB και ο SREBP-1, επηρεάζοντας την δράση τους <sup>(24)</sup>.

## Συσχέτιση των Ω-3 και Ω-6 Λιπαρών Οξέων με τη φλεγμονώδη απόκριση

Ένα πολύ μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας που αφορά στα Ω λιπαρά οξέα σχετίζεται με την ιδιότητα τους να τροποποιούν την φλεγμονώδη απόκριση. Η ιδιότητα τους αυτή συνετέλεσε ώστε να μελετηθεί επισταμένως ο πιθανός ρόλος τους στην πρόληψη και αντιμετώπιση των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων.

### Ο ρόλος των Ω-3 στην τροποποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης

Ένας από τους σημαντικότερους ρόλους των Ω-3 PUFAs είναι η ρυθμιστική τους δράση επί της φλεγμονώδους απόκρισης (τροποποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης). Η συγκεκριμένη βιολογική τους δράση επιτυγχάνεται με πολλαπλούς μηχανισμούς, ο σημαντικότερος εκ των οποίων είναι η τροποποίηση του μεταβολισμού των εικοσανοειδών.

### Τροποποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης μέσω της τροποποίησης του μεταβολισμού των εικοσανοειδών

Όπως προαναφέρθηκε τα εικοσανοειδή αποτελούν οξυλιπίνες που προέρχονται από την ενζυματική διάσπαση των PUFAs με είκοσι άτομα άνθρακα (όπως είναι το αραχιδονικό οξύ, το DGLA και το EPA) από τις κυκλοξυγενάσες (COX), τις λιποξυγενάσες (LOX) και τις μονοοξυγενάσες του κυτοχρώματος P450 <sup>(33)</sup>. Τα εικοσανοειδή που προέρχονται από τον μεταβολικό δρόμο του αραχιδονικού οξέος, χαρακτηρίζονται από διαφορετικές φυσιολογικές αποκρίσεις, εν συγκρίσει με τα εικοσανοειδή που προέρχονται από τον μεταβολικό δρόμο του EPA. Συγκεκριμένα τα εικοσανοειδή που προέρχονται από τον μεταβολικό δρόμο του αραχιδονικού οξέος παρουσιάζουν ισχυρές προ-φλεγμονώδεις ιδιότητες <sup>(27,34)</sup>.

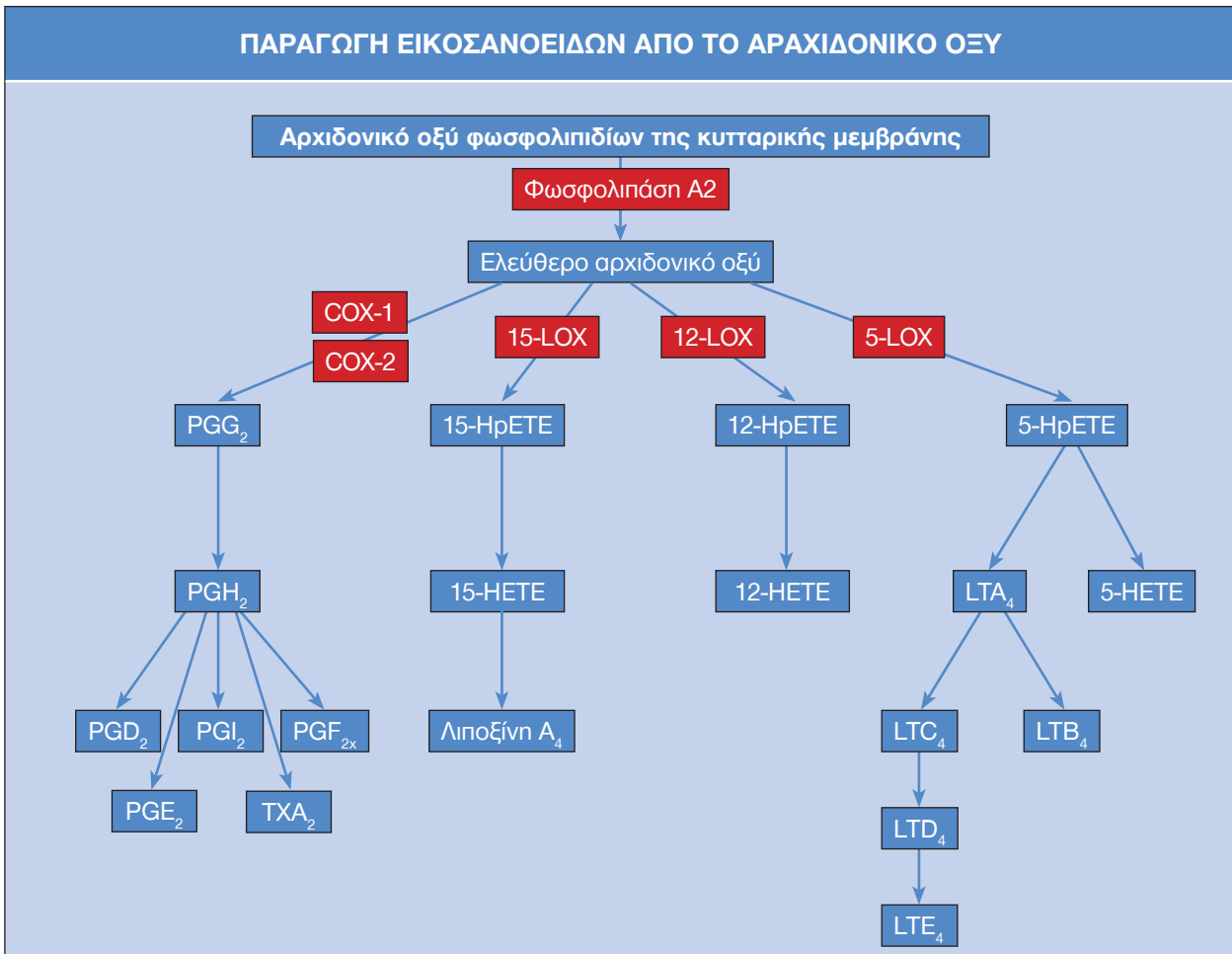
#### Παραγωγή εικοσανοειδών από το αραχιδονικό οξύ (AA)

Αρχικά, με την δράση της φωσφολιπάσης A<sub>2</sub>, το AA των φωσφολιπιδίων απελευθερώνεται από την κυτταρική μεμβράνη. Το ελεύθερο AA αποτελεί το ενζυμικό υπόστρωμα, επί του οποίου επιδρούν οι κυκλοξυγενάσες και οι λιποξυγενάσες με τελικό αποτέλεσμα την βιοσύνθεση εικοσανοειδών που συμμετέχουν επί της φλεγμονώδους απόκρισης (**Εικόνα 34.8**).

Πιο συγκεκριμένα <sup>(40-42)</sup>:

- Ο μεταβολισμός του AA από τις κυκλοξυγενάσες οδηγεί στην δημιουργία προσταγλαδινών και θρομβοξανών της σειράς 2 (PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGF<sub>2a</sub> & TXA<sub>2</sub> αντίστοιχα). Η συγκέντρωση των παραγόμενων προσταγλαδινών διαφέρει αναλόγως των κυττάρων που εμπλέκονται στην παραγωγή τους. Επί παραδείγματι τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα παράγουν μεγάλες ποσότητες προσταγλαδινών PGE<sub>2</sub> και PGF<sub>2a</sub>, τα ουδετερόφιλα παράγουν μέτριες ποσότητες PGE<sub>2</sub> και τα μαστοκύτταρα παράγουν PGD<sub>2</sub>.
- Ο μεταβολισμός του AA από την 5-λιποξυγενάση οδηγεί στην δημιουργία υδροξυπαραγώγων και υδροξυπεροξυπαραγώγων (HETE και HpETE αντίστοιχα) και λευκοτριενίων της σειράς 4 (LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>). Η συγκέντρωση των παραγόμενων λευκοτριενίων διαφέρει αναλόγως των κυττάρων που εμπλέκονται στην παραγωγή τους. Τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα παράγουν LTB<sub>4</sub> ενώ οι LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> παράγονται κυρίως από τα μαστοκύτταρα, τα βασεόφιλα και τα ηωσινόφιλα.

## ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΙΚΟΣΑΝΟΕΙΔΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΑΡΑΧΙΔΟΝΙΚΟ ΟΞΥ



**Εικόνα 34.8: Παραγωγή εικοσανοειδών από το αραχιδονικό οξύ.** COX: κυκλοξυγενάση, LOX: λιποξυγενάση, HETE: υδροξυμεικοσατετραενοϊκό οξύ, HpETE: υδροξυπεροξυμεικοσατετραενοϊκό οξύ, PG: προσταγλανδίνη, LT: λευκοτριένιο, TX: θρομβοξάνη, Calder PC. 2009.

Αν και παραδοσιακά έχει επικρατήσει ότι τα εικοσανοειδή που παράγονται από το αραχιδονικό οξύ να χαρακτηρίζονται ως προφλεγμονώδη αυξάνοντας την βαρύτητα της φλεγμονώδους απόκρισης αυτό δεν είναι απολύτως ακριβές. Πιο συγκεκριμένα αν και η πλειονότητα των δράσεων των παραγόμενων από το αραχιδονικό οξύ, εικοσανοειδών είναι προφλεγμονώδεις, ορισμένες εξ αυτών μπορεί να θεωρηθούν ως αντιφλεγμονώδεις. Ως εκ τούτου το τελικό βιολογικό αποτέλεσμα εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις αυτών των μεσολαβητών, τον χρόνο παραγωγής τους κατά την εξέλιξη της φλεγμονής και την ευαισθησία των κυττάρων στόχων στις επιδράσεις τους<sup>(3,4)</sup>.

Αναλυτικότερα:

- Η προσταγλανδίνη PGE<sub>2</sub> παρουσιάζει ιδιότητες που προάγουν την φλεγμονώδη αντίδραση όπως είναι η αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και η αγγειοδιαστολή. Επιπροσθέτως, επάγει την έκφραση της COX-2 αυξάνοντας την παραγωγή της (positive feedback) και την παραγωγή της IL-6 από

τα μακροφάγα. Ταυτόχρονα όμως παρουσιάζει και αντιφλεγμονώδεις δράσεις καθώς αναστέλλει την 5-λιποξυγενάση και επομένως ελαττώνει την παραγωγή των λευκοτριενίων της σειράς 4 και επάγει την 15-λιποξυγενάση, οδηγώντας έτσι στην παραγωγή λιποξινών (αποτελεί εξειδικευμένο προκαταστατικό λιπιδικό μεσολαβητή)<sup>(40-42)</sup>. Επιπλέον, μειώνει τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων και την δρατικότητα των NK-cells και αναστέλλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IL-1, IFN-γ)<sup>(42)</sup>.

- Η θρομβοξάνη TXA<sub>2</sub> προκαλεί αγγειοσυσπωση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων.
- Το λευκοτριένιο LTB<sub>4</sub> αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα, αποτελεί ισχυρό χημειοτακτικό παράγοντα των λευκών, επάγει την απελευθέρωση των λυσοσωμικών ενζύμων, αυξάνει την δρατικότητα των NK-cells και ενισχύει την παραγωγή δραστηκών ριζών οξυγόνου και των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, αλλά αναστέλλει την διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων<sup>(3,4,41)</sup>.

- Τα λευκοτριένια LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα και προκαλούν σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων<sup>(42)</sup>. Το 5-HETE προάγει ενώ το 15-HETE αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων<sup>(3)</sup>.

#### **Τροποποίηση της παραγωγής εικοσανοειδών από το αραχιδονικό οξύ (AA), επί αυξημένης διατροφικής πρόσληψης Ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων**

Όπως περιγράφηκε στον μεταβολισμό των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, οι Δ<sup>5</sup> και Δ<sup>6</sup> δεσατουράσες και οι ελονγκάσες έχουν μεγαλύτερη συγγένεια για το μεταβολισμό των Ω-3 έναντι των Ω-6 PUFAs υπό την υπόθεση ότι υπάρχουν και τα δύο σε μια φυσιολογική αναλογία στην δίαιτα (Ω-6 : Ω-3 = 1 - 4 : 1)<sup>(9,14)</sup>.

Σε άτομα όμως που ακολουθούν δίαιτα δυτικού τύπου λόγω της αυξημένης πρόσληψης φυτικών ελαίων που είναι πλούσια σε LA, η αναλογία πρόσληψης Ω-6/Ω-3 PUFAs μπορεί να φτάσει μέχρι 15-16:1, στρέφοντας τον μεταβολικό δρόμο προς την παραγωγή AA. Επιπροσθέτως η δίαιτα δυτικού τύπου χαρακτηρίζεται και από αυξημένη διατροφική πρόσληψη AA. Τα παραπάνω προκαλούν την πλήρωση των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης των φλεγμονωδών κυττάρων από AA σε ποσοστό 20% επί του συνόλου των PUFAs<sup>(43)</sup>.

Επί αυξημένης διατροφικής πρόσληψης Ω-3 PUFAs (ALA, EPA, DHA) και επαναφοράς της όψιμης αναλογίας Ω-6/Ω-3 PUFA:

1. Αυξάνεται η αναλογία των Ω-3 PUFAs στα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης των φλεγμονωδών κυττάρων σε βάρος του AA<sup>(44,45)</sup>. Ως εκ τούτου, υπάρχει λιγότερο υπόστρωμα διαθέσιμο για την σύνθεση εικοσανοειδών προερχόμενων από το AA, η πλειονότητα των οποίων χαρακτηρίζεται από προ-φλεγμονώδεις ιδιότητες (PGE<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> και 5-HETE)<sup>(38,40,41)</sup>.
2. Το EPA μεταβολίζεται από τα ίδια ένζυμα που χρησιμοποιούν ως υπόστρωμα το AA (κυκλοξυγενάσες και λιποξυγενάσες), και ως εκ τούτου μειώνει ανταγωνιστικά τον μεταβολισμό του.
3. Το EPA και το DHA αποτελούν υπόστρωμα για την παραγωγή μιας διαφορετικής ομάδας οξυλιπινών, οι οποίες έχουν λιγότερο ισχυρή φλεγμονώδη ή ακόμα και αντιφλεγμονώδη δράση σε σχέση με αυτές που παράγονται από το AO<sup>(4,41,46)</sup>. Για παράδειγμα, το λευκοτριένιο LTB<sub>5</sub> είναι 10 έως 100 φορές λιγότερο ισχυρό από το LTB<sub>4</sub> ως χημειοτακτικός παράγοντας των ουδετερόφιλων, ενώ η προσταγλανδίνη PGF<sub>3</sub> είναι λιγότερο ισχυρός επαγωγέας

από την PGE<sub>2</sub> ως προς την γονιδιακή έκφραση της κυκλοξυγενάσης COX-2 από τους ινοβλάστες και την παραγωγή ιντερλευκίνης IL-6 από τα μακροφάγα (Εικόνα 34.9).

4. Τέλος, το EPA όσο και το DHA αποτελούν πρόδρομα μόρια για την σύνθεση εξειδικευμένων προκατασταλτικών λιπιδικών μεσολαβητών (SPMs), οι οποίοι έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και οδηγούν στην επίλυση της φλεγμονής<sup>(47-50)</sup> (Εικόνα 34.9).

#### **Τροποποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης μέσω μηχανισμών πλέον της τροποποίησης της παραγωγής των εικοσανοειδών**

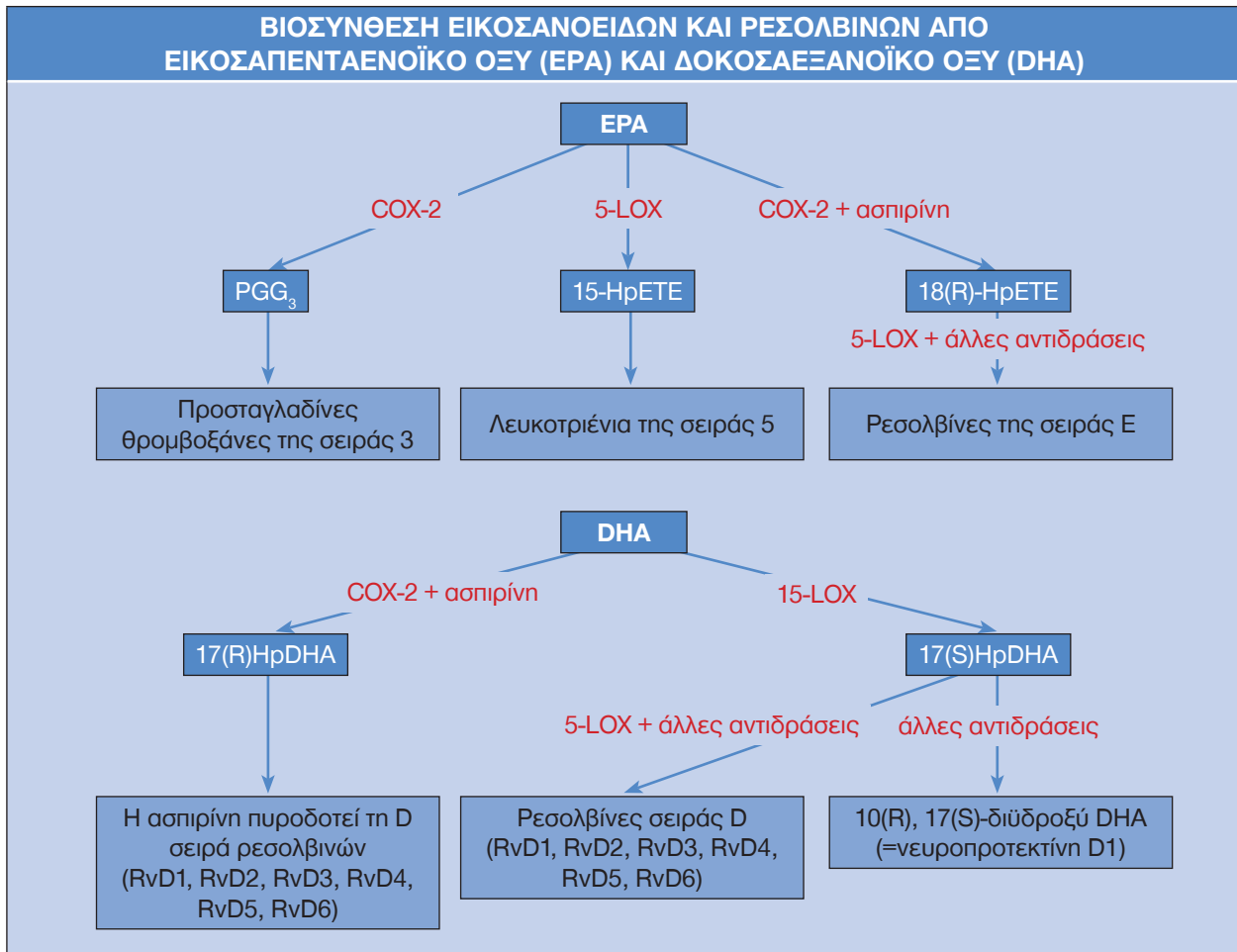
Η ιδιότητα των Ω-3 PUFAs να τροποποιούν την φλεγμονώδη απόκριση βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στον ανταγωνισμό του αραχιδονικού μεταβολισμού. Ωστόσο, τα Ω-3 PUFAs παρουσιάζουν και άλλες αντιφλεγμονώδεις δράσεις, οι οποίες είτε συμβαίνουν σε συνδυασμό με την τροποποιημένη παραγωγή εικοσανοειδών, είτε είναι ανεξάρτητες από αυτές<sup>(41)</sup>.

Οι δράσεις αυτές προκύπτουν απόρροια της ιδιότητας των Ω-3 PUFAs να ασκούν ρυθμιστική δράση επί της γονιδιακής έκφρασης. Η ρυθμιστική δράση συμβαίνει:

- **Έμμεσα:** τα Ω-3 PUFAs επηρεάζουν την σύνθεση των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών, τα βιολογικά χαρακτηριστικά τους (ρευστότητα, πάχος, και ευκαμψία<sup>(23-25)</sup>) και τις λειτουργίες των πρωτεϊνικών τμημάτων της μεμβράνης (υποδοχείς επιφανείας, δίαυλοι ιόντων, ένζυμα της κυτταρικής μεμβράνης), επηρεάζοντας ως εκ τούτου τα μονοπάτια μεταγωγής του κυτταρικού σήματος.
- **Άμεσα:** τα Ω-3 PUFA ασκούν άμεση ρυθμιστική δράση επί των μεταγραφικών παραγόντων, είτε συνδεόμενοι με αυτούς (δρώντας ως υδρόφοβα ορμονικά μόρια)<sup>(39)</sup>, είτε επηρεάζοντας τα ενδοκυττάρια επίπεδά τους<sup>(24)</sup>.

Τελικό αποτέλεσμα της ρυθμιστικής δράσης των Ω-3 PUFA επί της γονιδιακής έκφρασης είναι η ρύθμιση της παραγωγής πρωτεϊνικών μορίων με σημαντικό ρόλο επί της φλεγμονώδους και ανοσιακής απόκρισης, όπως είναι:

- **Τα μόρια προσκόλλησης** (μείωση ICAM-1 και VECAM-1)<sup>(41,51)</sup>.
- **Τα αντιγονοπαρουσιαστικά μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας** (μείωση των αντιγονοπαρουσιαστικών μορίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC II) στα μονοκύτταρα του αίματος)<sup>(51,52)</sup>.



**Εικόνα 34.9: Βιοσύνθεση εικοσανοειδών και ρεσολβινών από εικοσαπενταενοϊκό οξύ (EPA) και δοκοσαεξαενοϊκό οξύ (DHA).** (COX: κυκλοξυγενάση, LOX: λιποξυγενάση, HpDHA: υδροξυυπεροξυεικοσιδευεξαενοϊκό οξύ, HpETE: υδροξυεικοσαπενταενοϊκό οξύ, PG: προσταγλανδίνη, RV: ρεσολβίνες), Πηγή: Calder PC, 2009.

- Οι **κυτταροκίνες** (μείωση TNFα, IL-1β, IL-2, IL-6 και IFN-γ) <sup>(40-42)</sup>.

### γ-Λινολενικό οξύ (GLA) και τροποποίηση φλεγμονώδους απόκρισης

Ενώ η πλειοψηφία των βιβλιογραφικών αναφορών σχετικά με τον ρόλο που διαδραματίζουν τα PUFAs στην τροποποίηση φλεγμονώδους απόκρισης, αφορά στην διατροφική πρόσληψη των Ω-3, η αυξημένη διατροφική πρόσληψη γ-λινολενικού οξέος (GLA), συνοδεύεται επίσης από αξιοσημείωτη αντιφλεγμονώδη δράση, παρά το ότι πρόκειται για Ω-6 PUFA.

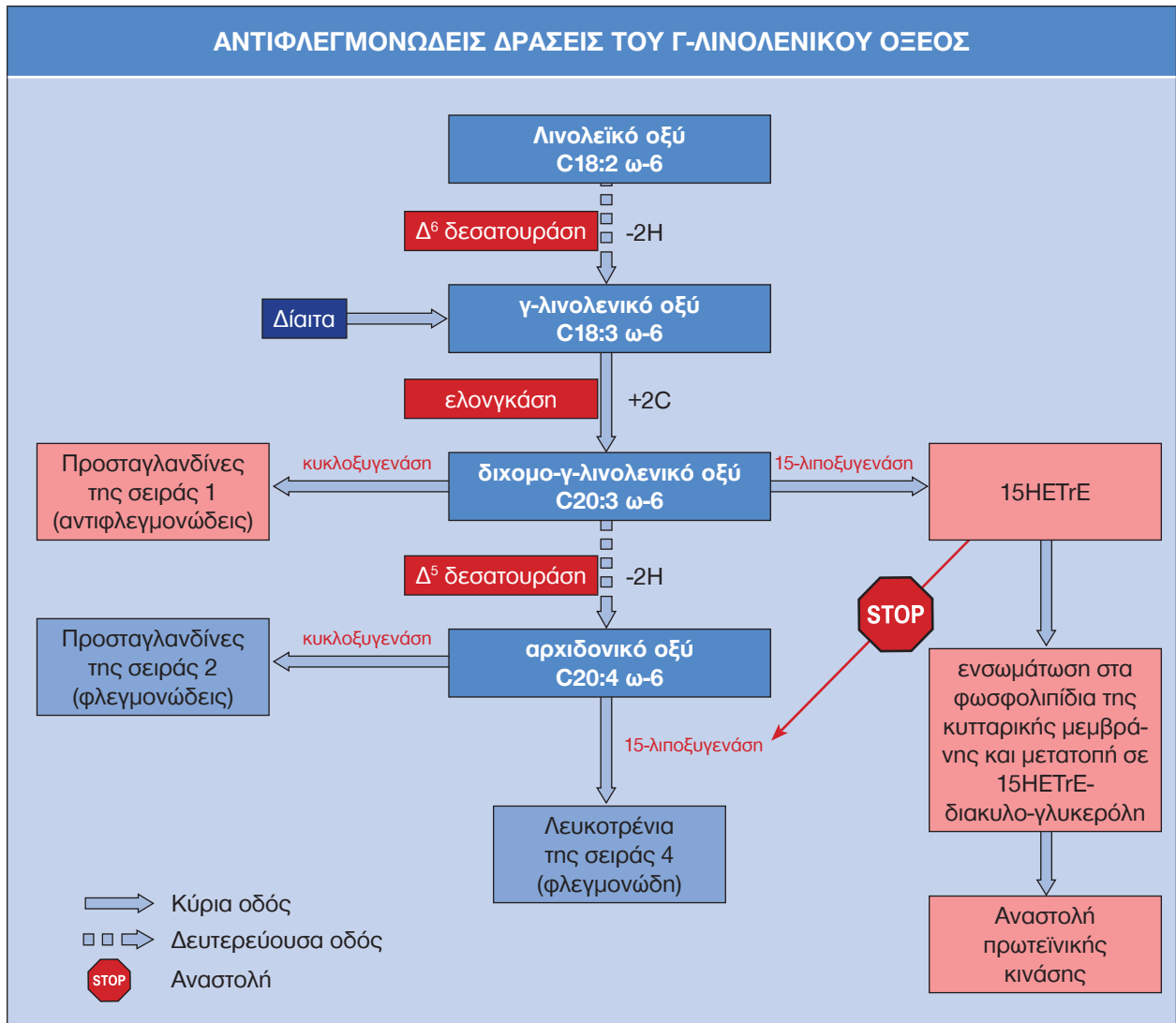
Οι μηχανισμοί με τους οποίους το GLA μειώνει την βαρύτητα της φλεγμονώδους απόκρισης είναι πολλαπλοί και αλληλοσυνδεόμενοι (**Εικόνα 34.10**).

1. Η αυξημένη διατροφική πρόσληψη του GLA αυξάνει την ποσότητα του παραγομένου μέσω επιμήκυνσης δικομου-γ-λινολενικού (DGLA). Εντούτοις

παρά το ότι το DGLA αποτελεί πρόδρομο μόριο του αραχιδονικού οξέος, η αύξηση της παραγωγής DGLA, δεν συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή AA. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην μειωμένη δραστηριότητα της Δ<sup>5</sup> δεσaturάσης η οποία αδυνατεί να μετατρέψει σε AA τις υψηλές ποσότητες DGLA, το οποίο συσσωρεύεται στα φωσfolιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών <sup>(53)</sup>. Η συσσώρευση του DGLA στην κυτταρική μεμβράνη δημιουργεί λιγότερο διαθέσιμο υπόστρωμα για την σύνθεση εικοσανοειδών προερχόμενων από το AA, η πλειονότητα των οποίων χαρακτηρίζεται από προ-φλεγμονώδεις ιδιότητες (PGE<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> και 5-HETE) <sup>(54)</sup>.

2. Το αθροιζόμενο DGLA αποτελεί υπόστρωμα για την παραγωγή εικοσανοειδών. Πιο συγκεκριμένα:

- με την επίδραση των κυκλοξυγενασών COX-1 και COX-2 σχηματίζεται προσταγλανδίνη PGE<sub>1</sub> και



Εικόνα 34.10: Αντιφλεγμονώδεις δράσεις του γ-λινολενικού οξέος. Πηγή: Fanetal,1998.

- με την επίδραση της 15-λιποξυγενάσης σχηματίζεται 15-υδροξυεικοσιπριενικό οξύ (15-ΗΕΤrE).

Τα εικοσανοειδή αυτά διαθέτουν αντιφλεγμονώδεις, αντιθρομβωτικές ιδιότητες, αντιυπερπλαστικές ιδιότητες και ταυτόχρονα προκαλούν χάλαση των λείων μυϊκών ινών και αγγειοδιαστολή<sup>(53-55)</sup>. Η PGE<sub>1</sub> διαθέτει ισχυρότερες αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, καθώς η βιολογική δραστηριότητα της είναι περίπου 20 φορές μεγαλύτερη από αυτήν της PGE<sub>2</sub>. Το σχηματιζόμενο 15-ΗΕΤrE αναστέλλει την σύνθεση των παραγομένων από το AA μεταβολιτών της 5-λιποξυγενάσης, όπως είναι τα λευκοτριένια LTB<sub>4</sub> και LTC<sub>4</sub> που έχουν φλεγμονώδεις ιδιότητες. Επιπροσθέτως το 15-ΗΕΤrE ενσωματώνεται στα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης και τρέπεται σε 15-ΗΕΤrE-διακυλογλυκερόλη. Η 15-ΗΕΤrE-διακυλογλυκερόλη δρα ως ρυθμιστής του κυτταρικού κύκλου μέσω της αναστολής της πρωτεϊνική κινάσης C<sup>(53)</sup>.

## Ω-3 και Ω-6 Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα και διατροφή

### Διατροφικές πηγές

#### Διατροφικές πηγές Ω-3 Πολυακόρεστων Λιπαρών Οξέων

##### α-Λινολενικό οξύ (ALA)

Οι λιναρόσποροι, τα καρύδια και τα έλαια αυτών συγκαταλέγονται στις πλουσιότερες διατροφικές πηγές του ALA. Το λάδι Canola αποτελεί επίσης μια εξαιρετική πηγή ALA. Διατροφικές έρευνες που διεξήχθησαν στις ΗΠΑ δείχνουν ότι η μέση διατροφική πρόσληψη ALA των ενηλίκων κυμαίνεται από 1,8 έως 2,0 gr ημερησίως για τους άνδρες και από 1,4 έως 1,5 gr ημερησίως για τις γυναίκες<sup>(56)</sup>. Οι σημαντικότερες διατροφικές πηγές ALA παρατίθενται στον Πίνακα 34.2.



## ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ Α-ΛΙΝΟΛΕΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ, ALA (18:3Ω-3)

Διατροφική πηγή	Μερίδα	α-Λινολενικό οξύ (gr)
Λινέλαιο	1 κουταλιά της σούπας	7,3
Σπόροι Chia, αποξηραμένοι	1 ουγγιά (≈28,5 gr)	5,1
Καρύδια, Αγγλικά	1 ουγγιά (≈28,5 gr)	2,6
Λιναρόσποροι, αλεσμένοι	1 κουταλιά της σούπας	1,6
Έλαιο καρυδιού	1 κουταλιά της σούπας	1,4
Έλαιο Canola	1 κουταλιά της σούπας	1,3
Σογιέλαιο	1 κουταλιά της σούπας	0,9
Έλαιο μουστάρδας	1 κουταλιά της σούπας	0,8
Καρύδια, μαύρα	1 ουγγιά (≈28,5 gr)	0,6
Τόφου	½ φλιτζάνι	0,2

Πηγή: US Department of Agriculture ARS. USDA National Nutrient Database for Standard Reference <sup>(57)</sup>

Πίνακας 34.2: Διατροφικές πηγές α-Λινολενικού οξέος.

#### Εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) & Δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA)

Τα λιπαρά ψάρια αποτελούν την κύρια διατροφική πηγή EPA και DHA. Λόγω της σημαντικής διατροφικής τους αξίας κυκλοφορούν επίσης τρόφιμα, εμπλουτισμένα με EPA και DHA (π.χ. αβγά). Διατροφικές έρευνες που διεξήχθησαν στις ΗΠΑ δείχνουν ότι η μέση διατροφική πρόσληψη EPA των ενηλίκων κυμαίνεται από 0,03 έως 0,06 gr ημερησίως και η μέση διατροφική πρόσληψη DHA κυμαίνεται από 0,05 έως 0,10 gr ημερησίως <sup>(56)</sup>. Οι σημαντικότερες διατροφικές πηγές EPA και DHA παρατίθενται στον [Πίνακα 34.3](#).

#### Διατροφικές πηγές Ω-6 Πολυακόρεστων Λιπαρών Οξέων

##### Λινολεϊκό οξύ (LA)

Οι κύριες διατροφικές πηγές του λινολεϊκού οξέος περιλαμβάνουν τα φυτικά έλαια, όπως είναι το σογιέλαιο, το λινέλαιο και το καρδαμέλαιο. Διατροφικές έρευνες που διεξήχθησαν στις ΗΠΑ δείχνουν ότι η μέση διατροφική πρόσληψη LA των ενηλίκων κυμαίνεται από 17 έως 20 gr ημερησίως για τους άνδρες και από 12 έως 13 gr ημερησίως για τις γυναίκες <sup>(56)</sup>. Οι σημαντικότερες διατροφικές πηγές LA παρατίθενται στον [Πίνακα 34.4](#).

## ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ EPA (20:5Ω-3) &amp; DHA (22:6Ω-3)

Διατροφική πηγή	Μερίδα	EPA (gr)	DHA (gr)
Ρέγγα Ειρηνικού	3 ουγγιές (≈85 gr)	1,06	0,75
Σολομός τσιντσούκ	3 ουγγιές (≈85 gr)	0,86	0,62
Σαρδέλες Ειρηνικού	3 ουγγιές (≈85 gr)	0,45	0,74
Σολομός Ατλαντικού	3 ουγγιές (≈85 gr)	0,28	0,95
Στρείδια Ειρηνικού	3 ουγγιές (≈85 gr)	0,75	0,43
Σολομός sockeye	3 ουγγιές (≈85 gr)	0,45	0,60
Πέστροφα	3 ουγγιές (≈85 gr)	0,40	0,44
Τόνος, κονσερβοποιημένος, λευκός	3 ουγγιές (≈85 gr)	0,20	0,54
Καβούρι Dungeness	3 ουγγιές (≈85 gr)	0,24	0,10
Τόνος, κονσερβοποιημένος, με χαμηλά λιπαρά	3 ουγγιές (≈85 gr)	0,04	0,19

Πηγή: US Department of Agriculture ARS. USDA National Nutrient Database for Standard Reference <sup>(58)</sup>

Πίνακας 34.3: Διατροφικές πηγές Εικοσιπεντανοϊκού και Δοκοσαεξανοϊκού οξέος.

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΛΙΝΟΛΕΪΚΟΥ ΟΞΕΟΣ, LA (18:2Ω-6)		
Διατροφική πηγή	Μερίδα	Λινολεϊκό οξύ (gr)
Λάδι κνήκου (Καρδαμέλαιο)	1 κουταλιά της σούπας	10,1
Ηλιόσποροι, ψητό λάδι	1 ουγγιά (≈28,5 gr)	9,7
Καρύδια πεύκου	1 ουγγιά (≈28,5 gr)	9,4
Ηλιέλαιο	1 κουταλιά της σούπας	8,9
Καλαμποκέλαιο	1 κουταλιά της σούπας	7,3
Σογιέλαιο	1 κουταλιά της σούπας	6,9
Πεκάν	1 ουγγιά (≈28,5 gr)	6,4
Βραζιλιάνα φιστίκια	1 ουγγιά (≈28,5 gr)	5,8
Σπασμέλαιο	1 κουταλιά της σούπας	5,6

*Πηγή: US Department of Agriculture ARS. USDA National Nutrient Database for Standard Reference <sup>(57)</sup>*

Πίνακας 34.4: Διατροφικές πηγές Λινολεϊκού οξέος.

### Αραχιδονικό οξύ (AA)

Τα ζώα, αλλά όχι τα φυτά, διαθέτουν την ικανότητα μετατροπής του λινολεϊκού οξέος σε αραχιδονικό οξύ. Επομένως, το αραχιδονικό οξύ απουσιάζει από φυτικά έλαια και λίπη και ανευρίσκεται σε μικρές ποσότητες στο κόκκινο κρέας, στα πουλερικά και στα αυγά.

## Συμπληρώματα Διατροφής Ω-3 και Ω-6 Πολυακόρεστων Λιπαρών Οξέων

### Συμπληρώματα Ω-3 Λιπαρών Οξέων

Μεγάλος αριθμός συμπληρωμάτων διατροφής Ω-3 λιπαρών, ζωικής και φυτικής προέλευσης είναι διαθέσιμα στην αγορά:

- Έλαιο λιναρόσπορου (Flax seed oil):** Αποτελεί συμπλήρωμα από έλαιο λιναρόσπορου με υψηλή περιεκτικότητα σε α-Λινολενικό οξύ (ALA). Παρέχει επίσης σε μικρότερες ποσότητες και Λινολεϊκό οξύ, καθιστώντας το ως ιδανικό συμπλήρωμα για την ταυτόχρονη πρόσληψη των δύο απαραίτητων πολυακόρεστων λιπαρών οξέων.
- Ιχθυέλαια (Fish oils):** Αποτελούν την πλειοψηφία των κυκλοφορούντων συμπληρωμάτων Ω-3 λιπαρών οξέων. Τα ιχθυέλαια παρέχουν EPA & DHA σε ποσότητες που διαφέρουν σημαντικά από σκεύασμα σε σκεύασμα. Η πλειονότητα των κυκλοφορούντων σκευασμάτων ιχθυελαίων παρέχει EPA & DHA σε μορφή αιθυλεστέρα, εν αντιθέσει με την τριγλυκεριδική μορφή του EPA & του DHA που ανευρίσκεται στα φυσικά ιχθυέλαια <sup>(21)</sup>. Αν και τείνει να επικρατήσει ότι τα ιχθυέλαια τα οποία παρέχουν EPA & DHA σε μορφή αιθυλεστέρα έχουν μικρό-

τερη βιοδιαθεσιμότητα από τα αντίστοιχα της τριγλυκεριδικής μορφής, εντούτοις μελέτες οι οποίες σύγκριναν την απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα των EPA και DHA σε μορφή αιθυλεστέρα με την αντίστοιχη των φυσικών ιχθυελαίων, δεν κατέδειξαν σημαντικές διαφορές, ειδικά όταν λαμβάνονται μεταγευματικά <sup>(59-61)</sup>.

- Μουρουνέλαιο (Cod liver oil):** Το μουρουνέλαιο αποτελεί έλαιο από το ήπαρ μπακαλιάρου και εκτός των Ω-3 λιπαρών οξέων περιέχει σημαντικές ποσότητες των λιποδιαλυτών βιταμινών A, D και E. Η ποσότητα των Ω-3 λιπαρών οξέων που παρέχει το μουρουνέλαιο είναι μικρότερη της αντίστοιχης των ιχθυελαίων <sup>(62)</sup>.
- Krill oil:** Το έλαιο Krill αποτελεί έλαιο που προέρχεται από ένα είδος ζωοπλαγκτού το οποίο ενδημεί στις περιοχές της Ανταρκτικής και της Αρκτικής. Το συγκεκριμένο είδος ονομάζεται *Euphasia Superba* και προσομοιάζει σε μικρή γαρίδα. Αν και περιέχει σημαντικά μικρότερη ποσότητα Ω-3 λιπαρών οξέων εν συγκρίσει με τα ιχθυέλαια, τα Ω-3 του ελαίου Krill θεωρούνται υψηλότερης απορρόφησης και καλύτερης βιοδιαθεσιμότητας EPA και DHA από τα αντίστοιχα των ιχθυελαίων καθώς ανευρίσκονται σε μορφή ελεύθερων φωσφολιπιδίων. Το γεγονός αυτό καθιστά εφικτή την επίτευξη του ίδιου βιολογικού αποτελέσματος με μικρότερη συγκέντρωση Ω-λιπαρών οξέων <sup>(63)</sup>. Επιπροσθέτως το έλαιο Krill περιέχει μικρές ποσότητες βιταμινών A και E καθώς και ασταξανθίνη, ενός καροτενοειδούς με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση.
- DHA από άλγη ή μύκητες (Vegan DHA):** Μια εναλλακτική επιλογή για χορτοφάγους, αποκλειστικά χορτοφάγους (Vegans) και άτομα με ιστορικό αντι-

δράσεων υπερευαίσθησίας στα ιχθυέλαια είναι τα σκευάσματα DHA που παράγονται από άλγη ή μύκητες (Vegan DHA). Τα σκευάσματα αυτά εκτός του DHA εφοδιάζουν τον οργανισμό και με EPA, καθώς ένα μέρος του DHA μετατρέπεται σε EPA κατόπιν εξωγενούς συμπληρωματικής χορήγησης<sup>(64)</sup>. Σε μια μικρή μελέτη, η βιοδιαθεσιμότητα του DHA που προέρχεται από έλαιο άλγης είναι παρόμοια αυτής του σολωμού<sup>(83)</sup>.

Εκτός των συμπληρωμάτων διατροφής, διατίθεται στην αγορά μια μεγάλη ποικιλία φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων ιχθυελαίων. Το πλεονέκτημα τους έναντι των αντίστοιχων συμπληρωμάτων είναι η παροχή συγκεκριμένης και αυστηρώς καθοριζόμενης ποσότητας EPA & DHA, κάτι που διασφαλίζεται από τα ρυθμιστικά και κατασκευαστικά πρότυπα που εφαρμόζονται στην φαρμακοποιία, με σκοπό να εξασφαλίσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των συνταγογραφούμενων σκευασμάτων<sup>(65,66)</sup>. Σε αντίθεση με τα συνταγογραφούμενα σκευάσματα, η έλλειψη εφαρμογής ρυθμιστικών προτύπων από αρκετές εταιρείες της βιομηχανίας των συμπληρωμάτων διατροφής μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικές συγκεντρώσεις EPA και DHA, από τις αναγραφόμενες στις επικέτες και σε παραπλάνηση του καταναλωτή<sup>(67)</sup>.

### Συμπληρώματα Ω-6 Λιπαρών Οξέων

Ουσιαστικά τα συμπληρώματα Ω-6 λιπαρών οξέων, αφορούν σε φυτικά εκχυλίσματα που είναι πλούσια σε γ-λινολενικό οξύ (GLA). Τα σημαντικότερα εξ αυτών είναι το έλαιο σπόρου μπόραγκο (Borage (Starflower) seed oil), το έλαιο σπόρων νυχτολούλουδου (ή οινοθήρας) (Evening primrose oil-EPO) και το έλαιο μαύρης σταφίδας (Black currant seed oil)<sup>(62)</sup>. Το έλαιο σπόρων του μποράγκου περιέχει το μεγαλύτερο ποσοστό GLA, εν συγκρίσει με το έλαιο των λοιπών φυτικών πηγών (22%-24% έναντι 7%-15% του EPO και 12%-17% της μαύρης σταφίδας).

## Διατροφικές συστάσεις

### Διατροφικές συστάσεις από την EFSA

#### Διατροφικές συστάσεις Ω-3 Πολυακόρεστων Λιπαρών Οξέων

**α-λινολενικό οξύ (ALA):** Σύμφωνα με την EFSA το ALA θεωρείται ως απαραίτητο λιπαρό οξύ, λόγω της αδυναμίας του οργανισμού να συνθέσει. Εντούτοις δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον καθορισμό μέσης εκτιμώμενης απαίτησης ή πληθυσμιακής πρόσληψης αναφοράς (Population Reference Intake/P.R. I.). Ως εκ τούτου και με βάση την χαμηλότερη εκτιμώμενη μέση πρόσληψη των διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων των Ευρωπαϊκών χωρών καθορίστηκε επίπεδο επαρκούς

πρόσληψης (Adequate Intake - AI) για το α-λινολενικό οξύ. Ο καθορισμός του AI έγινε με αναλογική συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης του α-λινολενικού οξέος σε σχέση με τις συνολικές ενεργειακές απαιτήσεις του οργανισμού και ορίστηκε στο 0,5% των συνολικών ημερήσιων ενεργειακών απαιτήσεων (%E).

#### Εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) & Δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA):

Ο καθορισμός των διατροφικών συστάσεων για το EPA και το DHA έγινε στην βάση μελετών όπου συσχετίζουν την αυξημένη διατροφική πρόσληψη (από την κατανάλωση λιπαρών ψαριών και συμπληρωμάτων διατροφής) με μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Λόγω έλλειψης δεδομένων για τον καθορισμό μέσης εκτιμώμενης απαίτησης η EFSA πρότεινε τον καθορισμό επαρκούς πρόσληψης (Adequate Intake - AI) για το EPA και το DHA.

Το επίπεδο επαρκούς πρόσληψης EPA και το DHA αθροιστικά, για τον ενήλικα είναι 250 mg ημερησίως. Η σύσταση αυτή ισχύει για την κύηση και την γαλουχία με την επιπρόσθετη ημερήσια πρόσληψη 100-200 mg DHA. Για την ηλικιακή περίοδο από 2 έως 18 ετών, η EFSA δεν προέβη στον καθορισμό επιπέδων επαρκούς πρόσληψης, ωστόσο συνιστά την κατανάλωση 1-2 φορές εβδομαδιαίως λιπαρού ψαριού, για την κατά προσέγγιση ημερήσια διατροφική πρόσληψη 250 mg EPA και DHA.

Σε βρέφη, η διατροφική πρόσληψη 50-100 mg DHA ημερησίως είναι αποτελεσματική για την διατήρηση φυσιολογικής οπτικής λειτουργίας. Με βάση αυτή την παρατήρηση η EFSA προέβη στον καθορισμό ως επιπέδου επαρκούς πρόσληψης DHA για βρέφη και μικρά παιδιά ηλικίας 6-24 μηνών, τα 100 mg ημερησίως.

#### Διατροφικές συστάσεις Ω-6 Πολυακόρεστων Λιπαρών Οξέων

**Λινολεϊκό οξύ (LA):** Σύμφωνα με την EFSA το LA θεωρείται ως απαραίτητο λιπαρό οξύ, λόγω της αδυναμίας του οργανισμού να συνθέσει. Εντούτοις, όπως συμβαίνει και με το ALA δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον καθορισμό μέσης εκτιμώμενης απαίτησης ή πληθυσμιακής πρόσληψης αναφοράς (Population Reference Intake/P.R. I.). Ως εκ τούτου και με βάση την χαμηλότερη εκτιμώμενη μέση πρόσληψη των διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων των Ευρωπαϊκών χωρών καθορίστηκε επίπεδο επαρκούς πρόσληψης (Adequate Intake - AI) για το λινολεϊκό οξύ. Ο καθορισμός του AI έγινε με αναλογική συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης του λινολεϊκού οξέος σε σχέση με τις συνολικές ενεργειακές απαιτήσεις του οργανισμού και ορίστηκε στο 4% των συνολικών ημερήσιων ενεργειακών απαιτήσεων (%E).

**Αραχιδονικό οξύ:** Λόγω του ότι το αραχιδονικό οξύ συντίθεται ενδογενώς στον οργανισμό από το Λινολεϊκό

οξύ, δεν θεωρείται ως απαραίτητο λιπαρό οξύ και ως εκ τούτου δεν καθορίστηκαν διατροφικές συστάσεις από την EFSA.

#### Διατροφικές συστάσεις από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB)

Στις ΗΠΑ η Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής (FNB) προέβη στον καθορισμό επίπεδων επαρκούς πρόσληψης (Adequate Intake - AI) τόσο για τα Ω-3, όσο και για τα Ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Πίνακας 34.5 και 34.6).<sup>(69)</sup>

Αξίζει να σημειωθεί ότι, παρά το επιβεβαιωμένο όφελος της κατανάλωσης 2 μερίδων λιπαρών ψαριών εβδομα-

διαίως, γεγονός που υποδεικνύει όφελος από διατροφική πρόσληψη συγκεκριμένης ποσότητας EPA & DHA, και παρά την εισήγηση αρκετών ερευνητών<sup>(34)</sup>, το FNB δεν έχει προβεί σε καθορισμό συγκεκριμένων διατροφικών συστάσεων για το EPA και το DHA, σε όλες τις ηλικιακές ομάδες συμπεριλαμβανομένης της κύησης.

#### Διατροφικές συστάσεις που διατυπώνονται στις Αμερικάνικες Κατευθυντήριες Διατροφικές οδηγίες, 2015-2020 (Dietary Guidelines for Americans, 2015-2020)

Οι Αμερικάνικες Κατευθυντήριες Διατροφικές οδηγίες περιλαμβάνουν συστάσεις εκπλήρωσης διατροφικών στόχων για το α-Λινολενικό οξύ και το Λινολεϊκό οξύ

ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ Ω-3 ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ			
Ηλικία	Πηγή	Άνδρες (gr)	Γυναίκες (gr)
0-6 μηνών	ALA, EPA, DHA	0,5	0,5
7-12 μηνών	ALA, EPA, DHA	0,5	0,5
1-3 ετών	ALA	0,7	0,7
4-8 ετών	ALA	0,9	0,9
9-13 ετών	ALA	1,2	1,0
14-18 ετών	ALA	1,6	1,1
>19 ετών	ALA	1,6	1,1
Κύηση	ALA	-	1,4
Γαλουχία	ALA	-	1,3

\*Όλα τα Ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα του μητρικού γάλακτος μπορούν να συμβάλουν στην επίτευξη της AI για τα βρέφη  
**ALA:** α-λινολενικό οξύ, **EPA:** Εικοσιπεντανοϊκό οξύ, **DHA:** Δοκοσαεξανοϊκό οξύ

Πίνακας 34.5: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Ω-3 Πολυακόρεστων Λιπαρών Οξέων.

ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ Ω-6 ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ			
Ηλικία	Πηγή	Άνδρες (gr)	Γυναίκες (gr)
0-6 μηνών	Ωμέγα-6 Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα*	4,4	4,4
7-12 μηνών	Ωμέγα-6 Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα*	4,6	4,6
1-3 ετών	Λινολεϊκό οξύ (LA)	7	7
4-8 ετών	Λινολεϊκό οξύ (LA)	10	10
9-13 ετών	Λινολεϊκό οξύ (LA)	12	10
14-18 ετών	Λινολεϊκό οξύ (LA)	16	11
19-50 ετών	Λινολεϊκό οξύ (LA)	17	12
>51 ετών	Λινολεϊκό οξύ (LA)	14	11
Κύηση	Λινολεϊκό οξύ (LA)	-	13
Γαλουχία	Λινολεϊκό οξύ (LA)	-	13

\*Όλα τα Ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα του μητρικού γάλακτος μπορούν να συμβάλουν στην επίτευξη της AI για τα βρέφη  
**ALA:** α-λινολενικό οξύ, **EPA:** Εικοσιπεντανοϊκό οξύ, **DHA:** Δοκοσαεξανοϊκό οξύ

Πίνακας 34.6: Επαρκής ημερήσια πρόσληψη Ω-6 Πολυακόρεστων Λιπαρών Οξέων.

στηριζόμενες στα αντίστοιχα επίπεδα επαρκούς πρόσληψης, όπως αυτά καθορίστηκαν από το FNB <sup>(70)</sup>. Οι συστάσεις αυτές έχουν εξατομικευθεί αναλόγως του διατροφικού προτύπου που ακολουθείται (**Πίνακας 34.7**).

#### Διατροφικές συστάσεις Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας

Η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association) συνιστά, στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης της στεφανιαίας νόσου, την κατανάλωση ποικιλίας ψαριών (κατά προτίμηση λιπαρών), 1-2 φορές εβδομαδιαίως <sup>(71)</sup>. Δύο μερίδες λιπαρών ψαριών εβδομαδιαίως παρέχουν κατά προσέγγιση 500 mg EPA και DHA. Οι έγκυες γυναίκες και τα παιδιά θα πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση ψαριών που έχουν συνήθως υψηλότερα επίπεδα μεθυλυδράργυρου.

Άτομα με ιστορικό στεφανιαίας νόσου και άτομα με καρδιακή συνιστάται να καταναλώνουν περίπου 1 gr ημερησίως EPA + DHA κατά προτίμηση από λιπαρά ψάρια ή να λαμβάνουν συμπληρώματα EPA + DHA υπό ιατρική παρακολούθηση <sup>(72,58)</sup>.

Ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία συνιστάται στα πλαίσια αγωγής μείωσης των τριγλυκεριδίων να λαμβάνουν 2 έως 4 gr ημερησίως EPA + DHA υπό ιατρική παρακολούθηση (δείτε: Ω3 και Υπερτριγλυκεριδαιμία).

#### Διατροφικές συστάσεις από λοιπούς Οργανισμούς

##### Διατροφικές συστάσεις Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συστήνει ως αποδεκτό εύρος διανομής μακροθρεπτικών συστατικών (AMDR – acceptable macronutrient distribution range):

- **Για τα Ω-3 PUFAs:** το 0,5%-2% επί των συνολικών ημερησίων ενεργειακών απαιτήσεων.
- **Για τα Ω-6 PUFAs:** το 2,5%-9% επί των συνολικών ημερησίων ενεργειακών απαιτήσεων.

Το AMDR για το EPA και DHA κυμαίνεται από 0,25 έως 2 gr ημερησίως (το ανώτατο επίπεδο ισχύει για τη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου).

##### Διατροφικές συστάσεις Διεθνούς Εταιρείας για τη Μελέτη των Λιπαρών Οξέων και Λιπιδίων (ISSFAL)

Η Διεθνής Εταιρεία για τη Μελέτη των Λιπαρών οξέων και Λιπιδίων (ISSFAL) ιδρύθηκε το 1991 και αποτελεί μια διεθνή Επιστημονική Εταιρεία η οποία ασχολείται επιστημονικά με τον ρόλο που διαδραματίζουν στην υγεία τα κορεσμένα και ακόρεστα λιπαρά οξέα, συμπεριλαμβανομένων των Ω-3, των Ω-6, και των συζευγμένων λινολεϊκών οξέων (CLA). Σύμφωνα με την ISSFAL συνιστάται η πρόσληψη του ALA και του LA να αντιστοιχεί στο 0,7% και στο 2% επί των συνολικών ημερησίων

#### ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ (2015-2020) ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΤΩΝ Ω-3 ΚΑΙ Ω-6 ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ\*

Τροφή	Διατροφικό πρότυπο		
	US-style	Μεσογειακό	Χορτοφαγικό
Θαλασσινά (oz-eq / εβδομάδα)**	8	15	-
Ξηροί καρποί, σπόροι, προϊόντα σόγιας (oz-eq / εβδομάδα)**	5	5	7
Έλαια (gr / εβδομάδα)	27	27	27

\* Με βάση διαιτολόγιο 2.000 θερμίδων ημερησίως.  
 \*\* Oz-eq = ισοδύναμο ουγγιάς (περίπου 28 γραμμάρια).  
 Η εκτίμηση των ημερησίων ενεργειακών αναγκών σε θερμίδες αναλόγως της ηλικίας, του φύλου και της σωματικής δραστηριότητας βρίσκονται στο Παράρτημα 2 της έκθεσης των Αμερικάνικων Κατευθυντήριων Διατροφικών οδηγιών (2015-2020).

**Πίνακας 34.7: Αμερικάνικες κατευθυντήριες διατροφικές οδηγίες (2015-2020) σχετικά με την διατροφική πρόσληψη των Ω-3 και Ω-6 Πολυακόρεστων Λιπαρών Οξέων.**

ΔΕΙΚΤΗΣ ΩΜΕΓΑ 3 ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	
Δείκτης Ωμέγα 3	Κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου
<4%	Υψηλός κίνδυνος
4-8%	Ενδιάμεσος κίνδυνος
>8%	Χαμηλός κίνδυνος

Πίνακας 34.8: Δείκτης Ωμέγα 3 και Κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου.

ενεργειακών απαιτήσεων αντίστοιχα. Επιπροσθέτως για την υγεία του καρδιαγγειακού συστήματος συνιστά την ημερήσια πρόσληψη τουλάχιστον 500 mg EPA και DHA<sup>(73)</sup>.

## Διατροφική ανεπάρκεια

### Διατροφική ανεπάρκεια απαραίτητων Λιπαρών Οξέων

Η διατροφική ανεπάρκεια των απαραίτητων λιπαρών οξέων είναι εξαιρετικά σπάνια, καθώς επί μειωμένης διατροφικής πρόσληψης οι ανάγκες του οργανισμού καλύπτονται από τα απαραίτητα λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται από τον λιπώδη ιστό. Συνηθέστερα εμφανίζεται σε ασθενείς υπό ολική παρεντερική σίτιση με διάλυμα παρεντερικής σίτισης το οποίο είναι ελεύθερο λιπαρών και περιέχει υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης και αμινοξέων. Η χορήγηση του συγκεκριμένου διαλύματος λόγω της υψηλής συγκέντρωσης του σε γλυκόζη, προκαλεί την έκκριση υψηλής ποσότητας ινσουλίνης στην κυκλοφορία, η οποία αναστέλλει την απελευθέρωση των απαραίτητων λιπαρών οξέων που είναι αποθηκευμένα στον λιπώδη ιστό. Η διατροφική ανεπάρκεια των απαραίτητων λιπαρών οξέων εμφανίζεται την 7η έως την 10η ημέρα χορήγησης του διαλύματος παρεντερικής διατροφής<sup>(74)</sup> και κλινικά εκδηλώνεται με ξηροδερμία, διαταραχή της ανάπτυξης, αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις και διαταραχή της επούλωσης<sup>(76)</sup>. Εργαστηριακά επιβεβαιώνεται με την αύξηση της αναλογίας εικοσατριενοϊκού/αραχιδονικού οξέος του πλάσματος, άνω του 0,2<sup>(75,76)</sup>. Το γεγονός αυτό ερμηνεύεται βάσει της βιοχημείας της βιοσύνθεσης των Ω λιπαρών οξέων. Πιο συγκεκριμένα, τα Ω-3, Ω-6 και Ω-9 λιπαρά οξέα ανταγωνίζονται για τις ίδιες δεσaturάσεις. Η ενζυμική συγγένεια των δεσaturασών στον μεταβολισμό των ω-λιπαρών ακολουθεί την κάτωθι σειρά: Ω-3>Ω-6>Ω-9.

Ως εκ τούτου η σύνθεση του Ω-9 εικοσατριενοϊκού οξέος (20:3ω-9) αυξάνεται επί χαμηλής διατροφικής πρόσληψης των Ω-3 και Ω-6 λιπαρών οξέων, καθιστώντας την συγκέντρωση του εικοσατριενοϊκού οξέος και την αναλογία εικοσατριενοϊκού/αραχιδονικού οξέος, ως

εργαστηριακό δείκτη διατροφικής ανεπάρκειας των απαραίτητων λιπαρών οξέων<sup>(77)</sup>.

### Διατροφική ανεπάρκεια Ω-3 Λιπαρών Οξέων

Στην βιβλιογραφία έχει περιγραφεί μια μοναδική περίπτωση ανεπάρκειας Ω-3 λιπαρών οξέων σε ένα νεαρό κορίτσι το οποίο ελάμβανε διάλυμα παρεντερικής σίτισης με χαμηλή περιεκτικότητα σε ALA. Η ανεπάρκεια εκδηλώθηκε κλινικά με διαταραχές της όρασης και αισθητική νευροπάθεια και υπεστράφη τάχιστα με την προσθήκη ALA στο διάλυμα<sup>(78)</sup>. Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε επίμυες η διατροφική ανεπάρκεια των Ω-3 λιπαρών εκδηλώθηκε κλινικά με σημαντική διαταραχή της μνήμης και των γνωστικών λειτουργιών<sup>(79,80)</sup>, δίνοντας το έναυσμα για την αξιολόγηση του ρόλου των Ω-3 στην γνωστική ανάπτυξη στους ανθρώπους.

### Omega 3 Index (Δείκτης Ωμέγα 3)

Ο δείκτης ωμέγα-3 ορίζεται ως το ποσοστό της συγκέντρωσης του EPA και του DHA στις κυτταρικές μεμβράνες των ερυθρών αιμοσφαιρίων επί του συνόλου των λιπαρών οξέων των μεμβρανών<sup>(82)</sup>. Ο δείκτης ωμέγα-3 αυξάνεται με δοσοεξαρτώμενο τρόπο κατόπιν της συμπληρωματικής πρόσληψης συμπληρωμάτων ιχθυελαίων<sup>(87)</sup> και ως εκ τούτου αποτελεί βιοδείκτη της διατροφικής πρόσληψης EPA και του DHA.

Η περιεκτικότητα του EPA και του DHA στις μεμβράνες των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι ανάλογη αυτής των καρδιακών μυϊκών κυττάρων<sup>(83,84)</sup> και σε αρκετές μελέτες παρατήρησης ο χαμηλότερος δείκτης ωμέγα-3 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο<sup>(85)</sup>. Ως εκ τούτου ο δείκτης ωμέγα-3 προτείνεται ως πιθανός βιοδείκτης καθορισμού του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου<sup>(86)</sup> (Πίνακας 34.8). Η χρήση του δείκτη ωμέγα-3 χαρακτηρίζεται από ορισμένους περιορισμούς, καθώς ο φυσιολογικός μεταβολισμός των Ω-3 λιπαρών οξέων και ως εκ τούτου η περιεκτικότητα του EPA και του DHA στις μεμβράνες των ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να επηρεαστεί σε συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις<sup>(88)</sup>.

## Ω-3 Λιπαρά Οξέα στην κλινική πράξη

### A) Ω-3 Λιπαρά Οξέα και πρωτογενής πρόληψη

**Ρόλος των Ω-3 Λιπαρών Οξέων στην έκβαση της κύησης και στην αναπτυξιακή εξέλιξη πρώιμης παιδικής ηλικίας**

Η αξιολόγηση του ρόλου των Ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην έκβαση της κύησης και στην αναπτυξιακή εξέλιξη της πρώιμης παιδικής ηλικίας έγινε με την διεξαγωγή μελετών που αφορούσαν στην χορήγηση Ω-3 λιπαρών οξέων κατά την διάρκεια της κύησης, της γαλουχίας και της νεογνικής περιόδου.

*Συμπληρωματική χορήγηση Ω-3 Λιπαρών Οξέων κατά την διάρκεια της κύησης*

**α) Επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης Ω-3 Λιπαρών Οξέων στην έκβαση της κύησης και σε παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με αυτή**

Η συμπληρωματική πρόσληψη Ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων κατά την διάρκεια της κύησης αυξάνει μετρίως την διάρκεια της κύησης, ειδικά σε γυναίκες με χαμηλή διατροφική πρόσληψη Ω-3<sup>(89-93)</sup>, μειώνει την επίπτωση του πρόωρου<sup>(94)</sup> και του πολύ πρόωρου τοκετού (πριν την 34η εβδομάδα της κύησης)<sup>(94,95)</sup> και αυξάνει την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό<sup>(95)</sup> και το βάρος γέννησης<sup>(94)</sup>. Η μείωση του κινδύνου προωρότητας και της επίπτωσης λιποβαρών νεογνών σχετίζεται κυρίως με την πρόσληψη DHA και είναι δόσοεξαρτώμενη<sup>(96)</sup>.

Επί του παρόντος υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα τα οποία να υποστηρίζουν την συμπληρωματική χορήγηση Ω-3 στην ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR)<sup>(97)</sup> ή των επανειλημμένων πρόωρων τοκετών<sup>(98)</sup>. Η συμπληρωματική πρόσληψη Ω-3 κατά την διάρκεια της κύησης δεν μειώνει την επίπτωση διαβήτη της κύησης και προεκλαμψίας<sup>(89-92)</sup>, ούτε την περιγεννητική θνησιμότητα<sup>(94)</sup>.

**β) Επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης Ω-3 Λιπαρών Οξέων κατά την διάρκεια της κύησης στην γνωστική ανάπτυξη και την ανάπτυξη της οπτικής λειτουργίας στην πρώιμη παιδική ηλικία**

Η επίπτωση της συμπληρωματικής χορήγησης Ω-3 Λιπαρών οξέων κατά την διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, στην γνωστική ανάπτυξη και την ανάπτυξη της οπτικής λειτουργίας στην πρώιμη παιδική ηλικία, αποτέλεσε το αντικείμενο μελέτης σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση του 2013, 11 τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με 5.272 συμμετέχοντες<sup>(99)</sup>. Η επίπτωση της συμπληρωματι-

κής χορήγησης Ω-3 Λιπαρών οξέων στην ανάπτυξη της οπτικής λειτουργίας στην πρώιμη παιδική ηλικία (8 από τις 11 μελέτες) δεν μπόρεσε να αξιολογηθεί λόγω της μεταβλητότητας στις μεθόδους αξιολόγησης. Η γνωστική ανάπτυξη αξιολογήθηκε με την μέτρηση του δείκτη DSS (Developmental Standard Score), του IQ και άλλων δεικτών νευροανάπτυξης όπως η ομιλία, η συμπεριφορά και η κινητική λειτουργία.

Εν αντιθέσει με τα βρέφη (<12 μηνών), τα νήπια (12-24 μήνες) και τα παιδιά σχολικής ηλικίας (5-12 ετών), στα παιδιά προσχολικής ηλικίας περιγράφηκε σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία στο DSS εν συγκρίσει με την ομάδα ελέγχου. Οι συγγραφείς σημείωσαν πάντως ότι αρκετές από τις μελέτες της μετα-ανάλυσης είχαν σημαντικές μεθοδολογικές αδυναμίες περιορίζοντας εκ τούτου την αξιοπιστία των τελικών αποτελεσμάτων.

**γ) Επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης Ω-3 Λιπαρών Οξέων κατά την διάρκεια της κύησης στον κίνδυνο εμφάνισης άσθματος και αλλεργιών στην παιδική ηλικία**

Σε μια μετα-ανάλυση του 2018, (2.047 παιδιά, με χρονικό εύρος παρακολούθησης έξι μήνες έως 16 χρόνια), η συμπληρωματική πρόσληψη Ω-3 λιπαρών (κυρίως EPA και DHA) κατά την διάρκεια της κύησης (από την 20η εβδομάδα έως τον τοκετό) συνοδεύτηκε από μείωση του κινδύνου εμφάνισης συριγμού ή/και άσθματος κατά 19%<sup>(100)</sup>. Το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση του 2019, στην οποία η προγεννητική πρόσληψη Ω-3 λιπαρών εκτός της απουσίας επίδρασης επί του κινδύνου εμφάνισης άσθματος δεν είχε καμία επίδραση και επί του κινδύνου εμφάνισης οιασδήποτε αλλεργικής αντίδρασης, ατοπικής δερματίτιδας και τροφικής αλλεργίας<sup>(100)</sup>. Υπήρχαν, ωστόσο, ορισμένα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η προγεννητική πρόσληψη EPA & DHA θα μπορούσε να μειώσει την επίπτωση ευαισθητοποίησης σε συγκεκριμένα διατροφικά αλλεργιογόνα, όπως τα αυγά (-46%) και τα φιστίκια (-38%)<sup>(101)</sup>.

*Συμπληρωματική χορήγηση Ω-3 Λιπαρών Οξέων κατά την διάρκεια της γαλουχίας*

Η επίδραση της συμπληρωματικής πρόσληψης Ω-3 λιπαρών οξέων από την μητέρα κατά την διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας ή της γαλουχίας μόνο, αποτέλεσε το αντικείμενο μελέτης μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης του 2015<sup>(102)</sup>. Σύμφωνα με την μετα-ανάλυση αυτή δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ομάδα πρόσληψης των Ω-3 εν συγκρίσει με την ομάδα ελέγχου σε ότι αφορά στην γλωσσική ανάπτυξη, την νοημοσύνη ή την ικανότητα επίλυσης προβλημάτων, και στην ανάπτυξη ψυχοκινητικών και ανθρωπομετρικών παραμέτρων (βάρος, ύψος, περιφέρεια κεφαλής, ΔΜΣ, και κατανομή μάζας λίπους).

### **Συμπληρωματική χορήγηση Ω-3 Λιπαρών Οξέων κατά την διάρκεια της νεογνικής περιόδου**

Το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και οι πρώτοι έξι μήνες της ζωής είναι κρίσιμες περιόδους για τη συσσώρευση του DHA στις κυτταρικές μεμβράνες των κυττάρων του εγκεφάλου και του αμφιβληστροειδούς <sup>(103)</sup>.

Το μητρικό γάλα περιέχει ένα μείγμα κορεσμένων λιπαρών οξέων (περίπου 46% επί του συνόλου των λιπαρών οξέων), μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (περίπου 41% επί του συνόλου των λιπαρών οξέων), Ω-6 PUFAs (περίπου 12% επί του συνόλου των λιπαρών οξέων) και Ω-3 PUFAs (περίπου 1,3% επί του συνόλου των λιπαρών οξέων) <sup>(104)</sup>. Παρά το γεγονός ότι το μητρικό γάλα περιέχει το σύνολο των Ω-3 PUFAs (ALA, EPA, DHA), το ALA ήταν το μοναδικό Ω-3 λιπαρό οξύ που προστίθεται σε φόρμουλες βρεφικού γάλακτος μέχρι 2001. Αυτό στήριχθηκε στο γεγονός ότι ο ανθρώπινος οργανισμός μπορεί να συνθέσει DHA από ALA. Απεδείχθη ωστόσο, ότι η ποσότητα αυτή δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών του νεογνού και του βρέφους σε DHA και ως εκ τούτου προτάθηκε ο εμπλουτισμός των φόρμουλων βρεφικού γάλακτος με DHA ώστε να επιτευχθούν κυτταρικά επίπεδα και επίπεδα DHA πλάσματος, ανάλογα αυτών που επιτυγχάνονται με τον θηλασμό <sup>(105)</sup>.

Παρά το γεγονός όμως ότι οι εμπλουτισμένες με DHA φόρμουλες βρεφικού γάλακτος αυξάνουν τις συγκεκριμένες DHA στο πλάσμα και στα ερυθρά αιμοσφαίρια νεογνών (πρώρων και τελειόμηνων), τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών που συγκρίνουν την ανάπτυξη της οπτικής λειτουργίας και την νευρολογική ανάπτυξη νεογνών που σιτίζονται με εμπλουτισμένο σε DHA βρεφικό γάλα, εν συγκρίσει με νεογνά που σιτίζονται με γάλα χωρίς DHA, είναι αντικρουόμενα.

Επί παραδείγματι σε μια μετα-ανάλυση του 2012 (12 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, 1.902 βρέφη) η σίτιση με εμπλουτισμένο με DHA βρεφικό γάλα δεν παρείχε κάποιο όφελος επί της γνωστικής ανάπτυξης στον 12ο μήνα, συγκρινόμενη με την σίτιση με μη εμπλουτισμένο γάλα <sup>(106)</sup>. Αντιθέτως η σίτιση με εμπλουτισμένη με DHA φόρμουλα βρεφικού γάλακτος ανέδειξε σημαντικό όφελος επί της οπτικής οξύτητας στον 12ο μήνα, όπως αυτή καθορίστηκε τόσο με την μέτρηση των οπτικών προκλητών δυναμικών (Visually Evoked Potential - VEP), όσο και με τις μεθόδους συμπεριφοράς (Behavioral Method) των βρεφών <sup>(107)</sup>.

Σε ότι αφορά σε πρώωρα νεογνά η συμπληρωματική προσθήκη PUFAs μακράς αλύσου (κυρίως AA και DHA) στην φόρμουλα σίτισης, δεν συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση των παραμέτρων της οπτικής οξύτητας, της νευροανάπτυξης και της φυσικής ανάπτυξης κατά την διάρκεια της βρεφικής ζωής <sup>(108)</sup>.

### **Πρόληψη της Καρδιαγγειακής νόσου**

Ο ρόλος των Ω-3 λιπαρών οξέων στην τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου και μέσω αυτών στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων αποτελεί τον ευρύτερα μελετημένο βιολογικό μηχανισμό δράσης τους.

Το επιστημονικό ενδιαφέρον χρονολογείται από τα μέσα της δεκαετίας του '70, όταν σε επιδημιολογικές έρευνες περιγράφηκε χαμηλός επιπολασμός στεφανιαίας νόσου σε πληθυσμούς με αυξημένη διατροφική πρόσληψη ψαριών, όπως στους Εσκιμώους της Γροιλανδίας και στην Ιαπωνία. Τα αποτελέσματα από νεώτερες μελέτες παρατήρησης και μετα-ανάλυσεις επιβεβαίωσαν αυτά τα ευρήματα, καταδεικνύοντας ότι η υψηλότερη κατανάλωση ψαριών, η υψηλότερη διατροφική πρόσληψη και τα υψηλότερα επίπεδα Ω-3 πλάσματος σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας, στεφανιαίας νόσου και θανατηφόρου στεφανιαίας νόσου <sup>(125,126)</sup>.

### **Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί**

Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί με τους οποίους τα Ω-3 μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο περιλαμβάνουν την ικανότητα τους να τροποποιούν τους παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται παθοφυσιολογικά στην εμφάνιση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η πλειονότητα των βιβλιογραφικών αναφορών αφορούν στα EPA & DHA (κυρίως σε μορφή ιχθυελαίων) και δευτερευόντως στο ALA. Πιο συγκριμένα τα Ω-3:

- 1. Διαθέτουν αντιυπερτασικές ιδιότητες:** Τα ιχθυελαία σε υψηλές δόσεις μπορεί να μειώσουν την αρτηριακή πίεση σε υπερτασικούς με δυσλιπιδαιμία <sup>(109-111)</sup> μέσω μείωσης του αγγειακού τόνου <sup>(112,113)</sup> και αύξησης της παραγωγής νιτρικού οξειδίου (NO) <sup>(114-116)</sup>. Επιπροσθέτως μειώνουν την αγγειοσυσπαστική απάντηση στην νορεπινεφρίνη και την αγγειοτενσίνη II, βελτιώνουν την ελαστικότητα των αρτηριών και την απαντητικότητα των αγγείων στα αγγειοδιασταλτικά <sup>(117,118)</sup>.
- 2. Βελτιώνουν το λιπιδαιμικό προφίλ:** Τα ιχθυελαία μειώνουν τα τριγλυκερίδια <sup>(119,120)</sup> και αυξάνουν την υπολιπιδαιμική δράση των στατινών <sup>(121)</sup>.
- 3. Μειώνουν την φλεγμονή της αθηρωματικής πλάκας, μέσω της ικανότητας τους να τροποποιούν την φλεγμονώδη απόκριση.**
- 4. Διαθέτουν αντιθρομβωτικές ιδιότητες:** Τα Ω-3 μειώνουν την παραγωγή της θρομβοξανθής A2 και ως εκ τούτου αναστέλλουν την συγκόλληση των αιμοπεταλίων <sup>(122,123)</sup>.



Εκτός των ανωτέρω μηχανισμών, τα Ω-3 διαθέτουν και αντιαρρυθμικές ιδιότητες, κάτι εξαιρετικά σημαντικό καθώς μειώνουν τον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου σε πάσχοντες από ισχαιμική καρδιοπάθεια. Η αντιαρρυθμική τους δράση σχετίζεται με την ιδιότητα τους να μειώνουν τον αυτοματισμό και την προδιέγερση των μυοκαρδιακών κυττάρων <sup>(124)</sup>, τροποποιώντας την λειτουργία των τύπου-L καναλιών ασβεστίου στο σαρκεύλημμα με αποτέλεσμα την αναστολή της ταχείας ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου στα μυοκαρδιακά κύτταρα <sup>(125)</sup>.

### Διεξαχθείσες μελέτες

#### α) Μελέτες που αφορούν στην συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης Ω-3 και των επιπέδων του πλάσματος με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο

Σε μια σχετικά πρόσφατη μεγάλη μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 17 προοπτικές και 2 αναδρομικές μελέτες κοορτής και 45.637 υγιείς συμμετέχοντες, διαπιστώθηκε ότι οι κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις α-λινολενικού οξέος (ALA) και μακράς αλύσου Ω-3 PUFAs (EPA, DPA και DHA) συσχετίστηκαν αντιστρόφως με τον κίνδυνο θανατηφόρου στεφανιαίας νόσου <sup>(126)</sup>, ενώ η αυξημένη διατροφική πρόσληψη ALA σχετίστηκε με μείωση κατά 9% του κινδύνου στεφανιαίας νόσου και κατά 15% του κινδύνου θανατηφόρου στεφανιαίας νόσου <sup>(126)</sup>. Σε μια ανασκόπηση του 2018 από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, η αύξηση της διατροφικής πρόσληψης ψαριού σχετίστηκε με μέτρια μείωση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου, ισχαιμικού ΑΕΕ και αιφνιδίου θανάτου <sup>(127)</sup>. Το όφελος από την διατροφική πρόσληψη ψαριών ήταν μεγαλύτερο όταν αφορούσε σε άτομα που δεν κατανάλωναν καθόλου ψάρι και ξεκίνησαν να καταναλώνουν 1-2 μερίδες εβδομαδιαίως και σε άτομα τα οποία αντικατέστησαν με ψάρι, λιγότερο υγιεινές διατροφικές συνήθειες, όπως είναι η κατανάλωση επεξεργασμένου κόκκινου κρέατος <sup>(128)</sup>.

Εν αντιθέσει με τα παραπάνω, σε πιο πρόσφατα δημοσιευμένες μετα-ανάλυσεις η διατροφική πρόσληψη ψαριού δεν σχετίστηκε ισχυρά με μείωση του κινδύνου ΑΕΕ ή στεφανιαίας νόσου <sup>(129,130)</sup>, η αυξημένη κατανάλωση τους ωστόσο βρέθηκε να σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) <sup>(131)</sup> και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας <sup>(129)</sup> και κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας (μείωση κινδύνου κατά 4% για κάθε αύξηση 20 gr, στην ημερήσια κατανάλωση ψαριών) <sup>(132)</sup>.

Το καρδιαγγειακό όφελος της κατανάλωσης ψαριών εξαρτάται από:

1. τον τύπο των ψαριών που καταναλώνονται (π.χ. λιπαρά ή άπαχα ψάρια), κάτι που αντικατοπτρίζει διαφορετική περιεκτικότητα σε EPA & DHA,

2. τον τρόπο παρασκευής τους (π.χ. ψητά, βραστά ή τηγανητά),
3. την παρουσία ή όχι βαρέων μετάλλων και περιβαλλοντικών ρύπων (π.χ. πολυχλωριωμένα διφαινύλια, αρωματικοί υδρογονάνθρακες κλπ),
4. και το συνηθισμένο επίπεδο κατανάλωσης (υψηλή έναντι χαμηλής).

Ως εκ τούτου οι παράγοντες αυτοί, μπορεί να ενέχονται εν μέρει, για την αντιφατικότητα των αποτελεσμάτων των διεξαχθεισών μελετών παρατήρησης και των συγκεντρωτικών αναλύσεων <sup>(128)</sup>.

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι, παρά το ότι τα ψάρια αποτελούν εξαιρετικές πηγές Ω-3 PUFAs μακράς αλύσου, τα περιγραφέντα οφέλη που σχετίζονται με την κατανάλωση ψαριών θα μπορούσαν να αποδοθούν στην παρουσία άλλων θρεπτικών παραγόντων (π.χ. μικροθρεπτικά συστατικά και υψηλής ποιότητας πρωτεΐνες) και στο ότι η κατανάλωση ψαριών είναι συνήθως δείκτης ενός υψηλότερου κοινωνικοοικονομικού status, καθώς και ενός υγιεινού τρόπου ζωής <sup>(133,134)</sup>.

#### β) Μελέτες που αφορούν στην συσχέτιση της πρόσληψης και των επιπέδων Ω-3 του πλάσματος με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο

**Παλαιότερες μελέτες:** Δεδομένα παλαιότερων κλινικών μελετών, όπως της 1989 Diet and Reinfarction Trial, της GISSI-Prevenzione - 1999 και άλλων <sup>(58,109,135-139)</sup>, υποστήριξαν την υπόθεση ότι τα Ω-3 δρουν προστατευτικά έναντι της καρδιαγγειακής νόσου δρώντας αντιαρρυθμικά, μειώνοντας τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση και μειώνοντας την συσσώρευση αιμοπεταλίων. Οι Wang et al. <sup>(136)</sup> σε μια συστηματική ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε το 2006 και περιελάμβανε έξι μελέτες δευτεροβάθμιας και μια μελέτη πρωτοβάθμιας πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου, οι οποίες διεξήχθησαν μεταξύ 1966 και 2005 κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πρόσληψη Ω-3 από συμπληρώματα ιχθυελαίου και από την διατροφή μειώνει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, την θνησιμότητα ανεξαρτήτως αιτιολογίας, και το ποσοστό ΑΕΕ και αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Σημείωσαν ωστόσο ότι το όφελος ήταν ισχυρότερο για την δευτερογενή παρά για την πρωτογενή πρόληψη.

Το 2007 διεξήχθη στην Ιαπωνία μια μεγάλη παρεμβατική μελέτη η Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) <sup>(140)</sup>. Σε αυτή τη μελέτη, 18.645 άτομα με υπερχοληστερολαιμία (ολική χοληστερόλη τουλάχιστον 251 mg/dL) με ή χωρίς στεφανιαία νόσο τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες οι οποίες έλαβαν είτε 1,8 gr ημερησίως EPA συν στατίνη, είτε μόνο στατίνη. Μετά από μέσο όρο 4,6 ετών, η ομάδα που λάμβανε EPA + στατίνη είχε 19%

λιγότερα σημαντικά στεφανιαία συμβάντα εν συγκρίσει με την ομάδα ελέγχου. Η ομάδα του EPA παρουσίασε επίσης σημαντική μείωση στα ποσοστά ασταθούς στηθάγχης και μη θανατηφόρων στεφανιαίων συμβάντων, αλλά όχι στα ποσοστά αιφνιδίου θανάτου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου <sup>(140)</sup>.

Αξιζει να σημειωθεί ότι η ανάλυση των δεδομένων από την υποομάδα των συμμετεχόντων οι οποίοι δεν είχαν ιστορικό στεφανιαίας νόσου, δεν κατέδειξε σημαντικό όφελος από την λήψη EPA, στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης. Ωστόσο, στην υποομάδα δευτερογενούς πρόληψης (συμμετέχοντες με ιστορικό στεφανιαίας νόσου), η λήψη EPA συνοδεύτηκε από μείωση κατά 28% στο ποσοστό εμφάνισης ασταθούς στηθάγχης και κατά 19% στο ποσοστό εμφάνισης στεφανιαίων συμβάντων <sup>(140)</sup>. Μια ξεχωριστή ανάλυση δεδομένων από τη μελέτη JELIS διαπίστωσε ότι η συμπληρωματική πρόσληψη EPA δεν επηρέασε την συνολική συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αλλά μείωσε τον κίνδυνο υποτροπής εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 20% σε ασθενείς που είχαν υποστεί ΑΕΕ στο παρελθόν <sup>(141)</sup>.

Εν αντιθέσει με τις μελέτες αυτές, αρκετές επακόλουθες μελέτες δεν περιέγραψαν σημαντικό όφελος από την συμπληρωματική λήψη ιχθυελαίου <sup>(142-144)</sup>. Επί παραδείγματι, η μελέτη ORGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention), στην οποία συμμετείχαν 12.536 ασθενείς με διαβήτη ή υψηλό κίνδυνο διαβήτη και υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, οι οποίοι έλαβαν 1 gr ημερησίως Ω-3 (375 mg DHA και 465 mg EPA) για περίπου 6 χρόνια. Στην μελέτη αυτή ενώ η συμπληρωματική λήψη του ιχθυελαίου μείωσε σημαντικά τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, δεν είχε εντούτοις καμία επίδραση στον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο <sup>(142)</sup>. Αντίστοιχα, στην μελέτη Alpha Omega Trial Group (2010), η συμπληρωματική πρόσληψη χαμηλών ημερησίων δόσεων EPA και DHA (150 mg DHA και 226 mg EPA, από μαργαρίνη) για 40 μήνες από 4.837 ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και υπό αγωγή με αντιπερτασικά, αντιθρομβωτικά ή/και φάρμακα μείωσης των λιπιδίων δεν μείωσε το ποσοστό των σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων <sup>(145)</sup>.

**Νεότερες μελέτες:** Δυο νεότερες μελέτες, η VITAL (VITamin D and Omega-3 Trial) και η ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes), συνέκριναν την λήψη 1 gr Ω-3 ημερησίως (460 mg EPA και 380 mg DHA) με εικονικό φάρμακο, σε διαφορετικούς πληθυσμούς:

- Στην VITAL συμμετείχαν 25.871 άνδρες (>50 ετών) και γυναίκες (>55 ετών) χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή καρκίνου. Στη VITAL η επίδραση της

συμπληρωματικής πρόσληψης ιχθυελαίου εξετάσθηκε με και χωρίς την συμπληρωματική χορήγηση 2.000 IU βιταμίνη D ημερησίως.

- Στην ASCEND συμμετείχαν 15.480 ενήλικες, άνω των 40 ετών με σακχαρώδη διαβήτη, χωρίς ενδείξεις καρδιαγγειακής νόσου.

Στην VITAL, η συμπληρωματική χορήγηση Ω-3 δεν μείωσε σημαντικά το ποσοστό του συνδυασμού των μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (συνδυασμός εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιαγγειακής θνησιμότητας) μετά από διάμεσο 5,3 ετών <sup>(145)</sup>. Ωστόσο, οι συμμετέχοντες που έλαβαν το συμπλήρωμα των Ω-3 λιπαρών παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση κατά 28% του συνολικού ποσοστού εμφράγματος του μυοκαρδίου (συμπεριλαμβανομένης μιας μείωσης κατά 77% μεταξύ των Αφροαμερικανών και κατά 40% μεταξύ των συμμετεχόντων που κατανάλωναν λιγότερες από 1,5 μερίδες ψαριού εβδομαδιαίως). Οι χρήστες των συμπληρωμάτων είχαν επίσης σημαντικές μειώσεις στο ποσοστό της στεφανιαίας νόσου, του θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, και διαδερμικής αγγειοπλαστικής στεφανιαίων αρτηριών (PCI). Αντιθέτως δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις στο ποσοστό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή καρδιαγγειακής θνησιμότητας.

Η ASCEND είχε παρόμοια ευρήματα <sup>(146)</sup>. Μετά από μέση παρακολούθηση 7,4 ετών, η συμπληρωματική πρόσληψη Ω-3 δεν επηρέασε σημαντικά τον συνδυασμό μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (συνδυασμός μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιαγγειακού θανάτου, επείγουσας επαναγγείωσης και ασταθούς στηθάγχης). Ωστόσο, μείωσε σημαντικά (κατά 19%) τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Η μελέτη REDUCE-IT (REDUction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial) που ολοκληρώθηκε το 2019 περιέγραψε σημαντικά καρδιαγγειακά οφέλη με την χορήγηση του Vascepa<sup>®</sup>, ενός συνταγογραφούμενου σκευάσματος που περιέχει 1.000 mg EPA με τη μορφή αιθυλεστέρα του Εικοσιπεντανοϊκού οξέος (Icosapent ethyl-IPE) <sup>(147)</sup>. Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν 8.179 ενήλικες άνω των 45 ετών με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή ενήλικες άνω των 50 ετών με σακχαρώδη διαβήτη και  $\geq 1$  παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας 135-499 mg/dL, LDL 41-100 mg/dL και λάμβαναν σταθερή δόση στατίνης για  $\geq 4$  εβδομάδες. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες η μια εκ των οποίων έλαβε 4 gr ημερησίως IPE για ένα διάμεσο 4,9 ετών. Οι συμμετέχοντες που έλαβαν IPE εμφάνισαν μείωση κατά 25% του ποσο-

στού των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων (συνδυασμός καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου, επείγουσας επαναγγείωσης και ασταθούς στηθάγχης), εν συγκρίσει με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το IPE μείωσε επίσης σημαντικά τα ποσοστά λοιπών καταληκτικών σημείων, συμπεριλαμβανομένου του καρδιαγγειακού θανάτου (μείωση κατά 20%), του θανατηφόρου ή μη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (μείωση κατά 28%) και του θανατηφόρου ή μη εμφράγματος του μυοκαρδίου (μείωση κατά 31%).

**Πρόσφατες ανασκοπήσεις:** Σε μια πρόσφατη (2019) συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 13 κλινικών μελετών συμπεριλαμβανομένων των ASCEND, VITAL και REDUCE-IT με 127.477 συμμετέχοντες, ημερήσια χορήγηση 0,376-4 gr Ω-3 και μέση διάρκεια θεραπείας τα 5 χρόνια <sup>(149)</sup>, η συμπληρωματική πρόσληψη Ω-3 σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου:

1. εμφράγματος του μυοκαρδίου,
2. στεφανιαίας νόσου,
3. θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο,
4. καρδιαγγειακής νόσου,
5. καρδιαγγειακής θνησιμότητας,

χωρίς να μειώνεται ο κίνδυνος θανατηφόρου ή μη ΑΕΕ. Οι συγγραφείς σημείωσαν ωστόσο και με βάση στοιχεία από την μελέτη REDUCE-IT ότι πιθανόν η μείωση του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου να απαιτεί υψηλότερες δόσεις Ω-3 (4 gr ημερησίως) <sup>(149)</sup>.

Εν αντιθέσει με τα ευρήματα αυτά, σε παλαιότερες ανασκοπήσεις <sup>(142-156)</sup> η συμπληρωματική πρόσληψη των Ω-3 δεν σχετίστηκε με σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αρκετές εξ αυτών <sup>(150,151,158-163)</sup>, όχι όμως όλες <sup>(157,164)</sup> συσχέτισαν την συμπληρωματική πρόσληψη Ω-3 με την μείωση του κινδύνου αιφνιδίου θανάτου.

**Ποιοι λόγοι ερμηνεύουν την ετερογένεια των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών που αφορούσαν στην επίδραση των Ω-3 επί του καρδιαγγειακού κινδύνου**

Οι διεξαχθείσες παρεμβατικές μελέτες που αφορούν στην μελέτη της επίδρασης της συμπληρωματικής πρόσληψης των Ω-3 λιπαρών υπό μορφή ιχθυελαίου χαρακτηρίζονται από σημαντική ετερογένεια ως προς τα περιγραφέντα οφέλη. Οι παράγοντες που πιθανόν συνεισφέρουν στην εμφάνιση αυτής της ετερογένειας περιλαμβάνουν:

1. **Την χρησιμοποιηθείσα δόση EPA & DHA:** η χρησιμοποιηθείσα δόση EPA & DHA αποτελεί ίσως τον σημαντικότερο παράγοντα ερμηνείας της σημαντικής ετερογένειας των αποτελεσμάτων των διεξαχθεισών μελετών <sup>(148)</sup>. Επί παραδείγματι τα

σημαντικότερα οφέλη περιγράφονται στη μελέτη REDUCE-IT, στην οποία χορηγήθηκαν 4 gr EPA ημερησίως. Αντιθέτως στην πλειονότητα των διεξαχθεισών μελετών οι δόσεις κυμαίνονταν στο 1 gr ιχθυελαίου ημερησίως, μια δόση που ενδεχομένως να επηρεάζει ορισμένα παθοφυσιολογικά μονοπάτια της καρδιαγγειακής νόσου <sup>(148)</sup>, χωρίς αυτό να μεταφράζεται σε σημαντικό κλινικό όφελος και επηρεασμό πρωτεύοντων καταληκτικών σημείων <sup>(142,145,146)</sup>.

2. **Τη μορφή των χρησιμοποιηθέντων EPA & DHA (αιθυλεστέρας ή τριγλυκεριδική μορφή).**
3. **Την προϋπάρχουσα διατροφική πρόσληψη EPA & DHA.**
4. **Τη λήψη ή όχι καρδιοπροστατευτικής φαρμακευτικής αγωγής (π.χ. στατινών, ασπιρίνης κλπ)**

Επιπροσθέτως σε πολλές από τις διεξαχθείσες μελέτες, τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία αφορούν συνδυασμούς σύνθετων συμβαμάτων, κάτι που μπορεί να αποκρύψει δυνητικό όφελος από την χρήση των Ω-3 σε επιμέρους δείκτες καρδιαγγειακής έκβασης <sup>(149)</sup>. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν οι μελέτες VITAL και ASCEND, στις οποίες δεν ανεδείχθη όφελος στον συνδυασμό των μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων, εντούτοις στους επιμέρους δείκτες καρδιαγγειακής έκβασης περιγράφηκαν σημαντικά οφέλη.

#### **Συστάσεις Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας**

Μεταξύ του 2017 και του 2019, η AHA δημοσίευσε 3 κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την πρόσληψη των Ω-3 και την τροποποίηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου <sup>(72,127,165)</sup>. Και στις τρεις οδηγίες συνιστάται η κατανάλωση μίας με δύο μερίδες θαλασσινών εβδομαδιαίας για την μείωση του κινδύνου συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, στεφανιαίας νόσου, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και αιφνιδίου καρδιακού θανάτου, ειδικά όταν τα θαλασσινά αντικαθιστούν λιγότερο υγιεινά τρόφιμα <sup>(165)</sup>. Για άτομα με ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η AHA συνιστά την ημερήσια πρόσληψη 1 gr EPA και DHA, κατά προτίμηση από λιπαρά ψάρια. Σε περίπτωση που αυτό δεν είναι εφικτό, θα μπορούσε να εξεταστεί η λήψη των Ω-3 μέσω συμπληρωμάτων, υπό ιατρική επίβλεψη <sup>(127)</sup>. Η AHA δεν συνιστά την λήψη συμπληρωμάτων Ω-3 από άτομα που δεν έχουν υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.

#### **Συμπεράσματα**

Συμπερασματικά, η κατανάλωση ψαριών και άλλων θαλασσινών στα πλαίσια μιας ισορροπημένης διατροφής μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, ιδιαίτερα όταν τα θαλασσινά αντικαθιστούν λιγότερο υγιεινές

τροφές. Το ιχθυέλαιο και άλλα συμπληρώματα Ω-3 μειώνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και ενδέχεται να μειώνουν τον κίνδυνο ορισμένων καρδιαγγειακών καταληκτικών σημείων, ιδιαίτερα σε άτομα με χαμηλή διατροφική πρόσληψη Ω-3. Η προστατευτική επίδραση των συμπληρωμάτων Ω-3 είναι ισχυρότερη σε άτομα με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο εν συγκρίσει με υγιή άτομα.

Το FDA ενέκρινε το 2004 έναν ειδικό ισχυρισμό υγείας σχετικά με τα οφέλη της κατανάλωσης συμπληρωμάτων διατροφής και τροφίμων που περιέχουν EPA και DHA στο καρδιαγγειακό σύστημα <sup>(165)</sup>. Σύμφωνα με αυτόν: «υποστηρικτικά αλλά όχι αδιαμφισβήτητα δεδομένα δείχνουν ότι η κατανάλωση των Ω-3 λιπαρών οξέων, EPA και DHA μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου». Το FDA διευκρινίζει επίσης ότι οι επικείμενες συμπληρωμάτων διατροφής δεν πρέπει να συνιστούν ημερήσια πρόσληψη EPA και DHA υψηλότερης από 2 gr.

Ισχυρισμός υγείας για τα EPA & DHA εγκρίθηκε και από την EFSA <sup>(167)</sup>. Εν αντιθέσει με το FDA που σχετίζει την κατανάλωση με μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ο ισχυρισμός αυτός είναι πιο γενικός: «Το EPA και το DHA συμβάλλουν στην φυσιολογική λειτουργία της καρδιάς». Επιπροσθέτως επισημαίνει ότι το ευεργετικό αυτό όφελος εξασφαλίζεται με την ημερήσια πρόσληψη 250 mg EPA και DHA <sup>(167)</sup>.

### Πρόληψη του μεταβολικού συνδρόμου

Σε μια μεγάλη μελέτη μετα-ανάλυση του 2019 (36.542 συμμετέχοντες) οι υψηλότερες συγκεντρώσεις Ω-3 στο πλάσμα και τον λιπώδη ιστό και η υψηλότερη διατροφική πρόσληψη Ω-3 σχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου <sup>(168)</sup>. Η μείωση του κινδύνου του μεταβολικού συνδρόμου αφορούσε το DHA και όχι τα υπόλοιπα Ω-3 (ALA, EPA, DPA), ενώ δεν εμφανίστηκε αντίστοιχη συσχέτιση με τα ιστικά επίπεδα και την διατροφική πρόσληψη των Ω-6 <sup>(168)</sup>.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα Ω-3 μειώνουν τις παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου περιλαμβάνουν:

1. Την αναστολή της ηπατικής σύνθεσης των τριγλυκεριδίων και των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας <sup>(169)</sup>.
2. Τη μείωση της αρτηριακής πίεσης <sup>(170)</sup>.
3. Τη ρυθμιστική επίδραση επί της σύνθεσης του PPAR-α (υποδοχέας που ενεργοποιείται από παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό του υπεροξειδωμάτος, τύπος άλφα), ο οποίος με την σειρά του αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, αποτρέποντας την υπεργλυκαιμία <sup>(171)</sup>.

### Πρόληψη της γνωστικής μείωσης και της νόσου του Alzheimer

Αρκετές μελέτες παρατήρησης έχουν εξετάσει την συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης Ω-3 PUFAs με τον κίνδυνο εμφάνισης γνωστικής μείωσης, άνοιας και νόσου του Alzheimer (Three-City Study, Nurses' Health Study, Women's Health Study, Chicago Health and Aging Project, and Rush Memory and Aging Project). Σε αυτές η αυξημένη κατανάλωση ψαριών σχετίστηκε με βραδύτερο ρυθμό μείωσης της επεισοδιακής μνήμης και των γνωστικών λειτουργιών <sup>(172)</sup>. Σε παλαιότερες μελέτες ωστόσο διατυπώθηκε η θεωρία ότι η επίδραση της κατανάλωσης Ω-3 PUFAs επί των γνωστικών λειτουργιών εξαρτάται από τον γονότυπο της απολιποπρωτεΐνης E (ApoE) <sup>(173,174)</sup>.

Η απολιποπρωτεΐνη E (ApoE) αποτελεί συστατικό της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) και μεσολαβεί στην μεταφορά της χοληστερόλης από το ήπαρ στους ιστούς του σώματος, ενώ συμμετέχει ακόμη σε πολυάριθμες λειτουργίες όπως είναι:

1. η κυτταρική ανοσοαπόκριση,
2. η αναστολή της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων,
3. η ρύθμιση της σύνθεσης των στεροειδών ορμονών,
4. η ανάπτυξη και η διαφοροποίηση των νευρώνων.

Ως αποτέλεσμα αυτού του γεγονότος καθώς και της συμμετοχής της στην διάσπαση των νευροτοξικών αμινοξέων πεπτιδίων, αποδίδεται στην ApoE ρόλος στην παθολογία της νόσου Alzheimer.

Το γονίδιο της ApoE βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19 και εμφανίζεται με τρεις σχετικά κοινούς πολυμορφισμούς. Ο πιο κοινός πολυμορφισμός, ο ApoE3 έχει σαν αποτέλεσμα το αμινοξύ κυστεΐνη στη θέση 112 και την αργινίνη στη θέση 158 της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Ο πολυμορφισμός ApoE2 περιέχει μόνο μόρια κυστεΐνης σε αυτές τις θέσεις και ο πολυμορφισμός ApoE4 μόνο μόρια αργινίνης. Ανάλογα με τον συνδυασμό των πολυμορφισμών, υπάρχουν έξι διαφορετικοί γονότυποι. Σε σχέση με τον φυσιολογικό γονότυπο ApoE3/E3, ο ApoE2 έχει μικρότερη συγγένεια για τον υποδοχέα LDL γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπερχοληστερολαιμία και αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο. Οι φορείς του ApoE4 αλληλόμορφου παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο Alzheimer <sup>(175)</sup>.

Διαπιστώθηκε ότι η συμπληρωματική λήψη Ω-3 PUFAs μακράς αλύσου δεν αύξησε τις συγκεντρώσεις των Ω-3 του πλάσματος στον ίδιο βαθμό στους φορείς E4 εν συγκρίσει με τους μη φορείς <sup>(176)</sup> και ότι ο μεταβολισμός του DHA διέφερε στους φορείς E4 εν συγκρίσει με τους μη φορείς (υψηλότερος βαθμός οξειδωσης και χαμηλότερες συγκεντρώσεις DHA πλάσματος σε φορείς E4) <sup>(177)</sup>. Παρά τις παραπάνω παρατηρήσεις όμως, τόσο ο

γονότυπος APOE, όσο και λοιποί πολυμορφισμοί σε 11 άλλα γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο του Alzheimer, δεν βρέθηκαν να τροποποιούν την αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής κατανάλωσης ψαριών και του κινδύνου γνωστικής μείωσης στις προαναφερθείσες μελέτες παρατήρησης (Three-City Study, Nurses' Health Study, Women's Health Study, Chicago Health and Aging Project, and Rush Memory and Aging Project) <sup>(172)</sup>.

Κατά αντιστοιχία με τα ανωτέρω ευρήματα, σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης, η αύξηση της εβδομαδιαίας κατανάλωσης ψαριού κατά μιας μερίδας σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου άνοιας κατά 5% και της νόσου Alzheimer κατά 7% <sup>(179)</sup>. Αντίστοιχα περιεγράφηκε, μείωση του κινδύνου άνοιας (-14%) και της νόσου Alzheimer (-37%) με την αύξηση της ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης του DHA κατά 100 mg <sup>(177)</sup>, και θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης DHA του αίματος και της γνωστικής απόδοσης των ενήλικων <sup>(179, 180)</sup>.

Οι προτεινόμενοι νευροπροστατευτικοί μηχανισμοί των Ω-3 λιπαρά οξέα μακράς αλύσου περιλαμβάνουν την μείωση της νευροφλεγμονής, την βελτίωση της αιμάτωσης και την μείωση της συσσώρευσης αμυλοειδούς <sup>(181)</sup>.

Εν αντιθέσει με τα ευρήματα των μελετών παρατήρησης, που συσχετίζουν θετικά την διατροφική πρόσληψη Ω-3 με την μείωση του κινδύνου γνωστικής έκπτωσης, τα ευρήματα τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών που αξιολογούν την αντίστοιχη συσχέτιση της χορήγησης συμπληρωμάτων Ω-3 είναι αντικρουόμενα <sup>(182-185)</sup>. Ως εκ τούτου απαιτείται η διεξαγωγή μεγαλύτερου εύρους και χρονικής διάρκειας μελετών για την αξιολόγηση της επίδρασης της συμπληρωματικής χορήγησης Ω-3 επί του ρυθμού γνωστικής μείωσης στους ηλικιωμένους.

### Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (Age-Related Macular Degeneration /AMD)

Με βάση την παρουσία του DHA ως βασικού δομικού λιπιδίου των μεμβρανών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς και των ευεργετικών αποτελεσμάτων των εικοσανοειδών που προέρχονται από EPA στην μείωση της φλεγμονής του αμφιβληστροειδούς, την νεοαγγείωση και την επιβίωση των κυττάρων, έχει προταθεί ότι τα δύο αυτά Ω λιπαρά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο επί της πρόληψης και της εξέλιξης της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας <sup>(186)</sup>.

Τα αποτελέσματα από μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι, η υψηλότερη κατανάλωση λιπαρών ψαριών ή/και συμπληρωμάτων Ω-3 σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης AMD. Στην διατομή της μελέτης EUREYE σε 2.275 συμμετέχοντες ηλικίας 65 ετών και άνω, όσοι έτρωγαν λιπαρά ψάρια τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα είχαν 53% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης

νεοαγγειακής AMD εν συγκρίσει με εκείνους που κατανάλωναν λιγότερο συχνά λιπαρά ψάρια <sup>(187)</sup>. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια και σε άλλες μελέτες παρατήρησης <sup>(188,189)</sup> με το όφελος της μείωσης του κινδύνου εμφάνισης AMD να περιγράφεται ως ανάλογο της διατροφικής πρόσληψης EPA & DHA <sup>(189)</sup>. Τέλος η υψηλότερη συγκέντρωση EPA του ορού και της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων έχει συσχετιστεί επίσης με χαμηλότερο κίνδυνο νεοαγγειακής AMD <sup>(190)</sup>.

Η μελέτη Age-Related Eye Disease Study (AREDS), αποτέλεσε μια μεγάλη, διπλή τυφλή τυχαίοποιημένη, placebo controlled κλινική μελέτη, η οποία αξιολόγησε την επίδραση των υψηλών δόσεων συγκεκριμένων αντιοξειδωτικών (500 mg Βιταμίνης C, 400 IU Βιταμίνης E, 15 mg β-καροτενίου, 80 mg ψευδάργυρου και 2 mg χαλκού) στην εξέλιξη της AMD σε 3.597 πάσχοντες από AMD ποικίλης βαρύτητας. Μετά από μια μέση περίοδο παρακολούθησης 6,3 ετών, πάσχοντες με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης προχωρημένης AMD που έλαβαν τα αντιοξειδωτικά συμπληρώματα, εμφάνισαν μείωση του κινδύνου κατά 28%, εν συγκρίσει με τους συμμετέχοντες που έλαβαν εικονικό φάρμακο <sup>(191)</sup>. Στοιχεία από μια ένθετη μελέτη κοόρτης στον πληθυσμό AREDS έδειξαν ότι συμμετέχοντες που ανέφεραν υψηλότερη διατροφική πρόσληψη Ω-3 είχαν περίπου 30% λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν γεωγραφική ατροφία της ωχράς και νεοαγγειακή AMD από άλλους συμμετέχοντες <sup>(192)</sup>.

Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στον σχεδιασμό της μελέτης AREDS 2 στην οποία εξετάστηκε το εάν η προσθήκη 350 mg DHA και 650 mg EPA στην φόρμουλα των αντιοξειδωτικών της AREDS θα μείωνε περαιτέρω τον κίνδυνο εξέλιξης σε προχωρημένη AMD <sup>(193)</sup>. Μετά το πέρας διάμεσης παρακολούθησης 5 ετών, δεν αποδείχθη επιπλέον όφελος από την συμπληρωματική πρόσληψη του EPA και του DHA, όσον αφορά στην μείωση του κινδύνου εξέλιξης σε προχωρημένη AMD. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε σε μια πρόσφατη ανασκόπηση <sup>(194)</sup> η οποία συμπεριέλαβε τα αποτελέσματα της μελέτης AREDS 2 και της Nutritional AMD Treatment 2 <sup>(195)</sup>. Η τελευταία αφορούσε στην χορήγηση 840 mg DHA και 270 mg EPA ημερησίως σε πάσχοντες από πρώιμη ξηρή και νεοαγγειακή AMD.

## B) Ω-3 Λιπαρά Οξέα στη θεραπεία νοσημάτων

### Υπερτριγλυκεριδαίμια

Η σημαντικότερη θεραπευτική ένδειξη των Ω-3 λιπαρών οξέων (EPA & DHA) είναι η αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαίμιας. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας, ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαίμια συνιστάται να λαμβάνουν 2 έως 4 g

ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΑΙΜΙΑΣ	
<b>Πρωτοπαθής</b>	Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία (τύπος IV) Οικογενής ανεπάρκεια LPL (τύπος I) Οικογενής ανεπάρκεια της από-CII (τύπος V)
<b>Δευτεροπαθής</b>	Παχυσαρκία Αυξημένη διατροφική πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών Αντίσταση στην Ινουλίνη και μεταβολικό σύνδρομο Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ειδικά επί πτωχού γλυκαιμικού ελέγχου) ΧΝΑ Νεφρωσικό σύνδρομο Λιποδυστροφία Αλκοολισμός ΣΕΛ Υποθυρεοειδισμός Μονοκλωνική γαμμοπάθεια Φάρμακα <ul style="list-style-type: none"> <li>• Οιστρογόνα</li> <li>• Ισοτρετινοΐνη</li> <li>• β-αναστολείς</li> <li>• Γλυκοκορτικοειδή</li> <li>• Αναστολείς πρωτεασών</li> <li>• Κυκλοφωσφαμίδη</li> <li>• Αντιρετροϊκοί αναστολείς πρωτεάσης</li> <li>• Αντιψυχωσικά (ΡΙσπεριδόνη)</li> <li>• Διουρητικά (Θειαζιδικά και Αγκύλης)</li> <li>• Ταμοξιφαίνη</li> </ul>

**Πίνακας 34.9:** Αίτια υπερτριγλυκεριδαιμίας.

ημερησίως EPA+DHA υπό ιατρική παρακολούθηση, στα πλαίσια μείωσης των τριγλυκεριδίων σε επίπεδα < των 100 mg/dL<sup>(196)</sup>. Η χορήγηση των EPA & DHA αφορά σε όλες τις μορφές υπερτριγλυκεριδαιμίας (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής) (**Πίνακας 34.9**), αν και σε πολλές περιπτώσεις δευτεροπαθούς υπερτριγλυκεριδαιμίας η μείωση των τριγλυκεριδίων μπορεί να επιτευχθεί με άρση του αιτίου (π.χ. αντιμετώπιση υποθυρεοειδισμού, καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος επί ΣΔ, αλλαγή φαρμακευτικής αγωγής κλπ)

Ο μηχανισμός δράσης των Ω-3 στην υπερτριγλυκεριδαιμία δεν έχει πλήρως καθοριστεί, αν και έχουν περιγραφεί πολλαπλοί μηχανισμοί<sup>(200-209)</sup>. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί δρουν ενδεχομένως συνεργιστικά και περιλαμβάνουν:

1. Την μείωση των ενδοπατικών αποθηκών των λιπαρών οξέων (αποτελούν την πρώτη ύλη στην σύνθεση των τριγλυκεριδίων)<sup>(203)</sup>.
2. Την μείωση της ηπατικής σύνθεσης των τριγλυκεριδίων (μέσω αναστολής της ακυλοτρανσφοράσης της διακυλογλυκερόλης<sup>(204)</sup> και μέσω αναστολής του μεταγραφικού παράγοντα SREBP-1<sup>(205-207)</sup>).

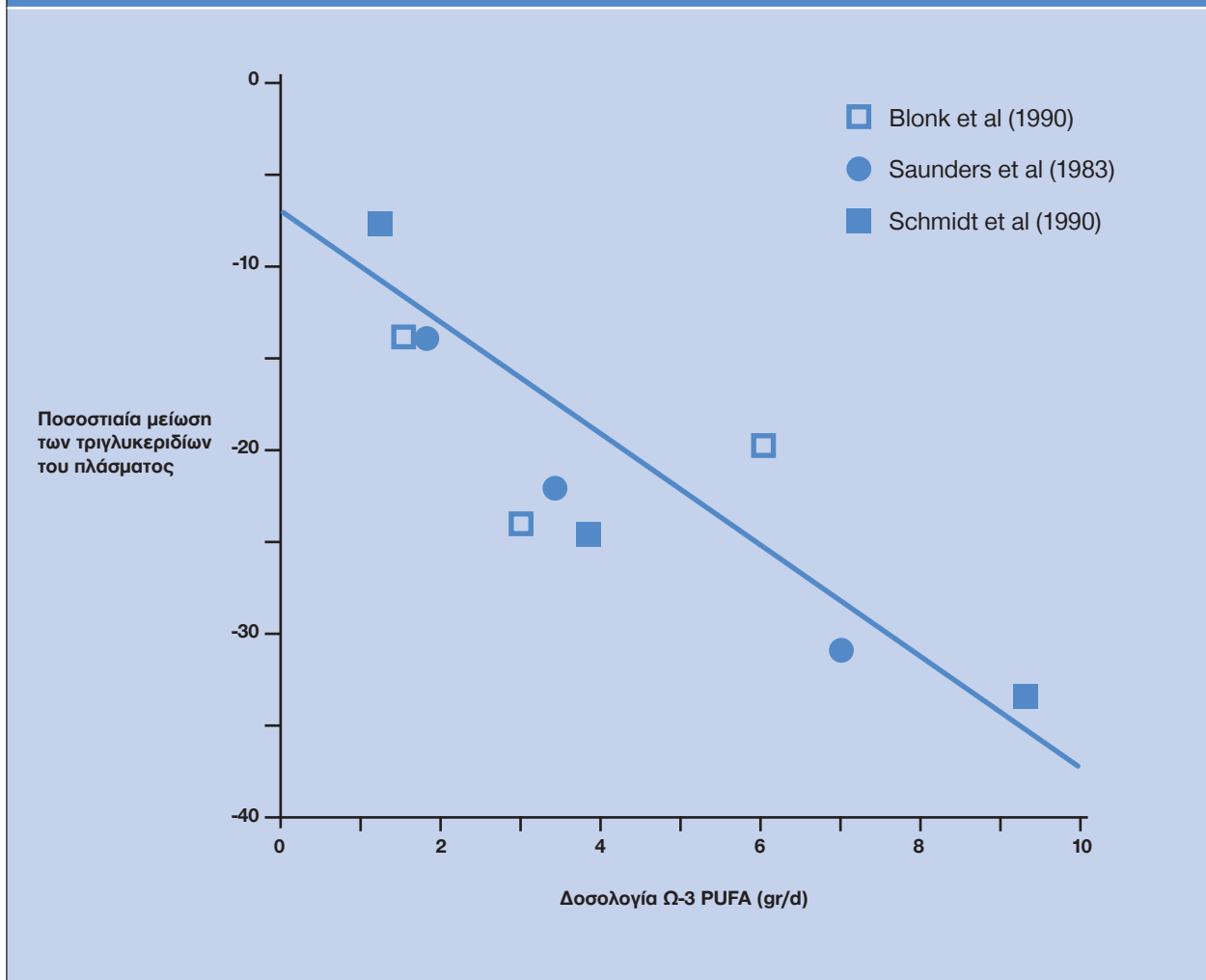
3. Την μείωση της ηπατικής σύνθεσης και απέκκρισης της VLDL<sup>(208,209)</sup>.
4. Την αυξημένη κάθαρση των τριγλυκεριδίων από την συστηματική κυκλοφορία (μέσω αύξησης της δράσης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης)<sup>(203)</sup>.

Η υποτριγλυκεριδαιμική επίδραση των Ω-3 είναι δόσοεξαρτώμενη<sup>(197-199)</sup> (**Εικόνα 34.11**).

Αξίζει να επισημανθεί ότι το ίδιο φαρμακολογικό αποτέλεσμα μπορεί να επιτευχθεί με χαμηλότερες δόσεις, όταν αυτές χορηγούνται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα<sup>(202)</sup>. Το γεγονός αυτό διασφαλίζει υψηλότερη συμμόρφωση από τον ασθενή, καθώς ημερήσιες δόσεις Ω-3 που υπερβαίνουν τα 2 γρ συνοδεύονται συχνά από γαστρεντερικές διαταραχές.

#### **Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση ήπατος (NAFLD)**

Ένα νεώτερα περιγραφέν χαρακτηριστικό της NAFLD είναι η αναλογική μείωση των ηπατικών Ω-3 και Ω-6 PUFAs καθώς η νόσος εξελίσσεται<sup>(210)</sup>. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι τα Ω-3 PUFAs μειώνουν την de

**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΔΟΣΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗΣ ΥΠΟΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΑΙΜΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ Ω-3 PUFA'S**


**Εικόνα 34.11:** Διάγραμμα απεικόνισης της δοσοεξαρτώμενης υποτριγλυκεριδαίμικης επίδρασης των συμπληρωμάτων Ω-3 PUFAs: η μείωση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος εξαρτάται από την δόση των ω-3 λιπαρών οξέων που χορηγούνται, σύμφωνα με την εξίσωση  $\Delta T = 7,67 - 3,05P$  ( $R^2 = 0,874$ ), όπου  $P =$  η δόση των Ω-3 λιπαρών οξέων όταν αυτή κυμαίνεται από 1 έως 9 γραμμάρια την ημέρα <sup>(158-160)</sup>.

νονο ηπατική λιπογένεση και ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση, θα μπορούσε να υποτεθεί ότι μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση του 2018, 18 τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με 1.424 συμμετέχοντες πάσχοντες από NAFLD διαπιστώθηκε ότι η συμπληρωματική πρόσληψη Ω-3 λιπαρών συνοδεύτηκε από μείωση του ηπατικού λίπους, μείωση των τρανσαμινασών και βελτίωση ορισμένων μεταβολικών δεικτών (όπως των τριγλυκεριδίων ορού, της γλυκόζη νηστείας και της αντίστασης στην ινσουλίνη), χωρίς ωστόσο καμία επίδραση επί της ολικής, της LDL και της HDL-χοληστερόλης, της ινσουλίνης νηστείας, της αρτηριακής πίεσης, του ΔΜΣ και της περιφέρειας της μέσης <sup>(211)</sup>. Σε πιο πρόσφατες μετα-αναλύσεις στις οποίες η συμπληρωματική πρόσληψη Ω-3 λιπαρών οξέων έγινε με την χρήση

ιχθυελαίου και ελαίου φώκιας (0,25-6,8 gr ημερησίως για 3-25 μήνες), περιγράφει βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης και άλλων μεταβολικών διαταραχών σχετιζόμενων με την νόσο τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες με NAFLD <sup>(212)</sup>. Σε κάθε περίπτωση απαιτείται η διεξαγωγή επιπλέον μελετών για να καθοριστεί το ακριβές θεραπευτικό όφελος της συμπληρωματικής πρόσληψης Ω-3 σε πάσχοντες από NAFLD.

### Χρόνια φλεγμονώδη Νοσήματα

Ο ρόλος των Ω-3 λιπαρών στην τροποποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης οδήγησε στην διεξαγωγή πληθώρας μελετών για τον καθορισμό του ρόλου που δύναται να διαδραματίσει η λήψη τους (μέσω της διατροφής και των συμπληρωμάτων) σε μια μεγάλη κατηγορία νοσημάτων στα οποία η φλεγμονή διαδραματίζει σημαίνοντα

ρόλο στην παθοφυσιολογία και την πρόγνυσή τους.

### **Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)**

Αν και ο αριθμός των διεξαχθεισών μελετών που αφορούσαν στον ρόλο των Ω-3 λιπαρών οξέων σε πάσχοντες από ΡΑ είναι σχετικά περιορισμένος, εντούτοις τα αποτελέσματα είναι αρκούτως ενθαρρυντικά. Πιο συγκεκριμένα η συμπληρωματική πρόσληψη Ω-3 από πάσχοντες από ΡΑ συνοδεύτηκε από:

1. μείωση του αριθμού των φλεγμαινουσών αρθρώσεων<sup>(213)</sup>,
2. βελτίωση της βαρύτητας της πρωινής δυσκαμψίας<sup>(213)</sup>,
3. μείωση του συσχετιζόμενου με την αρθρίτιδα άλγους<sup>(213-215)</sup>,
4. μείωση της συγκέντρωσης προφλεγμονωδών μεσολαβητών όπως το λευκοτρίνιο Β4<sup>(182)</sup>,
5. μείωση της ανάγκης για χρήση NSAIDs στα πλαίσια αναλγητικής αγωγής<sup>(216,217)</sup>.

Η δόση και η διάρκεια χορήγησης των Ω-3 τους κυμαίνονταν από 0,3 έως 9,6 gr ημερησίως για 3-18 μήνες, με τα καλύτερα αποτελέσματα να αφορούν σε πάσχοντες που λάμβαναν καθημερινά αθροιστική δόση EPA & DHA που να υπερβαίνει το 1 gr. Το γεγονός αυτό πιθανώς οφείλεται στο ότι η αντιφλεγμονώδης δράση επάγεται σε ημερήσια δόση EPA & DHA, άνω του ενός γραμμαρίου.

### **Φλεγμονώδης νόσος εντέρου (ΦΝΕ)**

Ο αυξημένος επιπολασμός των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου σχετίζεται με αυξημένη διαιτητική πρόσληψη των Ω6 λιπαρών οξέων και διαταραχή του λόγου Ω3:Ω6 .

**Νόσος του Crohn:** Παρά το γεγονός ότι η συμπληρωματική χορήγηση Ω-3 σε πάσχοντες από νόσο του Crohn, συνοδεύεται από μείωση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και αύξηση των επιπέδων EPA & DHA του πλάσματος<sup>(218)</sup>, δεν θεωρείται ότι ασκούν οιαδήποτε επίδραση επί των υποτροπών ή της βαρύτητας της νόσου<sup>(189)</sup>. Ειδικά σε ό,τι αφορά στην επίδραση της συμπληρωματικής λήψης των Ω-3 επί της συχνότητας των υποτροπών, οι διεξαχθείσες μελέτες που περιέγραψαν όφελος ήταν μικρής διάρκειας<sup>(219)</sup>, κάτι που καθιστά τα ευρήματα ως μη αξιόπιστα καθώς λαμβάνοντας υπόψη την φυσική πορεία της νόσου, για την διεξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων απαιτείται η διεξαγωγή μεγαλύτερης διάρκειας μελετών (τουλάχιστον τριετίας). Οι δυο μεγαλύτερης διάρκειας διεξαχθείσες μελέτες (μελέτες EPIC 1 & EPIC 2)<sup>(220)</sup> δεν περιέγραψαν όφελος από την συμπληρωματική χορήγηση Ω-3 επί των υποτροπών της νόσου.

**Ελκώδης κολίτιδα:** Εν αντιθέσει με την νόσο του Crohn, τα ευρήματα από μελέτες τόσο σε ζωικά μοντέλα χημικά προκληθείσας κολίτιδας, όσο και σε ανθρώπους είναι αρκετά ενθαρρυντικά. Πιο συγκεκριμένα από μελέτες που διεξήχθησαν σε ζωικά μοντέλα η διατροφική πρόσληψη Ω-3 (είτε ALA, είτε EPA & DHA σε μορφή ιχθυελαίου) συνοδεύτηκε από μείωση των φλεγμονωδών μεσολαβητών και της βαρύτητας της φλεγμονής του βλεννογόνου του παχέος εντέρου. Σε όλες τις μελέτες τα ευρήματα σχετίζονταν με την ελάττωση των παραγομένων από το ΑΟ εικοσανοειδών<sup>(40,51)</sup>. Αντίστοιχα σε μελέτες που διεξήχθησαν σε πάσχοντες από ελκώδη κολίτιδα η συμπληρωματική χορήγηση Ω-3 υπό μορφή ιχθυελαίου συνοδεύτηκε από μείωση της χρήσης κορτικοειδών, μείωση της ενεργότητας και βαρύτητας της νόσου και μείωση των ιστολογικών βλαβών στον βλεννογόνο<sup>(221)</sup>.

Παρά το ότι οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της λήψης ιχθυελαίων αφορούν στο γαστρεντερικό, η χορήγηση τους σε πάσχοντες από ΦΝΕ δεν συνοδεύτηκε από την εμφάνιση σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό, πλην μιας αύξησης της συχνότητας εμφάνισης διάρροιας και επιγαστραλγίας<sup>(219,221,222)</sup>.

### **Βρογχικό άσθμα (ΒΑ)**

Ένας από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που έχει προταθεί για την αύξηση του επιπολασμού του άσθματος στον Δυτικό κόσμο είναι η διαίτα. Η υπόθεση ότι η αυξημένη πρόσληψη Ω-6 λιπαρών όπως το λινελαϊκό οξύ και η μειωμένη πρόσληψη Ω-3 λιπαρών οξέων όπως το α-λινολενικό οξύ μπορεί να αυξάνουν την αλλεργική ευαισθητοποίηση, οδήγησε κατ' επέκταση στην θεωρία ότι τα Ω-6 μπορεί να σχετίζονται με την αύξηση της συχνότητας και βαρύτητας του άσθματος και αντίστοιχα η αύξηση της διατροφικής πρόσληψης Ω-3 μπορεί να προφυλάσσει από την εκδήλωση βρογχικού άσθματος<sup>(223-226)</sup>.

Η υπόθεση αυτή στηρίχθηκε στον χαμηλό επιπολασμό της νόσου σε πληθυσμούς με αυξημένη διατροφική πρόσληψη Ω-3 λόγω της αυξημένης κατανάλωσης λιπαρών ψαριών (όπως οι Εσκιμώοι της Γροιλανδίας)<sup>(227)</sup>. Αντιθέτως, στον Δυτικό κόσμο ο επιπολασμός της νόσου είναι σημαντικά υψηλότερος και μάλιστα η αύξηση του ήταν ανάλογη της αύξησης της διατροφικής πρόσληψης των Ω-6, όπως του λινολεϊκού οξέος. Πιο συγκεκριμένα οι Yuninger et al.<sup>(228)</sup> καταγράφουν σταθερή αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης του ΒΑ στις ΗΠΑ από το 1964 και μετά, ανάλογη της αντίστοιχης σημαντικής αύξησης της διατροφικής πρόσληψης του λινολεϊκού οξέος. Επιπροσθέτως επιδημιολογικές μελέτες σε παιδιά σχολικής ηλικίας, έδειξαν ότι η κατανάλωση φρέσκου ψαριού περισσότερο από μια φορά την εβδομάδα, συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση του κίνδυνου εμφάνισης βρογχικής υπεραντιδραστικότητας εν συγκρίσει με παιδιά που κατανάλωναν ψάρι λιγότερο συχνά<sup>(229)</sup>.



Ο προτεινόμενος προστατευτικός μηχανισμός των Ω-3 επί της παθοφυσιολογίας του βρογχικού άσθματος είναι αυτός της τροποποίησης της παραγωγής φλεγμονωδών μεσολαβητών οι οποίοι προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ και κυρίως των λευκοτριενίων, τα οποία διαδραματίζουν σημαίνοντα ρόλο <sup>(230)</sup>.

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε ζωικά μοντέλα <sup>(233)</sup> και ανατομικά παρασκευάσματα <sup>(234)</sup> η χορήγηση Ω-3 υπό μορφή ιχθυελαίου οδήγησε σε σημαντικά μικρότερη παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών και μικρότερες διαταραχές στις πνευμονικές αντιστάσεις, την μερική πίεση του οξυγόνου και την ανταλλαγή των αερίων.

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε ανθρώπους με βρογχικό άσθμα, ενώ η συμπληρωματική χορήγηση Ω-3 υπό μορφή ιχθυελαίου συνοδεύτηκε από μείωση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και περιορισμένη επιβραδυνόμενη απάντηση σε αλλεργικά ερεθίσματα <sup>(231,232)</sup>, τα ευρήματα που αφορούσαν στην επίδραση επί της βαρύτητας της νόσου είναι αντικρουόμενα <sup>(235-241)</sup>. Οι νεότερες εξ αυτών <sup>(236-238)</sup> δεν περιγράφουν σημαντικά οφέλη επί της έκβασης της νόσου, όπως αυτά καθορίζονται από την βαρύτητα της κλινικής συμπτωματολογίας, τα αποτελέσματα των λειτουργικών δοκιμασιών της αναπνοής, την χρήση της αντιασθματικής αγωγής και την βρογχική υπεραντιδραστικότητα.

### Ψωρίαση

Αν και οι διεξαχθείσες μελέτες που αφορούν στον ρόλο της συμπληρωματικής χορήγησης Ω-3 λιπαρών είναι σχετικά λίγες, τα αποτελέσματα τους είναι αρκούντως ενθαρρυντικά και αφορούν τόσο στην χορήγησή τους ως μονοθεραπεία, όσο και ως συνοδά λοιπών θεραπειών της νόσου (φωτοθεραπεία UVB, τοπικά ανάλογα βιταμίνης D και ρετινοειδή από του στόματος) <sup>(242)</sup>. Οι χρησιμοποιηθείσες δόσεις κυμαίνονταν από 0,45 έως 13,5 gr EPA και 0 έως 9,0 gr DHA ημερησίως, για 6 εβδομάδες έως 6 μήνες και η οδός χορήγησης ήταν τόσο ενδοφλέβια, όσο και από του στόματος. Η οδός χορήγησης καθορίζει το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την κλινική βελτίωση, με τις μελέτες που διεξήχθησαν με ενδοφλέβια χορήγηση EPA & DHA να περιγράφουν όφελος μετά από 2 εβδομάδες χορήγησης, ενώ στις μελέτες που διεξήχθησαν με από του στόματος χορήγηση ιχθυελαίων η κλινική βελτίωση περιγράφηκε μετά από 3 μήνες <sup>(242)</sup>.

Όπως και στα λοιπά φλεγμονώδη νοσήματα, ο προτεινόμενος μηχανισμός δράσης των Ω-3 είναι η τροποποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης με την μείωση της παραγωγής μεσολαβητών που επάγουν την φλεγμονή (όπως το λευκοτριένιο B4) <sup>(243)</sup> και την αύξηση της παραγωγής μεσολαβητών με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (όπως η προσταγλανδίνη E3 και το λευκοτριένιο B5) <sup>(244,245)</sup>.

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι η χορήγηση ιχθυελαίων (EPA (0,01-4,1 gr) & DHA (0,01-2,7 gr) για έως 18 μήνες) σε πάσχοντες από ψωριασική αρθρίτιδα, συνοδεύεται από σημαντική βελτίωση του άλγους <sup>(214)</sup>. Τέλος με βάση το ότι οι πάσχοντες από ψωρίαση διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, είναι πιθανόν η συμπληρωματική λήψη ιχθυελαίων να τροποποιεί τον κίνδυνο αυτό.

### Ακμή

Ο ρόλος των Ω-3 στην αντιμετώπιση της ακμής είναι τριπλός, καθώς βελτιώνουν την κλινική βαρύτητα της νόσου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην αντιμετώπιση της επαγομένης από τα ρετινοειδή υπερτριγλυκεριδαιμίας και βελτιώνουν την ψυχική επιβάρυνση που προκαλεί στους ασθενείς η νόσος.

Όπως και στην ψωρίαση, ο αριθμός των μελετών που αφορούν στην συμπληρωματική χορήγηση Ω-3 σε πάσχοντες από ακμή είναι αρκετά περιορισμένος. Εντούτοις χαρακτηρίζονται από ενθαρρυντικά αποτελέσματα τόσο σε πάσχοντες από ήπια-μέτρια ακμή <sup>(246)</sup>, όσο και σε πάσχοντες από μέτρια-σοβαρή ακμή <sup>(247)</sup>. Το κλινικό όφελος αφορά στον αριθμό των φλεγμονωδών βλαβών και την βαρύτητα της φλεγμονής τους. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε γυναίκες πάσχουσες από ακμή στα πλαίσια συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών τα Ω-3 μπορεί να δράσουν εμμέσως και πέραν της τροποποίησης της φλεγμονώδους απόκρισης, μέσω βελτίωσης των μεταβολικών δεικτών του συνδρόμου και μείωσης της υπερανδρογοναιμίας <sup>(248)</sup>.

Μια δευτερεύουσα χρήση των Ω-3 σε πάσχοντες από ακμή, αφορά στην αντιμετώπιση της επαγομένης από τα ρετινοειδή υπερτριγλυκεριδαιμίας (Retinoid-Induced Hypertriglyceridemia). Εκτός της θεραπευτικής αντιμετώπισης της επαγομένης από τα ρετινοειδή υπερτριγλυκεριδαιμίας, τα Ω-3 μπορεί να χρησιμοποιηθούν και προληπτικά, όπως φαίνεται από την μελέτη των Krishna et al. <sup>(249)</sup>, στην οποία η προληπτική χορήγηση Ω-3 σε ασθενείς που πρόκειται να ξεκινήσουν αγωγή με ισοτρετινοΐνη, μείωσε σημαντικά τα επίπεδα τριγλυκεριδίων του ορού κατά την διάρκεια 6μηνιαίας θεραπείας.

Τέλος, λαμβάνοντας υπόψη την ψυχική επιβάρυνση που προκαλεί η νόσος, είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η χορήγηση Ω-3 σε πάσχοντες από ακμή συνοδεύεται από βελτίωση δεικτών ψυχικής, συναισθηματικής και κοινωνικής ευεξίας <sup>(250)</sup>.

### Ατοπική δερματίτιδα

Κατ' αντιστοιχία με την ψωρίαση και την ακμή, ο αριθμός των μελετών που αφορούν στην συμπληρωματική χορήγηση Ω-3 σε πάσχοντες από ακμή είναι αρκετά περιορισμένος. Παρά τον μικρό αριθμό των διεξαχθεισών

μελετών <sup>(251-253)</sup> τα κλινικά αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά και αφορούσαν τόσο στην βαρύτητα της νόσου, όσο και στην επιμέρους κλινική συμπτωματολογία (κνησμός, απολέπιση, λεικηνοποίηση των βλαβών). Οι δόσεις EPA & DHA που χρησιμοποιήθηκαν κυμαίνονταν από 5.000 έως 8.200 mg ημερησίως.

### Ξηροφθαλμία

Αν και η αντιμετώπιση της ξηροφθαλμίας αποτελεί μια από τις συνθετέστερες ενδείξεις συμπληρωματικής χορήγησης Ω-3, τα ευρήματα που αφορούν στην αποτελεσματικότητα τους ως συμπληρωματική θεραπεία είναι αντικρουόμενα.

**Μελέτες παρατήρησης:** Στοιχεία από μια εγκάρσια μελέτη που αφορούσε σε γυναίκες οι οποίες συμμετείχαν στην Women's Health Study (32.470 γυναίκες, ηλικίας 45-84), κατέδειξαν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης Ω-3 και του κινδύνου ξηροφθαλμίας. Πιο συγκεκριμένα γυναίκες στο υψηλότερο πεμπτημόριο της συνολικής διατροφικής πρόσληψης Ω-3 (μέσος όρος 1.990 mg ημερησίως) είχαν 17% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ξηροφθαλμίας εν συγκρίσει με τις γυναίκες στο χαμηλότερο πεμπτημόριο (μέση πρόσληψη 920 mg ημερησίως) <sup>(254)</sup>. Η συσχέτιση αυτή αφορούσε κυρίως στο DHA - οι γυναίκες στα υψηλότερα έναντι των χαμηλότερων πεμπτημορίων της πρόσληψης DHA είχαν 12% χαμηλότερο κίνδυνο ξηροφθαλμίας- και όχι στο EPA. Εν αντιθέσει με τα ευρήματα αυτά, σε μια άλλη μελέτη διατομής 322 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, η διατροφική πρόσληψη Ω-3 δεν συσχετίστηκε με τον επιπολασμό της ξηροφθαλμίας <sup>(255)</sup>.

**Παρεμβατικές Μελέτες:** Κατ' αντιστοιχία με τις μελέτες παρατήρησης και οι παρεμβατικές μελέτες (αφορούσαν στην χορήγηση EPA & DHA ως συμπλήρωμα διατροφής) σε πάσχοντες από ξηροφθαλμία, συνοδεύτηκαν από αντικρουόμενα αποτελέσματα. Επιπροσθέτως χαρακτηρίζονται από μεγάλη ετερογένεια, τόσο ως προς την χορηγούμενη δόση, όσο και την διάρκεια αυτής <sup>(256)</sup>.

Οι μελέτες που περιέγραψαν οφέλη από την συμπληρωματική χορήγηση Ω-3 στην ξηροφθαλμία διεξήχθησαν με δόσεις που κυμαίνονταν μεταξύ 1.000 mg (650 mg EPA συν 350 mg DHA) <sup>(257)</sup> και 2.240 mg Ω-3 (1.680 mg EPA και 560 mg DHA) <sup>(258)</sup> για 3 μήνες. Η βελτίωση αφορούσε τόσο στην βαρύτητα της συμπτωματολογίας, όσο και στην αύξηση του χρόνου διάσπασης και στην μείωση της ωσμωτικότητας της δακρυϊκής στιβάδας.

Ωστόσο σε μια πιο πρόσφατη τυχαίοποιημένη διπλή-τυφλή κλινική μελέτη, τα συμπληρώματα ιχθυελαίου δεν απεδείχθησαν καλύτερα του εικονικού φαρμάκου στην μείωση της βαρύτητας της ξηροφθαλμίας, στον όγκο και στην ποιότητα των δακρύων και στην διατήρηση της ακεραιότητας του επιπεφυκότα και του κερατοειδούς <sup>(259)</sup>.

### IgA νεφροπάθεια

Ο μηχανισμός με τον οποίο τα Ω-3 δύναται να βοηθήσουν τους πάσχοντες από IgA Νεφροπάθεια, περιλαμβάνει την μείωση της παραγωγής φλεγμονωδών μεσολαβητών, η οποία προκαλείται απόρροια της σπειραματικής εναπόθεσης της IgA ανοσοσφαιρίνης. Η μείωση της φλεγμονής στο νεφρικό σπείραμα βοηθάει στην διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας και στην πρόληψη της νεφρικής ανεπάρκειας.

Τα ευρήματα από τις διεξαχθείσες κλινικές μελέτες, αν και αντικρουόμενα, είναι πολλά υποσχόμενα, καθώς σε αρκετές εξ αυτών επετεύχθη επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου <sup>(260,261)</sup>. Οι χρησιμοποιηθείσες δόσεις κυμαίνονταν μεταξύ 1,4 και 5,1 gr ημερησίως και η διάρκεια χορήγησης για 6 έως 24 μήνες. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την απουσία αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών δικαιολογεί την συμπληρωματική χορήγηση Ω-3 ως προσθήκη επί της κλασσικής αγωγής.

### Νευροψυχιατρικές νόσοι

#### *Διαταραχές φάσματος του αυτισμού (ASD)*

Ο πιθανός προληπτικός και θεραπευτικός ρόλος των Ω-3 λιπαρών στις διαταραχές του αυτιστικού φάσματος (ASD) στηρίζεται στις βιολογικές ιδιότητες τους (συμμετοχή στην νευρωνική ανάπτυξη και τον σχηματισμό των συνάψεων) και στην παρατήρηση ότι σε πάσχοντες από (ASD) περιγράφονται διαταραχές των PUFAs της συστηματικής κυκλοφορίας <sup>(262)</sup>.

Τα διαθέσιμα δεδομένα εντούτοις προέρχονται από μικρού μεγέθους κλινικές μελέτες και ως εκ τούτου δεν επαρκούν για την διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Πιο συγκεκριμένα, σε μια συστηματική ανασκόπηση 6 τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών στις οποίες εξετάστηκε η επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης Ω-3 επί της συμπτωματολογίας των ASD <sup>(236)</sup>, περιγράφηκε μια μικρή βελτίωση στους δείκτες κοινωνικής αλληλεπίδρασης και των περιοριστικών ή επαναλαμβανόμενων προτύπων συμπεριφοράς κατόπιν 6-16 εβδομάδες (EPA: 0,70-0,84 gr και DHA: 0,46-0,70 gr ημερησίως). Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε 2 άλλες μετα-αναλύσεις που δημοσιεύτηκαν το ίδιο έτος (2017) <sup>(271,272)</sup>.

#### *Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής ή/και υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ) - (ADHD - Attention Deficit Hyperactivity Disorder)*

Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 10 μελετών σε παιδιά με ΔΕΠΥ ή σχετικές νευροαναπτυξιακές διαταραχές, όπως η Αναπτυξιακή Διαταραχή Συντονισμού των Κινήσεων (Δυσπραξία), η συμπληρωματική χορήγηση Ω-3 λιπαρών δεν προκάλε-

σε βελτίωση της συναισθηματικής αστάθειας, των διαταραχών της συμπεριφοράς, και της επιθετικότητας <sup>(273)</sup>. Ωστόσο, η ανάλυση των δεδομένων μόνο των υψηλότερης ποιότητας μελετών και εκείνων με αυστηρά κριτήρια επιλεξιμότητας, κατέδειξε ότι η συμπληρωματική χορήγηση Ω-3 (60-1.296 mg ημερησίως EPA ή/και DHA) βελτίωσαν σημαντικά την συναισθηματική αστάθεια και την αντιθετική συμπεριφορά, όπως αυτές αξιολογήθηκαν από τους γονείς.

### **Μείζων κατάθλιψη και διπολική διαταραχή**

Δεδομένα από οικολογικές μελέτες έδειξαν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης θαλασσινών και του επιπολασμού της μείζονος κατάθλιψης <sup>(274)</sup> και της διπολικής διαταραχής <sup>(275)</sup>. Επιπροσθέτως αρκετές μικρές μελέτες διαπίστωσαν ότι οι συγκεντρώσεις Ω-3 λιπαρών οξέων είναι χαμηλότερες στο πλάσμα <sup>(276-278)</sup> και στον λιπώδη ιστό <sup>(279)</sup> ατόμων που πάσχουν από κατάθλιψη σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Ο πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός συσχέτισης της διατροφικής πρόσληψης των Ω-3 λιπαρών οξέων και της πρόληψης κατάθλιψης, δεν έχει διευκρινιστεί, έχει προταθεί εντούτοις ότι περιλαμβάνει την ρύθμιση των νευρωνικών οδών σηματοδότησης και της παραγωγής εικοσανοειδών (τροποποίηση νευροφλεγμονής) <sup>(280)</sup>.

Σε μια ανασκόπηση του 2012, του συνόλου των διεξαχθεισών μελετών που αφορούσαν στον ρόλο της συμπληρωματικής χορήγησης Ω-3 στην πρόληψη και θεραπεία των διαφόρων τύπων κατάθλιψης, όφελος περιγράφηκε μόνο σε πάσχοντες από μείζονα κατάθλιψη και διπολική διαταραχή <sup>(281)</sup>. Το κλινικό όφελος ήταν μεγαλύτερο όταν τα Ω-3 χορηγούνταν επικουρικά της κλασικής αντικαταθλιπτικής αγωγής. Στις μελέτες, στις οποίες τα Ω-3 χορηγήθηκαν ως μονοθεραπεία, το EPA ως μονοθεραπεία ήταν πιο αποτελεσματικό από το DHA, ενώ σε συνδυαστική χορήγηση EPA & DHA το όφελος ήταν μεγαλύτερο όταν η αναλογία EPA:DHA της συνδυαστικής αγωγής ήταν >1,5-2,0 <sup>(282)</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα επί της βελτίωσης της μείζονος κατάθλιψης και της διπολικής διαταραχής περιγράφηκαν και σε μια μετα-ανάλυση 11 κλινικών μελετών του 2014 <sup>(283)</sup>. Επιπροσθέτως, σε ό,τι αφορά στην διπολική διαταραχή η καθημερινή πρόσληψη 1.000 mg Ω-3 PUFA για τρεις μήνες, συνοδεύτηκε από μείωση της σοβαρότητας των μανιακών επεισοδίων <sup>(284)</sup>.

Αν και οι διεξαχθείσες μελέτες συμπληρωματικής χορήγησης Ω-3 λιπαρών στην μείζονα κατάθλιψη και στην διπολική διαταραχή χαρακτηρίζονται από υποσχόμενα αποτελέσματα, το μικρό δείγμα των ασθενών, η μεγάλη ετερογένεια των χορηγούμενων δόσεων και της διάρκειας χορήγησης καθώς και η συγχορήγηση φαρμακευτικής αγωγής <sup>(281,282)</sup>, καθιστούν αναγκαίο τον σχεδιασμό μεγαλύτερου εύρους μελετών, για τον καθορισμό του ακριβούς κλινικού οφέλους.

### **Σχιζοφρένεια**

Σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια έχουν περιγραφεί διαταραχές στην σύσταση των PUFAs των κυτταρικών μεμβρανών των ερυθρών αιμοσφαιρίων <sup>(285)</sup> και μείωση του επιπέδου των Ω-3 του ορού <sup>(287)</sup>. Οι διαταραχές αυτές αποδίδονται σε διάφορους μηχανισμούς που περιλαμβάνουν την διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων, το αυξημένο οξειδωτικό στρες και τις αλλαγές στην διατροφή που οφείλονται στην νόσο <sup>(285)</sup>.

Η χρήση συμπληρωμάτων Ω-3 λιπαρών οξέων στα πλαίσια μείωσης των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας ή/και του περιορισμού των ανεπιθύμητων ενεργειών της αντιψυχωσικής αγωγής έχει διερευνηθεί σε πολλές κλινικές μελέτες <sup>(283,286,287)</sup>. Στην πιο πρόσφατη εξ αυτών η ημερήσια χορήγηση EPA (740 mg) και DHA (400 mg) μείωσε το άγχος και την καταθλιπτική συμπτωματολογία σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα σχιζοφρένεια χωρίς, ωστόσο, να επιδρά επί των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας <sup>(287)</sup>.

Ένα έμμεσο όφελος από την χορήγηση Ω-3 σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια είναι στην αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας που εμφανίζεται συχνά <sup>(288)</sup> και η οποία συμβάλλει στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, που αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου σε αυτούς τους ασθενείς <sup>(289)</sup>.

## **Ω-6 Λιπαρά Οξέα στην κλινική πράξη**

Η θέση των Ω-6 λιπαρών στην πρόληψη και στην θεραπεία νοσημάτων, αφορά καθ' ολοκληρίαν στο γ-λινολενικό οξύ (GLA). Το κλινικό όφελος της χορήγησης του GLA προκύπτει από την ικανότητα του να τροποποιεί την φλεγμονώδη απόκριση μέσω της ρυθμιστικής επίδρασης του στον μεταβολισμό των εικοσανοειδών. Πιο συγκεκριμένα η αυξημένη διατροφική πρόσληψη GLA αυξάνει την ποσότητα του παραγομένου μέσω επιμήκυνσης δίχομου-γ-λινολενικού (DGLA), το οποίο συσσωρεύεται στα φωσfolιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών <sup>(53)</sup>. Η αυξημένη συσσώρευση του DGLA δεν συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή AA, λόγω της μειωμένης δραστηριότητας της Δ<sup>5</sup> δεσαστουράσης η οποία αδυνατεί να μετατρέψει σε AA τις υψηλές ποσότητες DGLA. Ως εκ τούτου υπάρχει λιγότερο διαθέσιμο υπόστρωμα για την σύνθεση εικοσανοειδών προερχόμενων από το AA, η πλειονότητα των οποίων χαρακτηρίζεται από προ-φλεγμονώδεις ιδιότητες (PGE<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> και 5-HETE) <sup>(54)</sup>. Επιπροσθέτως το συσσωρευόμενο DGLA αποτελεί υπόστρωμα για την παραγωγή εικοσανοειδών με αντιφλεγμονώδεις, αντιθρομβωτικές, αγγειοδιασταλτικές, μυοχαλαρωτικές και αντιυπερπλαστικές ιδιότητες <sup>(53-55)</sup>.

Το GLA ανευρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες, στο Evening Primrose (νυχτολούλουδο), στο Starflower (Borago officinalis ή μπόραγκο) και στην μαύρη σταφίδα (Black currant), το έλαιο των οποίων αποτελεί την πρώτη ύλη παρασκευής συμπληρωμάτων διατροφής GLA.

### Προεμμηνορυσιακό σύνδρομο (PMS)

Το προεμμηνορυσιακό σύνδρομο περιγράφει ένα σύνολο δυσάρεστων οργανικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων (Πίνακας 34.10), τα οποία εμφανίζονται περίπου μία με δύο εβδομάδες πριν από την εμμηνορροσία και σχετίζονται άμεσα με τις ορμονικές μεταβολές που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου του γυναικείου κύκλου. Υπολογίζεται ότι το 85% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας εμφανίζει κάποιου βαθμού PMS, με το 5% αυτών να εμφανίζουν έντονη συμπτωματολογία η οποία περιορίζει τις καθημερινές δραστηριότητες. Το σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή κατά την διάρκεια της αναπαραγω-

γικής ζωής της γυναίκας, με κορύφωση της συχνότητάς του μεταξύ της δεύτερης και της τρίτης δεκαετίας της ζωής.

Η παθογένεση του PMS, παραμένει εν πολλοίς άγνωστη. Φαίνεται ωστόσο οι γυναίκες με PMS παρουσιάζουν μια μείωση στα επίπεδα της προσταγλανδίνης E<sub>1</sub>, απόρροια μιας ανεπάρκειας στα απαραίτητα λιπαρά οξέα. Η μείωση της προσταγλανδίνης E<sub>1</sub> προκαλεί αυξημένη ευαισθητοποίηση στην προλακτίνη, η οποία παράγεται μετά την ωορρηξία και αυξάνεται σταδιακά κατά την διάρκεια της εκκριντικής φάσης του καταμήνιου κύκλου <sup>(294)</sup>.

Η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του προεμμηνορυσιακού συνδρόμου αποτελεί την βασικότερη ένδειξη χορήγησης του GLA ως συμπλήρωμα διατροφής <sup>(290)</sup>, με το σύνολο των κλινικών μελετών να έχουν διεξαχθεί με το έλαιο νυχτολούλουδου (Evening Primrose oil - EPO) (Πίνακας 34.11).

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ PMS	
<b>Μεταβολές της διάθεσης και αγχώδεις εκδηλώσεις</b>	
Κατάθλιψη Εριστική διάθεση Θυμός Κλάμα χωρίς ιδιαίτερο λόγο Άγχος Επιδείνωση των συμπτωμάτων προϋπάρχοντος ψυχιατρικού νοσήματος Τάση απομόνωσης από το οικογενειακό και το κοινωνικό περιβάλλον	
<b>Μεταβολές της όρεξης</b>	
Μεγάλη επιθυμία για γλυκές ή αλμυρές τροφές, συνήθως σοκολάτα, καθώς και για λιπαρά τρόφιμα και αμυλώδη	
<b>Διαταραχές της προσοχής</b>	
Αδυναμία συγκέντρωσης Σύγχυση Δυσκολία προσήλωσης Επιρρέπεια σε ατυχήματα Διαταραχές μνήμης Μείωση εργασιακής επίδοσης	
<b>Οργανικές μεταβολές</b>	
Μαστωδυνία Κατακράτηση υγρών Μετεωρισμός Κεφαλαλγία Οσφυαλγία Εύκολη κόπωση	

Πίνακας 34.10: Συμπτωματολογία προεμμηνορυσιακού συνδρόμου.

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΕΡΟ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΡMS

Χαρακτηριστικά Μελέτης	Χορηγούμενη δόση	Αποτελέσματα
Μετα-ανάλυση 7 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών <sup>(291)</sup>	3-6 gr ΕΡΟ, ημερησίως	Δεν εξήχθησαν σημαντικά αποτελέσματα σχετικά με τα οφέλη χορήγησης. Υψηλό προφίλ ασφάλειας ακόμη και στην υψηλή ημερήσια δόση των 6 gr
Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο <sup>(292)</sup>	ΕΡΟ που παρείχε 180 mg GLA, ημερησίως	Αύξηση του GLA, DGLA στα φωσφολιπίδια πλάσματος Βελτίωση της σοβαρότητας και της διάρκειας του ΡMS
Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο <sup>(293)</sup>	1,5 gr ΕΡΟ, ημερησίως	Σημαντική μείωση της βαθμολογίας σοβαρότητας του ΡMS (ΡMS severity score)

Πηγή: US Department of Agriculture ARS. USDA National Nutrient Database for Standard Reference <sup>(67)</sup>

Πίνακας 34.11: Κλινικές μελέτες αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας του ελαίου νυχτολούλουδου στο προεμμηνορυσιακό σύνδρομο.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η χορήγηση του GLA βοηθάει στην μείωση της βαρύτητας των συμπτωμάτων του συνδρόμου, φαίνεται ότι είναι μέσω της αποκατάστασης της ανισορροπίας των επιπέδων της προσταγλανδίνης Ε1. Επιπροσθέτως η χορήγηση GLA αυξάνει την παραγωγή εικοσανοειδών με:

- δράση νευροδιαβιβαστή (βελτιώνοντας τα ψυχικά συμπτώματα του ΠΕΣ),
- αγγειοδιασταλτική δράση (βελτιώνοντας την νεφρική αιμάτωση και μειώνοντας την κατακράτηση υγρών),
- αντιφλεγμονώδη δράση (βελτιώνει την μαστωδυνία, την κεφαλαλγία και την οσφυαλγία του ΠΕΣ).

## Μαστωδυνία (Μασταλγία)

Η μαστωδυνία ορίζεται ως μονόπλευρο ή αμφοτερόπλευρο άλγος στους μαστούς. Υπολογίζεται ότι 7 στις 10 γυναίκες θα εμφανίσουν μαστωδυνία κάποια στιγμή στη ζωή τους. Αναλόγως του χρόνου και τρόπου εμφάνισης της, η μαστωδυνία διακρίνεται σε <sup>(295)</sup>:

- **Κυκλική μαστωδυνία:** αποτελεί μαστωδυνία που εμφανίζεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας κατά την περίοδο της εμμήνου ρήσεως. Πρόκειται για τον πόνο στους μαστούς στο πλαίσιο της περιόδου της γυναίκας και θεωρείται ορμονικής αιτιολογίας.
- **Μη κυκλική μαστωδυνία:** αποτελεί διαρκή μαστωδυνία που δεν σχετίζεται με την έμμηνο ρήση. Πέραν του μαστού μπορεί να προέρχεται και από

άλλα σημεία του σώματος και να γίνεται αισθητός αντανακλαστικά στον μαστό.

Ο ρόλος της χορήγησης GLA στην αντιμετώπιση της μαστωδυνίας, έχει μελετηθεί κυρίως σε γυναίκες πάσχουσες από κυκλική μαστωδυνία και στηρίχθηκε στην παρατήρηση ότι επί έλλειψης GLA και των παραγώγων αυτού, προκαλείται ευαισθητοποίηση του μαστού στις ορμόνες του φύλου <sup>(296)</sup>.

Οι διεξαχθείσες κλινικές μελέτες έγιναν με την καθημερινή χορήγηση 1-3 gr ελαίου νυχτολούλουδου για 3-6 μήνες <sup>(297-304)</sup>, με την συντριπτική πλειοψηφία αυτών να περιγράφει σημαντικό κλινικό όφελος και υψηλό προφίλ ασφάλειας, καθιστώντας το ΕΡΟ, ως μια ασφαλή και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της κυκλικής μαστωδυνίας.

## Εξάψεις εμμηνόπαυσης

Το έλαιο νυχτολούλουδου αποτελεί την πλέον διαδεδομένη μη φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση των εξάψεων της εμμηνόπαυσης. Οι εξάψεις οφείλονται σε παροδική αγγειοδιαστολή των αγγείων του δέρματος, λόγω διαταραχών στην παραγωγή κατεχολαμινών, νευροδιαβιβαστών και προσταγλανδινών, απόρροια της έλλειψης των οιστρογόνων. Ο προτεινόμενος μηχανισμός δράσης του GLA είναι η ρυθμιστική του δράση επί της παραγωγής των προσταγλανδινών και μέσω αυτής η μείωση της αγγειοδιαστολής.

Παρά την ευρεία χρήση του ωστόσο, η πλειονότητα των διεξαχθεισών μελετών που περιγράφουν οφέλη, στηρίζονται σε κλίμακες αυτοαξιολόγησης των συμπτωμάτων από τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες <sup>(305)</sup>. Σε μια

μικρού μεγέθους διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 56 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (45-59 ετών), η χορήγηση 500 mg ελαίου νυχτολούλουδου, δύο φορές ημερησίως για 6 εβδομάδες, συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική μείωση της βαρύτητας των εξάψεων, χωρίς ωστόσο να συνοδεύεται από μείωση της συχνότητας και της διάρκειας τους, εν συγκρίσει με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου<sup>(306)</sup>. Επιπροσθέτως η ομάδα λήψης του ελαίου νυχτολούλουδου εμφάνισε σημαντική βελτίωση στους δείκτες κοινωνικότητας και σεξουαλικής ζωής<sup>(306)</sup>. Το μικρό μέγεθος της μελέτης αυτής, σε συνδυασμό με το ότι η αξιολόγηση της βαρύτητας των εξάψεων στηρίζεται σε αυτοαξιολόγηση, καθιστούν αναγκαίο τον σχεδιασμό μεγαλύτερου μεγέθους μελετών για την αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας του ελαίου νυχτολούλουδου στις εξάψεις της εμμηνόπαυσης.

### Χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα (ατοπική δερματίτιδα / ρευματοειδής αρθρίτιδα / άσθμα)

Η διερεύνηση του ρόλου του GLA στην θεραπεία των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων στηρίχθηκε στην ιδιότητα του να τροποποιεί την φλεγμονώδη απόκριση μέσω της ρυθμιστικής επίδρασης του στον μεταβολισμό των εικοσανοειδών.

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών που διεξήχθησαν τις δεκαετίες του 1980 και του 1990 περιέγραψαν μια σημαντική κλινική αποτελεσματικότητα της χορήγησης ελαίων εμπλουτισμένων με GLA (έλαιο νυχτολούλουδου, μποράγκου, μαύρης σταφίδας και από καλλιέργειες μυκήτων) επί χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων<sup>(307,308)</sup>, όπως είναι η ατοπική δερματίτιδα<sup>(309-312)</sup> και η ρευματοειδής αρθρίτιδα<sup>(313-315)</sup>. Ωστόσο, αρκετές νεότερες μελέτες και μετα-αναλύσεις έθεσαν εν αμφιβολία τα συμπεράσματα των προηγουμένων μελετών και δημιούργησαν αμφιβολίες σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων GLA, τόσο επί της ατοπικής δερματίτιδας<sup>(316-318)</sup>, όσο και επί της RA<sup>(319,320)</sup>. Η ασυνέπεια των ευρημάτων πιθανώς οφείλεται στον σχεδιασμό των μελετών (μικρό μέγεθος), στην ετερογένεια των χορηγούμενων συμπληρωμάτων και στα κριτήρια επιλογής/συμπερίληψης των ασθενών (π.χ. δημογραφικά στοιχεία πληθυσμού και καταστάσεις ασθένειας)<sup>(318,321)</sup>.

Σε πάσχοντες από άσθμα η χορήγηση GLA σε συνδυασμό με Ω-3 PUFA (EPA & DHA) συνοδεύεται από αναστολή στην σύνθεση λευκοτριενίων<sup>(322-325)</sup> και βελτίωση στην ποιότητα της ζωής πασχόντων από μέτριας βαρύτητας άσθμα<sup>(324)</sup>, παρόμοια αυτής που επιτυγχάνεται με φαρμακευτικούς αναστολείς των λευκοτριενίων όπως η μοντελουκάστη και η ζαφιρλουκάστη<sup>(325)</sup>. Τα ευρήματα αυτά πάντως, χρειάζεται να επιβεβαιωθούν

σε τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες στις οποίες θα αξιολογείται η κλινική αποτελεσματικότητα του GLA με αντικειμενικούς δείκτες κλινικής αξιολόγησης (π.χ. λειτουργικές δοκιμασίες αναπνοής).

### Διαβητική νευροπάθεια

Από την αρχή της δεκαετίας του 90, το GLA χρησιμοποιήθηκε ως ένας τροποποιητικός παράγοντας της διαβητικής νευροπάθειας<sup>(326-328)</sup>. Η χρήση του στηρίχθηκε στο ότι αποτελεί βασικό δομικό στοιχείο των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών των περιφερικών νευρών<sup>(329)</sup> και στο ότι η μείωση της παραγωγής του ή/και η αύξηση του καταβολισμού του έχουν συσχετιστεί με διαταραχή της νευρικής αγωγιμότητας των περιφερικών νευρών σε ασθενείς με ΣΔ II<sup>(330,331)</sup>. Σε ζωικά μοντέλα διαβήτη η χορήγηση GLA έχει αποδειχθεί ότι αποκαθιστά την νευρική αγωγιμότητα<sup>(332)</sup>, ενώ σε πάσχοντες από διαβητική νευροπάθεια απεδείχθη ωφέλιμη σε πληθώρα νευροφυσιολογικών παραμέτρων που συνοδεύουν την νόσο, όπως η διαταραχή της αλγαισθησίας και της θερμαιοσθησίας<sup>(326)</sup>. Σε μια πρόσφατη πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη που διεξήχθη στην Κορέα, η χορήγηση GLA (320 mg, ημερησίως) σε πάσχοντες από επώδυνη διαβητική νευροπάθεια ήταν εξίσου αποτελεσματική στην μείωση του άλγους με την ημερήσια χορήγηση 600 mg α-λιποϊκού οξέος, όπως αυτή καθορίστηκε με την χρήση της οπτικής αναλογικής κλίμακας πόνου (VAS - Visual Optical Scale)<sup>(333)</sup>.

Παρά τον σχετικά μικρό μειωμένο αριθμό βιβλιογραφικών αναφορών η χορήγηση GLA σε πάσχοντες από διαβητική νευροπάθεια θα μπορούσε να είναι μια χρήσιμη επικουρική θεραπευτική επιλογή, ειδικά στα αρχικά στάδια της νόσου, δεδομένου τόσο του εξαιρετικού προφίλ ασφάλειας του όσο και της έλλειψης αποτελεσματικής φαρμακευτικής αγωγής.

### Καρκίνος

Μια εξαιρετικά ενδιαφέρουσα βιολογική δράση του GLA είναι η επαγωγή της απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων, χωρίς την πρόκληση αντίστοιχης δράσης επί των φυσιολογικών κυττάρων<sup>(334)</sup>.

Αυτή η εκλεκτική επαγωγή της απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων είναι τόσο έμμεση, μέσω COX & LOX επαγομένων μηχανισμών όσο και άμεση, μέσω της πρόκλησης οξειδωτικής βλάβης<sup>(335-338)</sup>. Πιο συγκεκριμένα στην πλειονότητα των διεξαχθεισών μελετών έχει περιγραφεί αύξηση κατά 2-3 φορές κατά μέσο όρο στην παραγωγή ελευθέρων ριζών μετά την εφαρμογή GLA. Επιπροσθέτως το GLA ασκεί ανασταλτική επίδραση επί της έκφρασης των ογκογονιδίων ras και Bcl-2 και προκαλεί αυξημένη έκφραση του p53<sup>(339-343)</sup>, υποδηλώνοντας έναν ρόλο επί της πρόληψης της νόσου.

Οι παραπάνω in vitro περιγραφείσες δράσεις του GLA, έχουν επιβεβαιωθεί σε ζωικά μοντέλα όπου το GLA ήταν αποτελεσματικό στην θεραπεία θηλωμάτων του δέρματος, χημικά επαγόμενων όγκων ήπατος και περιτοναϊκών όγκων <sup>(344-347)</sup>. Η πιο γνωστή μελετημένη επίδραση του GLA επί του καρκίνου πάντως, αφορά στο εγκεφαλικό γλοίωμα, όπου τόσο σε ζωικά μοντέλα, όσο και σε 3 ανοικτές κλινικές μελέτες σε ανθρώπους <sup>(348-350)</sup> η ενδοογκική έγχυση GLA προκάλεσε μείωση του μεγέθους του όγκου, χωρίς επίδραση επί του περιβάλλοντος ιστού.

Τα παραπάνω ευρήματα δικαιολογούν την διεξαγωγή μεγαλύτερου μεγέθους μελετών για την διερεύνηση του ρόλου του GLA ως συμπληρωματική αγωγή έναντι του καρκίνου καθώς και των αποτελεσματικότερων φαρμακοτεχνικών μορφών του.

## Ασφάλεια λήψης Ω-3 Λιπαρών Οξέων

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες Flax seed oil

Αν και το έλαιο λιναρόσπορου είναι γενικά καλά ανεκτό, οι υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσουν μαλακά κόπρανα ή διαρροϊκές κενώσεις <sup>(351)</sup>. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν περιγραφεί σε παρεντερική χορήγηση ελαίου λιναρόσπορου <sup>(352)</sup>.

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες ιχθυελαίων

Σε άτομα χωρίς ιστορικό αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα θαλασσινά δεν έχουν περιγραφεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με την λήψη ιχθυελαίου. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του ιχθυελαίου είναι η επίγευση ψαριού και οι γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, επιγαστραλγία και διάρροια). Η συχνότητα εμφάνισης των γαστρεντερικών διαταραχών είναι ανάλογη της προσλαμβανόμενης δόσης του ιχθυελαίου.

#### Ω-3 Λιπαρά Οξέα, κίνδυνος αιμορραγίας και συγχρόνηση με αντιπηκτικά

Τα Ω-3 λιπαρά οξέα διαθέτουν αντιαιμοπεταλιακές ιδιότητες (μέσω αναστολής της παραγόμενης θρομβοξάνης), γεγονός που συμβάλλει στην καρδιοπροστατευτική τους δράση. Ως εκ τούτου τα ερωτήματα που τίθενται, είναι:

1. το κατά πόσον αυτή η αντιαιμοπεταλιακή δράση, αυξάνει ή όχι τον κίνδυνο αιμορραγίας
2. και εάν αντενδείκνυται η συγχρόνηση των Ω-3 λιπαρών οξέων με αντιπηκτικά.

Η αντιπηκτική δράση των Ω-3 λιπαρών οξέων έχει μελετηθεί επιστημονικά στα ιχθυέλαια. Σε σχέση με το πρώτο ερώτημα της αύξησης του κινδύνου αιμορραγίας, έχει περιγραφεί σε Εσκιμώους σημαντική παράταση των χρόνων πήξης και αυξημένη συχνότητα αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε πολύ υψηλή πρόσληψη EPA + DHA (6,5 gr ημερησίως), αν και δεν έχει καθοριστεί κατά πόσον η υψηλή πρόσληψη EPA και DHA είναι ο μόνος παράγοντας που ευθύνεται για την εμφάνιση αιμορραγικής διάθεσης <sup>(354)</sup>. Σύμφωνα με το FDA πάντως, η ημερήσια πρόσληψη έως και 3 gr Ω-3 λιπαρών οξέων μακράς αλύσου (EPA και DHA) αναγνωρίζεται γενικά ως ασφαλής (GRAS - Generally Recognized As Safe). Επιπροσθέτως δεδομένα από την βιβλιογραφία δείχνουν ότι η πρόσληψη λιγότερων από 3 gr EPA και DHA ημερησίως, είναι απίθανο να προκαλέσει κλινικά σημαντική αιμορραγία <sup>(58,356)</sup>. Σύμφωνα μάλιστα με την EFSA <sup>(361)</sup> ημερήσια δόση έως 5 gr EPA και DHA δεν συνοδεύεται από αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Παρόλα αυτά, άτομα με διαταραχές πήξης συνιστανται να λαμβάνουν ιχθυέλαια υπό ιατρική παρακολούθηση <sup>(354, 356)</sup>.

Σε σχέση με το δεύτερο ερώτημα, η συγχρόνηση ιχθυελαίων και αντιπηκτικών, δεν αποτελεί αντένδειξη σύμφωνα με το FDA και το Ινστιτούτο Ιατρικής των ΗΠΑ, αλλά συνιστά προφύλαξη και ως εκ τούτου πρέπει να γίνεται υπό ιατρική παρακολούθηση. Η συγχρόνηση ιχθυελαίων και βαρφαρίνης ή λοιπών κουμαρινικών αντιπηκτικών επηρεάζει τον χρόνο πήξης <sup>(358)</sup> αν και ημερήσιες δόσεις 3-6 gr ιχθυελαίου δεν επηρεάζουν σημαντικά το status πηκτικότητας των ασθενών αυτών <sup>(33)</sup>. Σε κάθε περίπτωση ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη και κουμαρινικά αντιπηκτικά συνιστάται να προβαίνουν σε τακτικότερο έλεγχο του INR, όταν λαμβάνουν ιχθυέλαια.

#### Ιχθυέλαια και ανοσοκαταστολή

Αν και η καταστολή της φλεγμονώδους απόκρισης που ακολουθεί την υψηλή πρόσληψη Ω-3 λιπαρών οξέων μακράς αλύσου μπορεί να ωφελήσει άτομα πάσχοντα από χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, θα μπορούσε να μειώσει θεωρητικά την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να καταστρέφει παθογόνα <sup>(343)</sup>. Μελέτες που συγκρίνουν ex vivo δείκτες λειτουργίας των ανοσοκυττάρων μετά την συμπληρωματική χορήγηση EPA και DHA, έχουν περιγράψει μειωμένη ανοσολογική λειτουργία σε ημερήσιες δόσεις 0,9 gr EPA και 0,6 gr για DHA <sup>(356)</sup>. Αν και δεν είναι σαφές κατά πόσον τα ευρήματα αυτά μεταφράζονται σε μειωμένη in vivo ανοσολογική απόκριση, αρκετοί ερευνητές θεωρούν ότι η χορήγηση των συγκεκριμένων δόσεων EPA και DHA πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Αντιθέτως σύμφωνα με την EFSA <sup>(361)</sup> ημερήσια δόση έως 5 gr EPA και DHA δεν συνοδεύεται από διαταραχή της λειτουργίας του ανοσοποιητικού.

### Ιχθυέλαια και περιβαλλοντικές επιμολύνσεις

Τα ψάρια αποτελούν αναπόσπαστο μέρος του φυσικού περιβάλλοντος και σαν τέτοιο υπόκειται σε έκθεση σε περιβαλλοντικές επιμολύνσεις, όπως είναι τα βαρέα μέταλλα (αρσενικό, μεθυλδράργυρος, κάδμιο κλπ), οι αφλατοξίνες, τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια, οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, τα αντιβιοτικά, τα παρασιτοκτόνα κλπ. Το γεγονός αυτό εγείρει ερωτηματικά σχετικά με την ασφάλεια τόσο της μακροχρόνιας διατροφικής πρόσληψης ψαριών, όσο και συμπληρωμάτων ιχθυελαίων.

#### Περιβαλλοντικές επιμολύνσεις στα ψάρια

Σαν γενικός κανόνας ισχύει ότι τα μεγαλύτερα ψάρια, όπως ο ξιφίας, τείνουν να περιέχουν υψηλότερα επίπεδα περιβαλλοντικών επιμολύνσεων <sup>(362)</sup>.

Αφαιρώντας το δέρμα, το λίπος και τα εσωτερικά όργανα των ψαριών πριν και στραγγίζοντας το λίπος που παράγεται κατά το μαγείρεμα μειώνεται εν μέρει η έκθεση σε λιποδιαλυτούς ρύπους όπως είναι τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια<sup>(363)</sup>. Εντούτοις οι πρακτικές αυτές δεν διασφαλίζουν την μείωση της έκθεσης στον μεθυλδράργυρο, ο οποίος αποτελεί και την πλέον επιβλαβή ουσία για τον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς η χρόνια έκθεση σε αυτόν έχει συσχετιστεί με πρόκληση εγκεφαλικής και νεφρικής βλάβης. Ιδιαίτερα επιβλαβείς είναι οι επιπτώσεις της έκθεσης στον αναπτυσσόμενο νευρικό

ιστό του κυήματος, των βρεφών και των μικρών παιδιών.

Στα πλαίσια μείωσης του κινδύνου περιβαλλοντικής έκθεσης τους σε μεθυλδράργυρο, το FDA και η Υπηρεσία Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ έχουν διατυπώσει κοινές συστάσεις για γυναίκες που σκοπεύουν να κυοφορήσουν ή κυοφορούν, ή θηλάζουν καθώς και για γονείς μικρών παιδιών (Πίνακας 34.12).

#### Περιβαλλοντικές επιμολύνσεις στα συμπληρώματα ιχθυελαίων

Παρόλο που αντίστοιχες ανησυχίες σχετικά με την πιθανότητα έκθεσης σε περιβαλλοντικούς ρύπους εγείρονται και σε χρόνια κατανάλωση συμπληρωμάτων ιχθυελαίων, φαίνεται ότι η χρήση των τελευταίων είναι σαφώς ασφαλέστερη της αντίστοιχης διατροφικής πρόσληψης ψαριών.

Αυτό επιτυγχάνεται με την μοριακή απόσταση κατά την διάρκεια παραγωγής των ιχθυελαίων και τον καθορισμό αυστηρών προτύπων σχετικά με τα ασφαλή επίπεδα περιβαλλοντικών ρύπων στα κυκλοφορούντα σκευάσματα ιχθυελαίων <sup>(364)</sup>. Ως εκ τούτου αρκετοί Επαγγελματίες υγείας συστήνουν κατά την διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας η διατροφική πρόσληψη EPA & DHA να επιτυγχάνεται μέσω συμπληρωμάτων, παρά μέσω της διατροφής.

Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι συμπληρώματα ιχθυελαίων που παρασκευάζονται από το σώμα του ψαριού (fish

### ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΤΩΝ ΗΠΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΕ ΜΕΘΥΛΔΡΑΡΓΥΡΟ

- Καταναλώστε 8-12 ουγκιές (226-340 gr περίπου) από μια ποικιλία ψαριών την εβδομάδα
  - Η ποσότητα αυτή αντιστοιχεί σε 2-3 μερίδες ψαριού εβδομαδιαίως
  - Σε μικρά παιδιά οι μερίδες προσαρμόζονται αναλόγως της ηλικίας και των θερμιδικών αναγκών
- Επιλέξτε ψάρια με χαμηλότερη περιεκτικότητα σε υδράργυρο (όπως π.χ. ο σολομός, ο τόνος και ο μπακαλιάρος)\*
- Αποφύγετε την κατανάλωση πλακολεπιδόψαρου, καρχαρία, ξιφία και σκουμπριού
- Πριν την κατανάλωση ψαριών, που προέρχονται από ερασιτεχνική αλιεία σε ρυάκια, ποτάμια και λίμνες, θα πρέπει να συμβουλευέστε τις οδηγίες που αφορούν σε περιβαλλοντική επιμολύνση των συγκεκριμένων υδάτινων διαμερισμάτων. Σε περίπτωση που δεν είναι εφικτή η πρόσβαση στην πληροφορία αυτή, η εβδομαδιαία κατανάλωση των ψαριών αυτών θα πρέπει να περιορίζεται στις 6 ουγκιές (171 gr περίπου) στον ενήλικα και στις 1-3 ουγκιές (28,35-85,04 gr περίπου) στα μικρά παιδιά
- Η προσθήκη ψαριών στην διατροφή, θα πρέπει να γίνεται πάντοτε εντός των ορίων κάλυψης των εκάστοτε θερμιδικών αναγκών

\* Σύμφωνα με τις Διατροφικές Οδηγίες 2015-2020 για τους Αμερικανούς <sup>(70)</sup> προτείνεται η κατανάλωση σολομού, αντσούγας, ρέγγας, σαρδέλας, στρειδιών του Ειρηνικού, πέστροφας και σκουμπριού Ατλαντικού και Ειρηνικού (όχι όμως σκουμπριού βασιλιά), οι οποίες είναι υψηλότερες σε EPA και DHA και χαμηλότερες σε μεθυλδράργυρο.

**Πίνακας 34.12: Συστάσεις της Υπηρεσίας Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ για την μείωση του κινδύνου περιβαλλοντικής έκθεσης σε μεθυλδράργυρο.**



body oils), περιέχουν μικρότερες ποσότητες λιποδιαλυτών περιβαλλοντικών ρύπων, όπως είναι τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια, εν συγκρίσει με συμπληρώματα από το ήπαρ του ψαριού (fish liver oils), όπως είναι επί παραδείγματι το μουρουνέλαιο, καθιστώντας τα ως την πλέον ασφαλή επιλογή.

### Ω-3 Λιπαρά Οξέα και κίνδυνος καρκίνου προστάτη

Αρκετές προοπτικές μελέτες και μελέτες ασθενών-μαρτύρων έχουν διερευνήσει την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων Ω-3 του αίματος ή της διατροφικής πρόσληψης Ω-3 και καρκίνου του προστάτη χαμηλής ή υψηλής διαφοροποίησης. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών ήταν αντικρουόμενα.

Ορισμένες μελέτες ασθενών-μαρτύρων και μελέτες σε σειρές ασθενών περιέγραψαν θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων Ω-3 του αίματος και του κινδύνου καρκίνου του προστάτη, ιδιαίτερα χαμηλής διαφοροποίησης, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα Ω-3 πιθανόν αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη.

Πιο συγκεκριμένα σε μια εμφωλευμένη μελέτη ασθενών-μαρτύρων η οποία αφορούσε άνδρες ηλικίας 55–84 ετών που συμμετείχαν στην Prostate Cancer Prevention Trial, τα επίπεδα DHA των φωσφολιπιδίων του ορού σχετίστηκαν θετικά με τον κίνδυνο χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνου προστάτη<sup>(367)</sup>. Αντίστοιχη συσχέτιση δεν περιγράφηκε για τον κίνδυνο καρκίνου προστάτη υψηλής διαφοροποίησης, ενώ τα επίπεδα EPA του ορού δεν σχετίστηκαν με κίνδυνο καρκίνου προστάτη, οιασδήποτε διαφοροποίησης.

Παρόμοια ήταν τα ευρήματα σε μελέτη σειράς ασθενών στην μελέτη SELECT (SELEnium and Vitamin E Cancer Prevention Trial), όπου ασθενείς στο υψηλότερο τεταρτημόριο Ω-3 λιπαρών των φωσφολιπιδίων του πλάσματος εμφάνιζαν 44% υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου προστάτη υψηλής διαφοροποίησης και 71% υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου προστάτη χαμηλής διαφοροποίησης εν συγκρίσει με ασθενείς στο χαμηλότερο τεταρτημόριο<sup>(368)</sup>. Αντίστοιχη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των Ω-3 των φωσφολιπιδίων του πλάσματος και του κινδύνου καρκίνου του προστάτη περιγράφηκε και στην κοορτή European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition<sup>(369)</sup>.

Εν αντιθέσει με τα παραπάνω ευρήματα, δεδομένα από άλλες μελέτες παρατήρησης καταδεικνύουν την αυξημένη διατροφική πρόσληψη Ω-3 ως παράγοντα μείωσης του κινδύνου του καρκίνου του προστάτη. Πιο συγκεκριμένα στην κοορτή NIH-AARP στην οποία συμμετείχαν 293.464 άνδρες, η αυξημένη κατανάλωση Ω-3 από ψάρια και συμπληρώματα ιχθυελαίου συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο θανατηφόρου καρκίνου του προστάτη<sup>(370)</sup>.

Αντίστοιχα στην προοπτική μελέτη Health Professionals Follow-up Study, στην οποία συμμετείχαν περισσότεροι από 47.000 άνδρες ηλικίας 40-75 ετών, η κατανάλωση ψαριών πάνω από τρεις φορές εβδομαδιαίως (αλλά όχι η συμπληρωματική λήψη ιχθυελαίου) συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο μεταστατικού καρκίνου του προστάτη<sup>(371)</sup>.

Παρόμοια ευρήματα περιγράφονται και σε συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις προοπτικών μελετών που αφορούν στην συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης Ω-3 (από ψάρια και ιχθυέλαια) και των επιπέδων Ω-3 ορού με τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη. Επί παραδείγματι, τα επίπεδα EPA ορού, αλλά όχι DHA, συσχετίστηκαν θετικά με τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη σε μια μετα-ανάλυση 7 μελετών 5.098 ανδρών με καρκίνο του προστάτη και 6.649 ανδρών χωρίς καρκίνο του προστάτη<sup>(372)</sup>, ενώ σε μια άλλη μετα-ανάλυση 12 μελετών 4.516 ανδρών με καρκίνο του προστάτη και 5.728 ανδρών χωρίς καρκίνο του προστάτη τα υψηλά επίπεδα Ω-3 ορού συσχετίστηκαν θετικά με νόσο χαμηλής διαφοροποίησης<sup>(372)</sup>.

Σε άλλες μελέτες ωστόσο, η διατροφική πρόσληψη Ω-3<sup>(374,376)</sup> ή/και τα επίπεδα των Ω-3 του ορού<sup>(375)</sup> δεν είχαν καμία επίδραση στον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη, ενώ η κατανάλωση ψαριών μείωσε την θνησιμότητα από καρκίνο του προστάτη, αλλά δεν είχε καμία επίδραση στην συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη<sup>(375)</sup>.

Συνοψίζοντας, η πλειοψηφία των μελετών που αφορούν στην διατροφική πρόσληψη Ω-3 από ψάρια και ιχθυέλαια περιγράφουν αρνητική συσχέτιση με τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη, ενώ αντιθέτως οι μελέτες που αφορούν στα επίπεδα Ω-3 ορού περιγράφουν θετική συσχέτιση. Το τελευταίο οφείλεται πιθανώς σε δευτεροπαθή αύξηση των Ω-3 ως απόρροια προϋπάρχουσας χρόνιας φλεγμονής η οποία προδιαθέτει σε καρκινογένεση, και ως εκ τούτου δεν στοιχειοθετεί αιτιώδη συνάφεια με τον κίνδυνο καρκίνου προστάτη.

Επί του παρόντος τα Ω-3 από την διατροφή και από τα ιχθυέλαια δεν σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου καρκίνου του προστάτη.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Τόσο η διατροφική πρόσληψη, όσο και η πρόσληψη μέσω συμπληρωμάτων των Ω-3 PUFAs δεν αντενδείκνυται στην κύηση και στην γαλουχία.

Εντούτοις η ασφάλεια της πρόσληψης των Ω-3 PUFAs (ALA, EPA, DHA) μέσω συμπληρωμάτων δεν έχει καθοριστεί κατά την κύηση και την γαλουχία<sup>(358)</sup> και ως εκ τούτου θα πρέπει να γίνεται με ιατρική σύσταση και υπό ιατρική παρακολούθηση.

## Καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης (Tolerable Upper Intake Level - UL)

Τόσο για το ALA, όσο και για το EPA και DHA δεν έχουν καθοριστεί επίπεδα ανώτατης ανεκτής πρόσληψης. Σύμφωνα με το FDA, η ημερήσια πρόσληψη έως και 3 gr Ω-3 λιπαρών οξέων μακράς αλύσου (EPA και DHA) αναγνωρίζεται γενικά ως ασφαλής (GRAS- Generally Recognized As Safe) <sup>(351,357)</sup>. Σύμφωνα με την EFSA <sup>(361)</sup> ημερήσια δόση έως 5 gr EPA και DHA που λαμβάνεται μέσω συμπληρωμάτων, θεωρείται ως ασφαλής καθώς δεν συνοδεύεται από την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας, διαταραχή της λειτουργίας του ανοσοποιητικού, διαταραχή μεταβολισμού υδατανθράκων). Η EFSA επισημαίνει ότι η ημερήσια δόση που θεωρείται ως ασφαλής όταν το EPA και DHA χορηγούνται ξεχωριστά είναι 1,8 gr και 1 gr αντίστοιχα <sup>(361)</sup>.

## Αλληλεπιδράσεις

### Αντιπηκτικά

Τα Ω-3 PUFAs διαθέτουν αντιαίμοπεταλιακές ιδιότητες (μέσω αναστολής της παραγόμενης θρομβοξανθίνης) και ως εκ τούτου αλληλεπιδρούν με τα αντιπηκτικά όλων των ειδών (συμπεριλαμβανομένων φυτικών εκχυλισμάτων με αντιπηκτική δράση, όπως το Gingko Biloba και το σκόρδο). Η αλληλεπίδραση αυτή έχει μελετηθεί επιστημονικά για τα ιχθυέλαια. Σύμφωνα με το FDA και το Ινστιτούτο Ιατρικής των ΗΠΑ η συγχορήγηση ιχθυελίων και αντιπηκτικών, δεν αποτελεί αντένδειξη, αλλά συνιστά προφύλαξη και ως εκ τούτου πρέπει να γίνεται υπό ιατρική παρακολούθηση. Η συγχορήγηση ιχθυελίων και βαρφαρίνης ή λοιπών κουμαρινικών αντιπηκτικών επηρεάζει τον χρόνο πήξης <sup>(358)</sup> αν και ημερήσιες δόσεις 3-6 gr ιχθυελαίου δεν επηρεάζουν σημαντικά το status πηκτικότητας των ασθενών αυτών <sup>(33)</sup>. Σε κάθε περίπτωση ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη και κουμαρινικά αντιπηκτικά συνιστάται να προβαίνουν σε τακτικότερο έλεγχο του INR, όταν λαμβάνουν ιχθυέλαια.

### Βιταμίνη E

Εκτός του ανθρωπίνου οργανισμού, τα Ω-3 PUFAs υπόκεινται σε οξειδωση πιο εύκολα εν συγκρίσει με τα κορεσμένα λίπη. Τα λιποδιαλυτά αντιοξειδωτικά, όπως είναι η Βιταμίνη E διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της οξειδωσης των PUFAs, τόσο in vitro όσο και in vivo. Οι, in vitro, αντιοξειδωτικές ιδιότητες της Βιταμίνης E βρίσκουν εφαρμογή στην παρασκευή συμπληρωμάτων PUFAs καθώς η E προστίθεται στις κάψουλες για την προφύλαξη του ελαίου από την οξείδωση. In vivo, οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες της βιταμίνης

E είναι εξαιρετικά σημαντικές, καθώς είναι αυτές που συμβάλλουν στην προστασία των PUFAs των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών από την οξειδωτική βλάβη (λιπιδική υπεροξειδωση). Το γεγονός αυτό φαίνεται από τον καθορισμό των διατροφικών αναγκών σε Βιταμίνη E, οι οποίες βρίσκονται σε άμεση συνάρτηση με την ποσότητα PUFAs της διατροφής. Επί αυξημένης διατροφικής πρόσληψης PUFAs, αυξάνονται αναλογικά οι ανάγκες του οργανισμού σε E, κάτι που σημαίνει ότι και οι αντίστοιχες διατροφικές συστάσεις της E θα διαφέρουν, όντας αναλόγως αυξημένες. Ως εκ τούτου για τον καθορισμό των διατροφικών συστάσεων της Βιταμίνης E χρησιμοποιείται ο τύπος <sup>(365)</sup>:

$$\alpha\text{-tocopherol equivalents (σε mg)} = 0,4\text{mg} \times \text{dietary PUFA (σε gr)}$$

## Ασφάλεια χορήγησης GLA (γ-λινολενικού οξέος)

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα συμπληρώματα που παρέχουν GLA [έλαιο σπόρου μπόραγκο (Borage seed oil), έλαιο νυχτολούλουδου (Evening primrose oil) και το έλαιο μαύρης σταφίδας (Black currant seed oil)] θεωρούνται εξαιρετικά ασφαλή, καθώς δεν έχουν περιγραφεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με ημερήσιες δόσεις GLA έως 2,8 gr για 12 μήνες <sup>(315)</sup>. Οι συνηθέστερα περιγραφείσες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες, αφορούν στο γαστρεντερικό (επιγαστραλγία, ναυτία, έμετος, διάρροια) και υποχωρούν με την μείωση της δόσης ή την διακοπή του συμπληρώματος <sup>(357)</sup>. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι έχουν περιγραφεί μεμονωμένες περιπτώσεις σπασμών σε άτομα με μη διαγνωσμένη επιληψία κροταφικού λοβού τα οποία έλαβαν έλαιο νυχτολούλουδου <sup>(366)</sup>.

### Προφυλάξεις

Άτομα με ιστορικό σπασμών ή επιληψίας, συνιστάται να λαμβάνουν συμπληρώματα ελαίου νυχτολούλουδου μόνο υπό ιατρική επίβλεψη.

Συνιστάται η λήψη συμπληρωμάτων ελαίου σπόρου μπόραγκο τα οποία είναι πιστοποιημένα ότι είναι ελεύθερα αλκαλοειδών πυρρολιζιδίνης, καθώς έχουν περιγραφεί περιπτώσεις επιμόλυνσης <sup>(357)</sup>.

Τα αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης αποτελούν μια φυσική ομάδα αλκαλοειδών με ηπατοτοξική και καρκινογόνο δράση και σύμφωνα με την EFSA η κατανάλωση συμπληρωμάτων διατροφής που βασίζονται σε φυτά που παράγουν αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης (ή που έχουν επιμολυνθεί από αυτά) θα μπορούσε να οδηγήσει σε επίπεδα έκθεσης που προκαλούν βραχυπρόθεσμη το-

ξικότητα με αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία.

Λόγω της αντιπηκτικής του δράσης, η χρήση συμπληρωμάτων που παρέχουν GLA συνιστάται να γίνεται με προσοχή σε άτομα με πηκτικές διαταραχές και να διακόπτεται τουλάχιστον 10-14 μέρες πριν από προγραμματισμένο χειρουργείο.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Δεν υπάρχουν αρκετές αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια της λήψης GLA κατά την διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Συνιστάται να αποφεύγεται η χρήση συμπληρωμάτων GLA κατά την κύηση και την γαλουχία.

### Αλληλεπιδράσεις

**Αντιπηκτικά:** Υψηλές δόσεις ελαίου σπόρου μπόραγκο (Borage seed oil), ελαίου νυχτολούλουδου (Evening primrose oil) και ελαίου μαύρης σταφίδας (Black currant seed oil) μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή

στην συγκόλληση των αιμοπεταλίων και ως εκ τούτου αλληλεπιδρούν με τα αντιπηκτικά όλων των ειδών (συμπεριλαμβανομένων φυτικών εκχυλισμάτων με αντιπηκτική δράση, όπως το *Gingko Biloba* και το Σκόρδο). Το γεγονός αυτό δεν στοιχειοθετεί αντένδειξη, αλλά συνιστά προφύλαξη και ως εκ τούτου η συγχορήγηση αντιπηκτικών και ελαίων πλούσιων σε GLA πρέπει να γίνεται υπό ιατρική παρακολούθηση<sup>(357)</sup>.

**Φαινοθειαζίνες:** Η συγχορήγηση GLA και φαινοθειαζινών, αυξάνει την πρόκληση σπασμών<sup>(358)</sup>.

**Κεφταζιδίμη:** Το GLA αυξάνει την αντιμικροβιακή δράση της κεφταζιδίμης.

**Χημειοθεραπευτικά:** Το GLA αυξάνει την αντινεοπλασματική δράση της βινκριστίνης, της βινμπλαστίνης, της μιτοξανδρόνης, και της σισπλατίνης.

**Κυκλοσπορίνη:** Το GLA αυξάνει την ανοσοκατασταλτική δράση της κυκλοσπορίνης και ασκεί προστατευτική δράση έναντι της επαγόμενης από την κυκλοσπορίνη νεφρικής βλάβης.

### Βιβλιογραφία

- Ruxton CH, Reed SC, Simpson MJ, Millington KJ. The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet* 2004;17:449-59.
- Spiteller G. Are lipid peroxidation processes induced by changes in the cell wall structure and how are these processes connected with diseases? *Med Hypotheses* 2003;60:69-83.
- Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr* 2002;56 Suppl 3:S14-9. 166
- Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev* 2010;68:280-9.
- Robinson LE, Buchholz AC, Mazurak VC. Inflammation, obesity, and fatty acid metabolism: influence of n-3 polyunsaturated fatty acids on factors contributing to metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:1008-24.
- Gallagher ML. Fats and Lipids in: Krause's Food & Nutrition Therapy 12th ed, Mahan LK, Escott-Stump SE, ed Saunders 2008, pg 50-59.
- J, M., ed. Οργανική Χημεία. Βιομόρια: λιπίδια. Vol. II. Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης
- IUPAC, Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H, P. Press, Editor. 1979, Advanced Chemistry Development, Inc: Oxford
- Simopoulos AP. Importance of the ratio of omega-6 / omega-3 essential fatty acids: evolutionary aspects. *World Rev Nutr Diet* 2003; 92: 1-22.
- Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutrition Reviews* 2010; 68(5): 280-289.
- Sanders TA. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 suppl: S176-S178
- Ruxton CH, Reed SC, Simpson MJ, Millington KJ. The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet* 2004; 17: 449-459.
- Sprecher H. Metabolism of highly unsaturated n-3 and n-6 fatty acids. *Biochem Biophys Acta* 2000; 1486: 219-231.
- Das UN. Biological significance of essential fatty acids. *J Assoc Physicians India* 2006; 54: 309-319.
- Kris-Etherton P., Hecher M, Binkoski KD. Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health. *Nutr Rev* 2004; 62: 414-426.
- Burdge GC. Metabolism of alpha-linolenic acid in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 75: 161-168.
- DeFilippis AP, Sperling LS. Understanding omega-3s. *Am Heart J* 2006; 151: 564-570.
- Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev* 2010 ;68:280-9.
- Robinson LE, Buchholz AC, Mazurak VC. Inflammation, obesity, and fatty acid metabolism: influence of n-3 polyunsaturated fatty acids on factors contributing to metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:1008-24.
- Lichtenstein A, Jones PJ. Lipids: Absorption and Transport. In: Erdman JWW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. Present Knowledge in Nutrition. 10th ed: ILSI Wiley-Blackwell; 2012:118-131.
- Davidson MH. Omega-3 fatty acids: new insights into the pharmacology and biology of docosahexaenoic acid, docosapentaenoic acid, and eicosapentaenoic acid. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(6):467-474.
- Ameur A, Enroth S, Johansson A, et al. Genetic adaptation of fatty-acid metabolism: a human-specific haplotype increasing the biosynthesis of long-chain omega-3 and ome-

- ga-6 fatty acids. *Am J Hum Genet.* 2012;90(5):809-820.
23. Rajammorthi K, Petrache HI, McIntosh TJ, Brown MF. Packing and viscoelasticity of polyunsaturated omega-3 and omega-6 lipid layers as seen by (2) HNMR and X-ray diffraction. *J Am Chem Soc* 2005; 127: 1576-88.
  24. Jump DB, Tripathy S, Depner CM. Fatty acid-regulated transcription factors in the liver. *Ann Rev Nutr.* 2013;33:249-269.
  25. Stillwell W, Wassall SR. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem Phys Lipids.* 2003;126(1):1-27.
  26. Garwisch K, Eldho NV, Holte LL. The structure of DHA in phospholipid membranes. *Lipids* 2003; 38: 445-452.
  27. Jump DB. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem.* 2002;277(11):8755-8758.
  28. San Giovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24(1):87-138
  29. Jeffrey BG, Weisinger HS, Neuringer M, Mitcheli DC. The role of docosahexaenoic acid in retinal function. *Lipids.* 2001;36(9):859-871.
  30. Das UN. Autism as a disorder of deficiency of brain-derived neurotrophic factor and altered metabolism of polyunsaturated fatty acids. *Nutrition.* 2013;29(10):1175-1185.
  31. Innis SM. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Res.* 2008;1237:35-43.
  32. Yu N, Martin JL, Stella N, Magistretti PJ. Arachidonic acid stimulates glucose uptake in cerebral cortical astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(9):4042-4046.
  33. American Oil Chemists' Society. The AOCS Lipid Library. August 15, 2012. Available at: <http://lipidlibrary.aocs.org/>.
  34. Flock MR, Harris WS, Kris-Etherton PM. Long-chain omega-3 fatty acids: time to establish a dietary reference intake. *Nutr Rev.* 2013;71(10):692-707.
  35. Bannenberg G, Serhan CN. Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: An update. *Biochem Biophys Acta.* 2010;1801(12):1260-1273.
  36. Serhan CN (2014). "Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology". *Nature.* 510 (7503): 92-101.
  37. Nicolaou A, Mauro C, Urquhart P, Marelli-Berg F. Polyunsaturated Fatty Acid-Derived Lipid Mediators and T Cell Function. *Front Immunol.* 2014;5:75.
  38. Calder PC. n-3 fatty acids, inflammation and immunity: new mechanisms to explain old actions. *Proc Nutr Soc.* 2013;72(3):326-336.
  39. Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Nutr Rev.* 2004;62(9):333-339.
  40. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res* 2008;52:885-97.
  41. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:197-202.
  42. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. *Biochimie* 2009 91: p792.
  43. Sperling RI, Benincaso AI, Knoell CT, Larkin KF, Austen DR, Robinson DR. Dietary ω-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *J Clin Invest* 1993; 91: 651-660.
  44. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 2002;21:495-505.
  45. Singer P, Shapiro H, Theilla M, Anbar R, Singer J, Cohen J. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective. *Intensive Care Med* 2008;34:1580-92.
  46. de Roos B, Mavrommatis Y, Brouwer IA. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: new insights into mechanisms relating to inflammation and coronary heart disease. *Br J Pharmacol* 2009;158:413-28.
  47. Weylandt KH, Kang JX, Wiedenmann B, Baumgart DC. Lipoxins and resolvins in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:797-9.
  48. Ariel A, Serhan CN. Resolvins and protectins in the termination program of acute inflammation. *Trends Immunol* 2007;28:176.
  49. Kasuga K, Yang R, Porter TF, Agrawal N, Petasis NA, Irimia D, Toner M, Serhan CN. Rapid appearance of resolvin precursors in inflammatory exudates: novel mechanisms in resolution. *J Immunol* 2008;181:8677-87.
  50. Bazan NG. Omega-3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:136-41.
  51. Mills SC, Windsor AC, Knight SC. The potential interactions between polyunsaturated fatty acids and colonic inflammatory processes. *Clin Exp Immunol* 2005;142:216-28.
  52. Iwami D, Nonomura K, Shirasugi N, Niimi M. Immunomodulatory effects of eicosapentaenoic acid through induction of regulatory T cells. *Int Immuno Pharmacol.* 2011;11:384-9.
  53. Fan YY, Chapkin RS. Importance of dietary gamma-linolenic acid in human health and nutrition. *J Nutr* 1998;128:1411-4.
  54. Horrobin DF. Nutritional and medical importance of gamma-linolenic acid. *Prog Lipid Res* 1992;31:163-94.
  55. Gamma-linolenic acid (GLA). *Monograph. Altern Med Rev* 2004;9:70-8.
  56. US Department of Agriculture. Agricultural Research Service. Nutrient intakes from food: mean amounts consumed per individual, by gender and age. Available at: [www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/fsrg](http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/fsrg).
  57. US Department of Agriculture ARS. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 26. Available at: <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>.
  58. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation.* 2002;106(21):2747-2757.
  59. Nordøy A, Barstad L, Connor WE, Hatcher L (1991). Absorption of the n-3 eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids as ethyl esters and triglycerides by humans. *Am J Clin Nutr* 53 (Suppl 5), S1185-S1190.
  60. Krokan HE, Bjerve KS, Mork E (1993). The enteral bioavailability of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid is as good from ethyl esters as from glyceryl esters in spite of lower hydrolytic rates by pancreatic lipase in vitro. *Biochem Biophys Acta* 1168 (Suppl 1), S59-S67.
  61. Hansen JB, Olsen JO, Wilsgard L, Lyngmo V, Svensson B (1993). Comparative effects of prolonged intake of highly purified fish oils as ethyl ester or triglyceride on lipids, hemostasis and platelet function in normolipemic men. *Eur J Clin Nutr* 47 (Suppl 7), S497-S507.
  62. Hendler SS, Rorvik DM. PDR for nutritional supplements: Thomson Reuters New Jersey; 2008.
  63. Ulven SM, Kirkhus B, Lamglait A, et al. Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers. *Lipids.* 2011;46(1):37-46.
  64. Brossard N, Croset M, Pachiaudi C, Riou JP, Tayot JL, Lagarde M. Retro conversion and metabolism of [13C]22:6n-3 in humans and rats after intake of a single dose of [13C]22:6n-3-triacylglycerols. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(4):577-586.
  65. Brunton S, Collins N. Differentiating prescription omega-3-acid ethyl esters (P-OM3) from dietary supplement omega-3 fatty acids. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1139-1145.
  66. Collins N, Tighe AP, Brunton SA, Kris-Etherton PM. Differences between dietary supplementation and prescription drug omega-3 fatty acid

- formulations: A legislative and regulatory perspective. *J Am Coll Nutr* 2008; 27: 659-666.
67. Zarbar A, Ito MK. Long chain omega-3 dietary supplements: A review of the National Library of Medicine Herbal Supplement Database. *Metab Syndr Relat Disorder* 2011; 9: 255-271
  68. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). *EFSA Journal* 2010; 8(3):1461
  69. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Fats: Total Fat and Fatty Acids. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, D.C.: National Academies Press; 2002:422-541.
  70. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. Available at: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
  71. American Heart Association. Frequently Asked Questions About Fish. Available at: [http://www.heart.org/HEARTORG/General/Frequently-Asked-Questions-About-Fish\\_UCM\\_306451\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/General/Frequently-Asked-Questions-About-Fish_UCM_306451_Article.jsp).
  72. Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(15):e867-e884.
  73. International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL). Recommendations for intake of polyunsaturated fatty acids in healthy adults. Available at: <https://www.issfal.org/statement-3>.
  74. Stegink LD, Freeman JB, Wispe J, Connor WE. Absence of the biochemical symptoms of essential fatty acid deficiency in surgical patients undergoing protein sparing therapy. *Am J Clin Nutr*. 1977;30(3):388-393.
  75. Jeppesen PB, Hoy CE, Mortensen PB. Essential fatty acid deficiency in patients receiving home parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(1):126-133.
  76. Mascioli EA, Lopes SM, Champagne C, Driscoll DF. Essential fatty acid deficiency and home total parenteral nutrition patients. *Nutrition*. 1996;12(4):245-249.
  77. Smit EN, Muskiet FA, Boersma ER. The possible role of essential fatty acids in the pathophysiology of malnutrition: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;71(4):241-250.
  78. Holman RT, Johnson SB, Hatch TF. A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. *Am J Clin Nutr*. 1982;35(3):617-623.
  79. Fedorova I, Hussein N, Baumann MH, Di Martino C, Salem N, Jr. An n-3 fatty acid deficiency impairs rat spatial learning in the Barnes maze. *Behav Neurosci*. 2009;123(1):196-205.
  80. Fedorova I, Salem N, Jr. Omega-3 fatty acids and rodent behavior. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006;75(4-5):271-289
  81. Arterburn LM, Oken HA, Bailey Hall E, Hamersley J, Kuratko CN, Hoffman JP. Algal-oil capsules and cooked salmon: nutritionally equivalent sources of docosahexaenoic acid. *J Am Diet Assoc* 2008;108:1204-9
  82. Harris WS, Von Schacky C. The omega-3 index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med*. 2004;39(1):212-220.
  83. Metcalf RG, James MJ, Gibson RA, et al. Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1222-1228.
  84. Owen AJ, Peter-Przyborowska BA, Hoy AJ, McLennan PL. Dietary fish oil dose- and time-response effects on cardiac phospholipid fatty acid composition. *Lipids*. 2004;39(10):955-961.
  85. von Schacky C. Omega-3 index and cardiovascular health. *Nutrients*. 2014;6(2):799-814.
  86. Harris WS. The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(6):1997S-2002S.
  87. Flock MR, Skulas-Ray AC, Harris WS, Etherton TD, Fleming JA, Kris-Etherton PM. Determinants of erythrocyte omega-3 fatty acid content in response to fish oil supplementation: a dose-response randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(6):e000513.
  88. Jump DB, Depner CM, Tripathy S. Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease. *J Lipid Res*. 2012;53(12):2525-2545.
  89. Isen SF, Sorensen JD, Secher NJ, et al. Randomized controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet*. 1992;339(8800):1003-1007.
  90. Onwude JL, Lilford RJ, Hjartardottir H, Staines A, Tuffnell D. A randomized double blind placebo controlled trial of fish oil in high risk pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(2):95-100.
  91. Smuts CM, Huang M, Mundy D, Plasse T, Major S, Carlson SE. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003;101(3):469-479.
  92. Zhou SJ, Yelland L, McPhee AJ, Quinlivan J, Gibson RA, Makrides M. Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1378-1384.
  93. Szajewska H, Horvath A, Koletzko B. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6):1337-1344.
  94. Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratnam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol*. 2016;198:40-46.
  95. Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr*. 2007;98(2):253-259.
  96. Carlson SE, Gajewski BJ, Alhayek S, Colombo J, Kerling EH, Gustafson KM. Dose-response relationship between docosahexaenoic acid (DHA) intake and lower rates of early preterm birth, low birth weight and very low birth weight. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018;138:1-5.
  97. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Sarno L, Martinelli P. Omega-3 supplementation during pregnancy to prevent recurrent intrauterine growth restriction: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(6):659-664.
  98. Saccone G, Berghella V. Omega-3 supplementation to prevent recurrent preterm birth: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(2):135-140.
  99. Gould JF, Smithers LG, Makrides M. The effect of maternal omega-3 (n-3) LCPUFA supplementation during pregnancy on early childhood cognitive and visual development: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(3):531-544.
  100. Lin J, Zhang Y, Zhu X, Wang D, Dai J. Effects of supplementation with omega-3 fatty acids during pregnancy on asthma or wheeze of children: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018:1-10.
  101. Vahdaninia M, Mackenzie H, Dean T, Helps S. Omega-3 LCPUFA supplementation during pregnancy and risk of allergic outcomes or sensitization in offspring: A systematic review and

- meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(3):302-313.e302.
102. Delgado-Noguera MF, Calvache JA, Bonfill Cosp X, Kotanidou EP, Galli-Tsinopoulou A. Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(7):Cd007901.
  103. Guesnet P, Alessandri JM. Docosahexaenoic acid (DHA) and the developing central nervous system (CNS) - Implications for dietary recommendations. *Biochimie.* 2011;93(1):7-12.
  104. Gibson RA, Kneebone GM. Fatty acid composition of human colostrum and mature breast milk. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(2):252-257.
  105. Larque E, Demmelmair H, Koletzko B. Perinatal supply and metabolism of long-chain polyunsaturated fatty acids: importance for the early development of the nervous system. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;967:299-310.
  106. Qawasmi A, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Bloch MH. Meta-analysis of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula and infant cognition. *Pediatrics.* 2012;129(6):1141-1149.
  107. Qawasmi A, Landeros-Weisenberger A, Bloch MH. Meta-analysis of LCPUFA supplementation of infant formula and visual acuity. *Pediatrics.* 2013;131(1):e262-272.
  108. Moon K, Rao SC, Schulzke SM, Patole SK, Simmer K. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12:Cd000375.
  109. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88:523-533.
  110. Mori TA, Bao DQ, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure and heart rate in humans. *Hypertension* 1999; 34:253-260.
  111. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: met regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; 20:1493-1499.
  112. Chin JP. Marine oils and cardiovascular reactivity. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1994; 50:211-222.
  113. Engler MB, Engler MM. Docosahexaenoic acid-induced vasorelaxation in hypertensive rats: mechanisms of action. *Biol Res Nurs* 2000; 2:85-95.
  114. Shimokawa H, Lam JY, Chesebro JH, Bowie EJ, Vanhoutte PM. Effects of dietary supplementation with cod-liver oil on endothelium dependent responses in porcine coronary arteries. *Circulation* 1987;76:898-905.
  115. Omura M, Kobayashi S, Mizukami Y et al (2001) Eicosapentaenoic acid (EPA) induces Ca-independent activation and translocation of endothelial nitric oxide synthase and endothelium-dependent vasorelaxation. *FEBS Lett* 487:361-366
  116. Harris WS, Rambjør GS, Windsor SL, Diederich D (1997) n-3 fatty acids and urinary excretion of nitric oxide metabolites in humans. *Am J Clin Nutr* 65(2):459-464.
  117. Mori TA, Watts GF, Burke V et al (2000) Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation* 102:1264-1269.
  118. McVeigh GE, Brennan GM, Cohn JN et al (1994) Fish oil improves arterial compliance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb* 14:1425-1429.
  119. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1998; 21:494-500.
  120. Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. *Diabetes Care* 2000; 23:1407-1415.
  121. Nordoy A, Hansen JB, Brox J. The effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL sub fractions and postprandial hyperlipidemia in patients with combined hyperlipidemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:7-16.
  122. Caughey GE, Pouliot M, Cleland LG, James MJ. Regulation of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta synthesis by thromboxane A 2 in non-adherent human monocytes. *J Immunol* 1997; 158:351-358.
  123. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ. The effect on human tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin 1X production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:116-122.
  124. Kang JX, Xiao YF, Leaf A. Free, long-chain, polyunsaturated fatty acids reduce membrane electrical excitability in neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:3997-4001.
  125. Taffet GE, Pham TT, Bick DL, Entman ML, Pownall HJ, Bick RJ. The calcium uptake of the rat heart sarcoplasmic reticulum is altered by dietary lipid. *J Membr Biol* 1993; 131:35-42
  126. Del Gobbo LC, Imamura F, Aslibekyan S, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty Acid biomarkers and coronary heart disease: pooling project of 19 cohort studies. *JAMA Intern Med.* 2016;176(8):1155-1166.
  127. Wei J, Hou R, Xi Y, et al. The association and dose-response relationship between dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of CHD: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Nutr.* 2018;119(1):83-89.
  128. Rimm EB, Appel LJ, Chiuve SE, Djoussé L, Engler MB, et al.; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardio metabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Seafood long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2018;138:e35-e47.
  129. Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C, et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;1-20.
  130. Zhao W, Tang H, Yang X, et al. Fish consumption and stroke risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Stroke Cerebrovascular Dis.* 2019;28(3):604-611.
  131. Jayedi A, Zargar MS, Shab-Bidar S. Fish consumption and risk of myocardial infarction: a systematic review and dose-response meta-analysis suggests a regional difference. *Nutr Res.* 2019;62:1-12.
  132. Jayedi A, Shab-Bidar S, Eimeri S, Djafarian K. Fish consumption and risk of all-cause and cardiovascular mortality: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Public Health Nutr.* 2018;21(7):1297-1306.
  133. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardio protective diet: new insights. *Circulation.* 2011;123(24):2870-2891.
  134. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:Cd003177.
  135. Djousse L, Akinkuolie AO, Wu JH, Ding EL, Gaziano JM. Fish consumption, omega-3 fatty acids and risk of heart failure: a meta-analysis. *Clin Nutr* 2012;31:846-53.
  136. Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, et al. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006;84:5-17.
  137. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and

- fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61.
138. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.
  139. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-903.
  140. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8.
  141. Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Saito Y, et al. Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: sub analysis of the JELIS trial. *Stroke* 2008;39:2052-8.
  142. Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncagliani MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P, Marzona I, Milani V, Silletta MG, Tognoni G, Marchioli R. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2013 May 9;368(19):1800-8.
  143. ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309-18.
  144. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM, Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-26.
  145. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 10.
  146. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al.; ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus *Engl J Med* 2018;379:1540-50.
  147. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
  148. Kris-Etherton PM, Richter CK, Bowen KJ, Skulas-Ray AC, Jackson KH, et al. Recent clinical trials shed new light on the cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2019;15:171-8.
  149. Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013543.
  150. Weylandt KH, Serini S, Chen YQ, Su HM, Lim K, Cittadini A, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: the way forward in times of mixed evidence. *Biomed Res Int* 2015;2015:143109.
  151. Trikalinos TA, Lee J, Moorthy D, Yu WW, Lau J, Lichtenstein AH, et al. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on mortality across diverse settings: systematic review and meta-analysis of randomized trials and prospective cohorts. *Nutritional Research Series vol. 4*. In: Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.
  152. Wen YT, Dai JH, Gao Q. Effects of omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:470-5.
  153. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, Geleijnse JM, Rauch B, Ness A, Galan P, Chew EY, Bosch J, Collins R, Lewington S, Armitage J, Clarke R; Omega-3 Treatment Trialists Collaboration. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: Meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiol* 2018;3:225-34.
  154. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:398-406.
  155. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG, Korean Meta-analysis Study G. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:686-94.
  156. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, Pan A, Warnakula S, Chowdhury S, et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e6698.
  157. Agency for Healthcare Research and Quality. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: an updated systematic review. 2016.
  158. Casula M, Soranna D, Catapano AL, Corrao G. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, placebo controlled trials [corrected]. *Atheroscler Suppl* 2013;14:243-51.
  159. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F. Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review. *Br J Nutr* 2012;107 Suppl 2:S201-13.
  160. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:808-18.
  161. Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki RT. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2008;337:a2931.
  162. Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 2009;32:365-72.
  163. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-33.
  164. Zhao YT, Chen Q, Sun YX, Li XB, Zhang P, Xu Y, et al. Prevention of sudden cardiac death with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med* 2009;41:301-10.
  165. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, Brinton EA, Kris-Etherton PM, et al.; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e673-91.
  166. U.S. Food and Drug Administration. Summary of qualified health claims subject to enforcement discretion.
  167. ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) αριθ. 432/2012 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ της 16ης Μαΐου 2012 σχετικά με τη θέσπιση καταλόγου επιτρεπόμενων ισχυρισμών υγείας που διατυπώνονται για τα τρόφιμα, εξαιρουμένων όσων αφορούν τη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης

- ασθένειας και την ανάπτυξη και υγεία των παιδιών.
168. Jang H, Park K. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2019;03:032.
  169. Eleonora Scorletti, Christopher D.Byrne. Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence of efficacy and mechanism of action. *Molecular Aspects of Medicine*. Volume 64, December 2018, Pages 135-146.
  170. Ogawa A, Suzuki Y, Aoyama T, Takeuchi H. Dietary alpha-linolenic acid inhibits angiotensin-converting enzyme activity and mRNA expression levels in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *J Oleo Sci* 2009;58:355e60.
  171. Belchior T, Paschoal VA, Magdalon J, Chimin P, Farias TM, Chaves-Filho AB, et al. Omega-3 fatty acids protect from diet-induced obesity, glucose intolerance, and adipose tissue inflammation through PPAR gamma dependent and PPAR gamma-independent actions. *Mol Nutr Food Res* 2015;59:957e67.
  172. Samieri C, Morris MC, Bennett DA, et al. Fish intake, genetic predisposition to Alzheimer disease, and decline in global cognition and memory in 5 cohorts of older persons. *Am J Epidemiol*. 2018;187(5):933-940.
  173. Huang TL, Zandi PP, Tucker KL, et al. Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon4. *Neurology*. 2005;65(9):1409-1414.
  174. Whalley LJ, Deary IJ, Starr JM, et al. n-3 Fatty acid erythrocyte membrane content, APOE varepsilon4, and cognitive variation: an observational follow-up study in late adulthood. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(2):449-454.
  175. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of Apo lipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993;261(5123):921-923.
  176. Plourde M, Vohl MC, Vandal M, Couture P, Lemieux S, Cunnane SC. Plasma n-3 fatty acid response to an n-3 fatty acid supplement is modulated by apoE epsilon4 but not by the common PPAR-alpha L162V polymorphism in men. *Br J Nutr*. 2009;102(8):1121-1124.
  177. Chouinard-Watkins R, Rioux-Perreault C, Fortier M, et al. Disturbance in uniformly 13C-labelled DHA metabolism in elderly human subjects carrying the apoE epsilon4 allele. *Br J Nutr*. 2013;110(10):1751-1759.
  178. Zhang Y, Chen J, Qiu J, Li Y, Wang J, Jiao J. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(2):330-340.
  179. D'Ascoli TA, Mursu J, Voutilainen S, Kauhanen J, Tuomainen TP, Virtanen JK. Association between serum long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive performance in elderly men and women: The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(8):970-975.
  180. van der Lee SJ, Teunissen CE, Pool R, et al. Circulating metabolites and general cognitive ability and dementia: Evidence from 11 cohort studies. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(6):707-722.
  181. Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nat Clin Pract Neurol*. 2009;5(3):140-152.
  182. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(6):Cd005379.
  183. Rangel-Huerta OD, Gil A. Effect of omega-3 fatty acids on cognition: an updated systematic review of randomized clinical trials. *Nutr Rev*. 2018;76(1):1-20.
  184. Jackson PA, Forster JS, Bell JG, Dick JR, Younger I, Kennedy DO. DHA supplementation alone or in combination with other nutrients does not modulate cerebral hemodynamics or cognitive function in healthy older adults. *Nutrients*. 2016;8(2):86.
  185. Kobe T, Witte AV, Schnelle A, et al. Combined omega-3 fatty acids, aerobic exercise and cognitive stimulation prevents decline in gray matter volume of the frontal, parietal and cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment. *Neuroimage*. 2016;131:226-238.
  186. SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:87-138.
  187. Augood C, Chakravarthy U, Young I, Vioque J, de Jong PT, Bentham G, et al. Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes, and associations with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2008;88:398-406.
  188. Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2006;124:995-1001.
  189. Christen WG, Schaumberg DA, Glynn RJ, Buring JE. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol* 2011;129:921-9.
  190. Merle BM, Benlian P, Puche N, Bassols A, Delcourt C, Souied EH, et al. Circulating omega-3 Fatty acids and neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2010-9.
  191. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
  192. Sangiovanni JP, Agron E, Meleth AD, Reed GF, Sperduto RD, Clemons TE, et al. ω-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1601-7.
  193. Age-Related Eye Disease Study 2 Research G. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2005-15.
  194. Lawrenson JG, Evans JR. Omega 3 fatty acids for preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD010015.
  195. Souied EH, Delcourt C, Querques G, Bassols A, Merle B, Zourhani A, et al. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the Nutritional AMD Treatment 2 study. *Ophthalmology* 2013;120:1619-31.
  196. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292-2333.
  197. Sanders TAB, Roshanai F. The influence of different types of omega 3 polyunsaturated fatty acids on blood lipids and platelet function in healthy volunteers. *Clin Sci* 1983;64:91-99.
  198. Blonk MC, Bilo HJG, Nauta JJP, Popp-Snijders C, Mulder C, Donker AJM. Dose-response effects of fish oil supplementation in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1990;52:120-127.
  199. Schmidt EB, Varming K, Ernst E, Madsen P, Dyerberg J. Dose response studies on the effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipids and hemostasis. *Thromb Haemost* 1990;63:1-5.



200. H M Roche, M J Gibney. Effect of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on fasting and postprandial triacylglycerol metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2000 Jan;71(1 Suppl):232S-7S.
201. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory from the American Heart Association. *Circulation* Volume 140, Issue 12, 17 September 2019;., Pages e673-e691.
202. Roche HM, Gibney MJ. Postprandial triacylglycerolemia: the effect of low-fat dietary treatment with and without fish oil supplementation. *Eur J Clin Nutr* 1996 ;50:617-624.
203. Shearer GC, Savinova OV, Harris WS. Fish oil: how does it reduce plasma triglycerides? *Biochem Biophys Acta*. 2012; 1821:843–851.
204. Harris WS, Bulchandani D. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol*. 2006; 17:387–393.
205. Kim CW, Addy C, Kusunoki J, Anderson NN, Deja S, Fu X, Burgess SC, Li C, Ruddy M, Chakravarthy M, Previs S, Milstein S, Fitzgerald K, Kelley DE, Horton JD. Acetyl CoA carboxylase inhibition reduces hepatic steatosis but elevates plasma triglycerides in mice and humans: a bedside to bench investigation. *Cell Metab*. 2017; 26:576.
206. Hannah VC, Ou J, Luong A, Goldstein JL, Brown MS. Unsaturated fatty acids down-regulate srebp isoforms 1a and 1c by two mechanisms in HEK-293 cells. *J Biol Chem*. 2001; 276:4365–4372.
207. Moon YA, Hammer RE, Horton JD. Deletion of ELOVL5 leads to fatty liver through activation of SREBP-1c in mice. *J Lipid Res*. 2009; 50:412–423.
208. Wang H, Chen X, Fisher EA. N-3 fatty acids stimulate intracellular degradation of Apo protein B in rat hepatocytes. *J Clin Invest*. 1993; 91:1380–138.
209. Maitin V, Andreo U, Guo L, Fisher EA. Docosahexaenoic acid impairs the maturation of very low density lipoproteins in rat hepatic cells. *J Lipid Res*. 2014; 55:75–84.
210. Arendt BM, Comelli EM, Ma DW, et al. Altered hepatic gene expression in nonalcoholic fatty liver disease is associated with lower hepatic n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *Hepatology*. 2015;61(5):1565-1578.
211. Yan JH, Guan BJ, Gao HY, Peng XE. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37):e12271.
212. Spooner MH, Jump DB. Omega-3 fatty acids and nonalcoholic fatty liver disease in adults and children: where do we stand? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(2):103-110.
213. Gioxari A, Kaliora AC, Marantidou F, Panagiotakos DP. Intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2018;45:114-124.e114.
214. Senfleber NK, Nielsen SM, Andersen JR, et al. Marine oil supplements for arthritis pain: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Nutrients*. 2017;9(1).
215. Abdulrazaq M, Innes JK, Calder PC. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on arthritic pain: A systematic review. *Nutrition*. 2017;39-40:57-66.
216. Lau CS, Morley KD, Belch JJ. Effects of fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with mild rheumatoid arthritis—a double-blind placebo controlled study. *Br J Rheumatol*. 1993;32(11):982-989.
217. Skoldstam L, Borjesson O, Kjallman A, Seiving B, Akesson B. Effect of six months of fish oil supplementation in stable rheumatoid arthritis. A double-blind, controlled study. *Scand J Rheumatol*. 1992;21(4):178-185.
218. Swan K, Allen PJ. Omega-3 fatty acid for the treatment and remission of Crohn's disease. *J Complement Integr Med*. 2013;10.
219. Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O, Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(2):Cd006320.
220. Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2008;299(14):1690-1697.
221. Cabre E, Manosa M, Gassull MA. Omega-3 fatty acids and inflammatory bowel diseases - a systematic review. *Br J Nutr*. 2012;107 Suppl 2:S240-252.
222. Turner D, Shah PS, Steinhart AH, Zlotkin S, Griffiths AM. Maintenance of remission in inflammatory bowel disease using omega-3 fatty acids (fish oil): a systematic review and meta-analyses. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):336-345.
223. Hodge L, Peat JK, Salome C. Increase consumption of polyunsaturated oils may be a cause of increased prevalence of childhood asthma. *Ausi NZ Med J* 1994; 24: 727.
224. Hodge L, Salome CM, Peat JK, Haby MM, Xuan W, Woolcock AJ. Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Aust* 1996; 164: 137-140.
225. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma. Is there a connection? *Eur Resp J* 1997; 10: 6-12.
226. Chang CC, Phinney SD, Halpern GM, Gerschwin ME. Asthma mortality: another opinion-is it a matter of life and bread? *J Asthma* 1993; 30: 93-103.
227. Horrobin DF. Low prevalence of coronary heart disease (CHD), psoriasis, asthma and rheumatoid arthritis in Eskimos. Are they caused by high dietary intake of eicosapentaenoic acid (EPA), genetic variation of essential fatty acid (EFA) metabolism or a combination of both? *Med Hypotheses* 1987; 22: 421-428.
228. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton EJIII, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 888-894.
229. Peat JK, Salome SM, Sedgwick CS, Kerrebijn J, Woolcock AJ. A prospective study of bronchial hyper responsiveness and respiratory symptoms in a population of Australian school-children. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 299-306.
230. Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc*. 2002;61(3):345-358.
231. Hodge L, Salome CM, Hughes JM, et al. Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. *Eur Respir J*. 1998;11(2):361-365.
232. Okamoto M, Mitsunobu F, Ashida K, et al. Effects of dietary supplementation with n-3 fatty acids compared with n-6 fatty acids on bronchial asthma. *Intern Med*. 2000;39(2):107-111.
233. Murray MI, Kumar M, Gregory TJ, Banks PL, Tazelaar HD, De Michele SJ. Select dietary fish acids attenuate cardiopulmonary dysfunction during acute lung injury in pigs. *Am J Physiol* 1995; 6: H2090-2099.
234. Koch T, Duncker HP, Klein A. Modulation of pulmonary vascular resistance and edema formation by short term infusion of a 10% fish oil emulsion. *Infusions ther Transfusion med* 1993; 20: 291-300.
235. Wong KW. Clinical efficacy of n-3 fatty acid supplementation in patients with asthma. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(1):98-105.
236. Schachter HM, Reisman J, Tran K, et al. Health effects of omega-3 fatty acids on asthma. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2004(91):1-7.
237. Woods RK, Thien FC, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(3):CD001283.
238. Reisman J, Schachter HM, Dales RE, et al. Treating asthma with omega-3 fatty acids: where is the evidence? A systematic review. *BMC Complement Altern Med*. 2006;6:26.
239. Diy J, Vincent D. Effect of a fish oil diet in asthma: results of 1-year double blind study. *Int Arch allergy Appl*

- Immunol 1991; 95: 156-157.
240. Thien FC, Atkinson BA, Khan A, Mencia-Huerta JM, Lee TH. Effect of dietary fish oil supplementation on the antigen induced late phase response in the skin. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 829-835.
  241. Thien FCK, Mencia-Huerta JM, Lee TH. Dietary fish oil effects on seasonal hay fever and asthma in pollen sensitive subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1138-1143.
  242. Jillian W. Millsop, Bhavnit K. Bhatia, Maya Debbaneh, John Koo, M.D. and Wilson Liao. Diet and Psoriasis: Part 3. Role of Nutritional Supplements. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Sep; 71(3): 561-569.
  243. Treloar V. Integrative dermatology for psoriasis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:93-9.
  244. Lands WE. Biochemistry and physiology of n-3 fatty acids. *FASEB J*. 1992;6:2530-6.
  245. Kaimal S, Thappa DM. Diet in dermatology: revisited. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76:103-15.
  246. Jung JY, Kwon HH, Hong JS, et al. Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and gamma-linolenic acid on acne vulgaris: a randomized, double-blind, controlled trial. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(5):521-525.
  247. Khayef G, Young J, Burns-Whitmore B, Spalding T. Effects of fish oil supplementation on inflammatory acne. *Lipids Health Dis*. 2012;11(1):165.
  248. Oner G, Muderris II, Efficacy of omega-3 in the treatment of polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33: 289-291.
  249. Krishna S, Okhovat J-P, Kim J, Kim CN. Influence of omega-3 fatty acids on triglyceride levels in patients using isotretinoin. *JAMA Dermatol*. 2015;151(1):101-102
  250. Mark G Rubin, Katherine Kim, and Alan C Logan. Acne vulgaris, mental health and omega-3 fatty acids: a report of cases. *Lipids Health Dis*. 2008; 7: 36.
  251. Søyland E, Funk J, Rajka G, et al. Dietary supplementation with very long-chain n-3 fatty acids in patients with atopic dermatitis. A double-blind, multicenter study. *Br J Dermatol*. 1994;130(6):757-764.
  252. Koch C, Dölle S, Metzger M, et al. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):786-792.
  253. Mayer P, Mayer K, Mahludjian M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 versus n-6 fatty acid-based lipid infusion in atopic dermatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002;26(3):151-158.
  254. Miljanović B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr* 2005;82:887-93.
  255. Ziemanski JF, Wolters LR, Jones-Jordan L, Nichols JJ, Nichols KK. Relation between dietary essential fatty acid intake and dry eye disease and meibomian gland dysfunction in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol* 2018;189:29-40.
  256. Hom MM, Asbell P, Barry B. Omega-3 and dry eye: more knowledge, more questions. *Optom Vis Sci* 2015;92:948-56.
  257. Bhargava R, Kumar P, Kumar M, Mehra N, Mishra A. A randomized controlled trial of omega-3 fatty acids in dry eye syndrome. *Int J Ophthalmol* 2013;18:6:811-6.
  258. Epiropoulos AT, Donnenfeld ED, Shah ZA, Holland EJ, Gross M, Faulkner WJ, Matossian C, Lane SS, Toyos M, Bucci FA Jr, Perry HD. Effect of oral re-esterified omega 3 nutritional supplementation on dry eyes. *Cornea* 2016;35:1185-91.
  259. The Dry Eye Assessment and Management Study Research Group. Omega-3 fatty acid supplementation for treatment of dry eye disease. *N Engl J Med* 2018;378:1681-90.
  260. Liu LL, Wang LN. Omega-3 fatty acids therapy for IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nephrol*. 2012;77(2):119-125.
  261. Hirahashi J. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment of IgA nephropathy. *J Clin Med*. 2017;6(7).
  262. Brigandi SA, Shao H, Qian SY, Shen Y, Wu BL, Kang JX. Autistic children exhibit decreased levels of essential fatty acids in red blood cells. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):10061-10076.
  263. Mazahery H, Stonehouse W, Delshad M, et al. Relationship between long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis of case-control and randomized controlled trials. *Nutrients*. 2017;9(2).
  264. Yui K, Koshiba M, Nakamura S, Kobayashim Y, Ohnishi M. Efficacy of adding large doses of arachidonic acid to docosahexaenoic acid against restricted repetitive behaviors in individuals with autism spectrum disorders: a placebo-controlled trial. *J Addict Res Ther*. 2011;S4(006).
  265. Amminger GP, Berger GE, Schafer MR, Klier C, Friedrich MH, Feucht M. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry*. 2007;61(4):551-553.
  266. Bent S, Bertoglio K, Ashwood P, Bostrom A, Hendren RL. A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acids for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2011;41(5):545-554.
  267. Bent S, Hendren RL, Zandi T, et al. Internet-based, randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids for hyperactivity in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(6):658-666.
  268. Mankad D, Dupuis A, Smile S, et al. A randomized, placebo controlled trial of omega-3 fatty acids in the treatment of young children with autism. *Mol Autism*. 2015;6:18.
  269. Voigt RG, Mellon MW, Katusic SK, et al. Dietary docosahexaenoic acid supplementation in children with autism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):715-722.
  270. Cheng YS, Tseng PT, Chen YW, et al. Supplementation of omega 3 fatty acids may improve hyperactivity, lethargy, and stereotypy in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2531-2543.
  271. Cheng YS, Tseng PT, Chen YW, et al. Supplementation of omega 3 fatty acids may improve hyperactivity, lethargy, and stereotypy in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2531-2543.
  272. Horvath A, Lukasik J, Szajewska H. Omega-3 fatty acid supplementation does not affect autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr*. 2017;147(3):367-376.
  273. Cooper RE, Tye C, Kuntsi J, Vassos E, Asherson P. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on emotional dysregulation, oppositional behavior and conduct problems in ADHD: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016;190:474-82.
  274. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet*. 1998;351(9110):1213.
  275. Noaghiul S, Hibbeln JR. Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2003;160(12):2222-2227.
  276. Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered omega 3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res*. 1999;85(3):275-291.
  277. Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry*. 1998;43(5):315-319.
  278. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman

- A, Kiliaan AJ, Breteler MM. Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(1):40-46.
279. Mamalakis G, Tornaritis M, Kafatos A. Depression and adipose essential polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002;67(5):311-318.
280. Locke CA, Stoll AL. Omega-3 fatty acids in major depression. *World Rev Nutr Diet*. 2001;89:173-185.
281. Ortega RM, Rodriguez-Rodriguez E, Lopez-Sobaler AM. Effects of omega 3 fatty acids supplementation in behavior and non-neurodegenerative neuropsychiatric disorders. *Br J Nutr*. 2012;107 Suppl 2:S261-270.
282. Prior PL, Galduroz JC. (N-3) Fatty acids: molecular role and clinical uses in psychiatric disorders. *Adv Nutr*. 2012;3(3):257-265.
283. Grosso G, Pajak A, Marventano S, et al. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*. 2014;9(5):e96905.
284. Shakeri J, Khanegi M, Golshani S, et al. Effects of omega-3 supplement in the treatment of patients with bipolar I disorder. *Int J Prev Med*. 2016;7:77.
285. Hoen WP, Lijmer JG, Duran M, Wanders RJ, van Beveren NJ, de Haan L. Red blood cell polyunsaturated fatty acids measured in red blood cells and schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2013;207(1-2):1-12.
286. Akter K, Gallo DA, Martin SA, et al. A review of the possible role of the essential fatty acids and fish oils in the aetiology, prevention or pharmacotherapy of schizophrenia. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(2):132-139.
287. Robinson DG, Gallego JA, John M, et al. A potential role for adjunctive omega-3 polyunsaturated fatty acids for depression and anxiety symptoms in recent onset psychosis: Results from a 16week randomized placebo-controlled trial for participants concurrently treated with risperidone. *Schizophr Res*. 2019;204:295-303.
288. Correll CU, et al. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry*. 2014 Dec 1; 71(12):1350-63.
289. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015 Dec; 72(12):1172-81.
290. Mahboubi M. Evening Primrose (*Oenothera biennis*) Oil in Management of Female Ailments. *Journal of Menopausal Medicine*, 05 Aug 2019, 25(2):74-82.
291. Budeiri D, Li Wan Po A, Dornan JC. Is evening primrose oil of value in the treatment of premenstrual syndrome? *Control Clin Trials*. 1996 Feb; 17(1):60-8.
292. Watanabe S, Sakurada M, Tsuji H, Matsumoto S, Kondo K. Efficacy of  $\gamma$ -linolenic acid for treatment of premenstrual syndrome, as assessed by a prospective daily rating system. *J Oleo Sci*. 2005;54:217-224.
293. Saki M, Akbari S, Saki M, Tarrahi MJ, Gholami M, Pirdadeh S. The effect of primrose oil on the premenstrual syndrome among the female students in Lorestan University of Medical Sciences: a triple blind study. *J Nurs Midwifery Sci*. 2015;2:20-26.
294. Wang W, Chen HS, Liu JP. Evening Primrose Oil or other essential fatty acids for the treatment of premenstrual syndrome (PMS) *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD001123.
295. Gautam S, Srivastava A, Kataria K, Dhar A, Ranjan P, Kumar J. New Breast Pain Chart for Objective Record of Mastalgia. *Indian J Surg*. 2016 Jun; 78(3):245-8.
296. Graham J, Franks S, Bonney RC. In vivo and in vitro effects of gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid on prostaglandin production and arachidonic acid uptake by human endometrium. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1994 Jun; 50(6):321-9.
297. Parveen S, Sarwar G, Ali M, Channa GA. Danazol versus oil of evening primrose in the treatment of mastalgia. *Pak J Surg*. 2007;23:10-13.
298. Fathizadeh N, Takfallah L, Ehsanpour S, Namnabati M, Askari S. Effects of evening primrose oil and vitamin E on the severity of periodical breast pain. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2009;13:90-93.
299. Pruthi S, Wahner-Roedler DL, Torkelson CJ, Cha SS, Thicke LS, Hazelton JH, et al. Vitamin E and evening primrose oil for management of cyclical mastalgia: a randomized pilot study. *Altern Med Rev*. 2010;15:59-67.
300. Cheung KL. Management of cyclical mastalgia in oriental women: pioneer experience of using gamolenic acid (Efamast) in Asia. *Aust N Z J Surg*. 1999;69:492-494.
301. Alvandipour M, Tayebi P, Alizadeh Navaie R, Khodabakhshi H. Comparison between effect of evening primrose oil and vitamin E in treatment of cyclic mastalgia. *J Babol Univ Med Sci*. 2011;13:7-11.
302. Saied GM, Kamel RM, Dessouki N. Low intensity laser therapy is comparable to bromocriptine-evening primrose oil for the treatment of cyclical mastalgia in Egyptian females. *Tanzan Health Res Bull*. 2007;9:196-201.
303. Sharma N, Gupta A, Jha PK, Rajput P. Mastalgia cured! Randomized trial comparing centchroman to evening primrose oil. *Breast J*. 2012;18:509-510.
304. Blommers J, de Lange-De Klerk ES, Kuik DJ, Bezemer PD, Meijer S. Evening primrose oil and fish oil for severe chronic mastalgia: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187:1389-1394.
305. van der Sluijs CP, Bensoussan A, Liyanage L, Shah S. Women's health during mid-life survey: the use of complementary and alternative medicine by symptomatic women transitioning through menopause in Sydney. *Menopause*. 2007;14(3 Pt 1):397-403.
306. Farzaneh F, Fatehi S, Sohrabi MR, Alizadeh K. The effect of oral evening primrose oil on menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288:1075-1079.
307. Kunkel SL, Ogawa H, Ward PA, Zurier RB. Suppression of chronic inflammation by evening primrose oil. *Prog Lipid Res*. 1981; 20():885-8.
308. Tate G, Mandell BF, Laposata M, Ohliger D, Baker DG, Schumacher HR, Zurier RB. Suppression of acute and chronic inflammation by dietary gamma linolenic acid. *J Rheumatol*. 1989 Jun; 16(6):729-34.
309. Andreassi M, Forleo P, Di Lorio A, Masci S, Abate G, Amerio P. Efficacy of gamma-linolenic acid in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Int Med Res*. 1997 Sep-Oct; 25(5):266-74.
310. Foolad N, Brezinski EA, Chase EP, Armstrong AW. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids. *JAMA Dermatol*. 2013 Mar; 149(3):350-5.
311. Lovell CR, Burton JL, Horrobin DF. Treatment of atopic eczema with evening primrose oil. *Lancet*. 1981 Jan 31; 1(8214):278.
312. Morse PF, Horrobin DF, Manku MS, Stewart JC, Allen R, Littlewood S, Wright S, Burton J, Gould DJ, Holt PJ. Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam in the treatment of atopic eczema. Relationship between plasma essential fatty acid changes and clinical response. *Br J Dermatol*. 1989 Jul; 121(1):75-90.
313. Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB. Treatment of rheumatoid arthritis with blackcurrant seed oil. *Br J Rheumatol*. 1994 Sep; 33(9):847-52.
314. Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB. Treatment of rheumatoid arthritis with gamma linolenic acid. *Ann Intern Med*. 1993 Nov 1; 119(9):867-73.
315. Zurier RB, Rossetti RG, Jacobson

- EW, DeMarco DM, Liu NY, Temming JE, White BM, Laposata M. gamma-Linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis. A randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1996 Nov; 39(11):1808-17.
316. Bamford JT, Ray S, Musekiwa A, van Gool C, Humphreys R, Ernst E Oral evening primrose oil and borage oil for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30; (4):CD004416.
317. Kitz R, Rose MA, Schönborn H, Zielen S, Böhles HJ. Impact of early dietary gamma-linolenic acid supplementation on atopic eczema in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006 Mar; 17(2):112-7.
318. van Gool CJ, Zeegers MP, Thijs C. Oral essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis—a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Br J Dermatol.* 2004 Apr; 150(4):728-40.
319. Belch JJ, Hill A Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions. *Am J Clin Nutr.* 2000 Jan; 71(1 Suppl):352S-6S.
320. Macfarlane GJ, El-Metwally A, De Silva V, Ernst E, Dowds GL, Moots RJ, Arthritis Research UK Working Group on Complementary and Alternative Medicines. Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Sep; 50(9):1672-83.
321. Foster RH, Hardy G, Alany RG. Borage oil in the treatment of atopic dermatitis. *Nutrition.* 2010 Jul-Aug; 26(7-8):708-18.
322. Surette ME, Koumenis IL, Edens MB, Tramposch KM, Chilton FH Inhibition of leukotriene synthesis, pharmacokinetics, and tolerability of a novel dietary fatty acid formulation in healthy adult subjects. *Clin Ther.* 2003 Mar; 25(3):948-71.
323. Surette ME, Koumenis IL, Edens MB, Tramposch KM, Clayton B, Bowton D, Chilton FH. Inhibition of leukotriene biosynthesis by a novel dietary fatty acid formulation in patients with atopic asthma: a randomized, placebo-controlled, parallel-group, prospective trial. *Clin Ther.* 2003 Mar; 25(3):972-9.
324. Surette ME, Stull D, Lindemann J The impact of a medical food containing gamma linolenic and eicosapentaenoic acids on asthma management and the quality of life of adult asthma patients. *Curr Med Res Opin.* 2008 Feb; 24(2):559-67.
325. Riccioni G, Della Vecchia R, Di Ilio C, D'Orazio N Effect of the two different leukotriene receptor antagonists, montelukast and zafirlukast, on quality of life: a 12 week randomized study. *Allergy Asthma Proc.* 2004 Nov-Dec; 25(6):445-8.
326. Keen H, Payan J, Allawi J, Walker J, Jamal GA, Weir AI, Henderson LM, Bissessar EA, Watkins PJ, Sampson M, Gale EAM, Scarpello J, Boddie HG, Hardy KJ, Thomas PK, Misra P, Halonen JP The  $\gamma$ -Linolenic Acid Multicenter Trial Group. Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid. The gamma-Linolenic Acid Multicenter Trial Group. *Diabetes Care.* 1993;16:8–15.
327. D F Horrobin . The use of gamma-linolenic acid in diabetic neuropathy. *Agents Actions Suppl.* 1992;37:120-44.
328. Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes.* 1997;46 Suppl 2:S31–S37.
329. Benatti P, Peluso G, Nicolai R, Calvani M. Polyunsaturated fatty acids: biochemical, nutritional and epigenetic properties. *J Am Coll Nutr.* 2004;23:281–302.
330. Horrobin DF. Essential fatty acids in the management of impaired nerve function in diabetes. *Diabetes.* 1997;46 Suppl 2:S90–S93.
331. Brenner RR. Nutritional and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids. *Prog Lipid Res.* 1981;20:41–47.
332. Nishikant N, Singh J, Sood S, Vijayshanker V. Effect of gamma linolenic acid pretreatment on diabetic neuropathy in rats. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2013;2:320–325.
333. Jong Chul Won et al.  $\gamma$ -Linolenic Acid versus  $\alpha$ -Lipoic Acid for Treating Painful Diabetic Neuropathy in Adults: A 12-Week, Double-Placebo, Randomized, Non inferiority Trial *Diabetes Metab J.* 2020 Aug; 44(4): 542–554.
334. Nordstrom DC, Honkanen VE, Nasu Y, Antila E, Friman C, Kontinen YT. Alpha-linolenic acid in the treatment of rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled and randomized study: flaxseed vs. safflower seed. *Rheumatol Int.* 1995;14(6):231-234.
335. Undurti N. Das. g-linolenic acid therapy of human glioma—a review of in vitro, in vivo, and clinical studies. *Med Sci Monit.* 2007; 13(7): RA119-131.
336. Das UN: Tumoricidal action of cis-unsaturated fatty acids and their relationship to free radicals and lipid peroxidation. *Cancer Lett.* 1991; 56: 235–43.
337. Das UN, Begin ME, Ells G et al: Polyunsaturated fatty acids augment free radical generation in tumor cells in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987; 145: 15–24.
338. Colquhoun A, Schumacher RI: Gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid induce modification in mitochondrial metabolism, reactive oxygen species generation, lipid peroxidation and apoptosis in Walker 256 rat carcinosarcoma cells. *Biochim Biophys Acta.* 2001; 1533: 207–19.
339. Leaver HA, Bell HS, Rizzo MT et al: Antitumor and pro-apoptotic actions of highly unsaturated fatty acids in glioma. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002; 66: 19–29.
340. Das UN: Essential fatty acids, lipid peroxidation and apoptosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1999; 61: 157–63.
341. Leaver HA, Wharton SB, Bell HS et al: Highly unsaturated fatty acid induced tumour regression in glioma pharmacodynamics and bioavailability of gamma-linolenic acid in an implantation glioma model: effects on tumour biomass, apoptosis and neuronal tissue histology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002; 67: 283–92 49.
342. Leaver HA, Williams JR, Gregor A et al: Dynamics of reactive oxygen intermediate production by human brain tumors: n-6 essential fatty acid effects. *Eur J Clin Invest.* 1999; 29: 220–31.
343. Das UN: From bench to the clinic: g-linolenic acid therapy of human gliomas. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004; 70: 419–26.
344. Chi TY, Chen GG, Lai PB: Eicosapentaenoic acid induces Fas-mediated apoptosis through a p53-dependent pathway in hepatoma cells. *Cancer J.* 2004; 10: 190–200.
345. Ramesh G, Das UN: Effect of free fatty acids on two-stage skin carcinogenesis in mice. *Cancer Lett.* 1996; 100: 199–209.
346. Ramesh G, Das UN: Effect of dietary fat on diethyl nitrosamine induced hepatocarcinogenesis in Wistar rats. *Cancer Lett.* 1995; 95: 237–45 57.
347. Ramesh G, Das UN: Effect of evening primrose and fish oils on two stage skin carcinogenesis in mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1998; 59: 155–61 58.
348. Ramesh G, Das UN: Effect of essential fatty acids on tumor cells. *Nutrition.* 1992; 8: 343–47.
349. Das UN, Prasad VVSK, Reddy DR: Local application of gamma-linolenic acid in the treatment of human gliomas. *Cancer Lett.* 1995; 94: 147–55.
350. Naidu MRC, Das UN, Kishan A: Intratumoral gamma-linolenic acid therapy of human gliomas. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1992; 45: 181–84 47.
351. Bakshi A, Mukherjee D, Bakshi A et al: g-Linolenic acid therapy of human gliomas. *Nutrition.* 2003; 19: 305.
352. Alonso L, Marcos ML, Blanco JG, et al. Anaphylaxis caused by linseed (flaxseed) intake. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(2):469-470.
353. Svaneborg N, Kristensen SD, Hansen LM, Bullow I, Husted SE, Schmidt EB. The acute and short-time effect of

- supplementation with the combination of n-3 fatty acids and acetylsalicylic acid on platelet function and plasma lipids. *Thromb Res* 2002;105:311-6.
354. Natural Medicines Comprehensive Database. Fish Oil. 2015.
  355. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary Fats: Total Fat and Fatty Acids. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids.* Washington, D.C.: National Academies Press; 2002:422-541.
  356. Wachira JK, Larson MK, Harris WS. n-3 fatty acids affect hemostasis but do not increase the risk of bleeding: clinical observations and mechanistic insights. *Br J Nutr* 2014;111:1652-62.
  357. Hender SS, Rorvik DM. *PDR for nutritional supplements.* Thomson Reuters New Jersey; 2008.
  358. Buckley MS, Goff AD, Knapp WE. Fish oil interaction with warfarin. *Ann Pharmacotherapy* 2004;38:50-2.
  359. Bender NK, Kraynak MA, Chiquette E, Linn WD, Clark GM, Bussey HI. Effects of marine fish oils on the anticoagulation status of patients receiving chronic warfarin therapy. *J Thromb Thrombolysis* 1998;5:257-61.
  360. Harbige LS. Fatty acids, the immune response, and autoimmunity: a question of n-6 essentiality and the balance between n-6 and n-3. *Lipids*. 2003;38(4):323-341.
  361. EFSA Panel on Dietetic Products NaA. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal* 2012;10:2815.
  362. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*. 2006;296(15):1885-1899.
  363. Environmental Protection Agency. Fish Advisories [Web site]. April 14, 2003. Available at: <http://www.epa.gov/waterscience/fish/>. Accessed 4/28/03.
  364. Hilbert G, Lillemark L, Balchen S, Hojskov CS. Reduction of organochlorine contaminants from fish oil during refining. *Chemosphere*. 1998;37(7):1241-1252.
  365. Scientific Committee on Food and Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006. Tolerable Upper Intake Levels for vitamins and minerals. European Food Safety Authority, Parma, Italy. Available at: [www.efsa.eu](http://www.efsa.eu).
  366. Vaddadi KS. The use of gamma-linolenic acid and linoleic acid to differentiate between temporal lobe epilepsy and schizophrenia. *Prostaglandins Med*. 1981;6(4):375-379.
  367. Brasky TM, Till C, White E, Neuhouser ML, Song X, Goodman P, et al. Serum phospholipid fatty acids and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol* 2011;173:1429-39.
  368. Brasky TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, et al. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1132-41.
  369. Dahm CC, Gorst-Rasmussen A, Crowe FL, Roswall N, Tjonneland A, Drogan D, et al. Fatty acid patterns and risk of prostate cancer in a case-control study nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2012;96:1354-61.
  370. Bosire C, Stampfer MJ, Subar AF, Park Y, Kirkpatrick SI, Chiuve SE, et al. Index-based dietary patterns and the risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Am J Epidemiol* 2013;177:504-13.
  371. Augustsson K, Michaud DS, Rimm EB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, et al. A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:64-7.
  372. Crowe FL, Appleby PN, Travis RC, Barnett M, Brasky TM, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Circulating fatty acids and prostate cancer risk: individual participant meta-analysis of prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2014;106.
  373. Chua ME, Sio MC, Sorongon MC, Morales ML, Jr. The relevance of serum levels of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and prostate cancer risk: A meta-analysis. *Can Urol Assoc J* 2013;7:E333-43.
  374. Chua ME, Sio MC, Sorongon MC, Dy JS. Relationship of dietary intake of omega-3 and omega-6 Fatty acids with risk of prostate cancer development: a meta-analysis of prospective studies and review of literature. *Prostate Cancer* 2012;2012:826254.
  375. Szymanski KM, Wheeler DC, Mucci LA. Fish consumption and prostate cancer risk: a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1223-33.
  376. Alexander DD, Bassett JK, Weed DL, Barrett EC, Watson H, Harris W. Meta-analysis of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (LC omega-3PUFA) and prostate cancer. *Nutr Cancer* 2015;67:543-54.

Προβιοτικά  
Πρεβιοτικά  
Συμβιοτικά



## 35. Προβιοτικά - Πρεβιοτικά - Συμβιοτικά

Η συσχέτιση μεταξύ των μικροβίων του εντέρου και της υγείας προτάθηκε για πρώτη φορά το 1907 από τον Metchnikoff <sup>(1)</sup>, ο οποίος υπέθεσε ότι η αντικατάσταση των «σππτικών» βακτηρίων του εντέρου από βακτήρια που παράγουν γαλακτικό οξύ θα μπορούσε να συμβάλει στην φυσιολογική λειτουργία του εντέρου, καθώς και στην παράταση του χρόνου της ζωής.

Την τελευταία εικοσαετία η εισαγωγή τεχνολογιών ανάπτυξης της αλληλουχίας του DNA με ακόλουθη βιοπληροφορική επεξεργασία έχει καταστήσει δυνατό τον λεπτομερή χαρακτηρισμό της μεγάλης βιοποικιλότητας της εντερικής μικροχλωρίδας, της σύστασής της, της σχέσης της με τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, αλλά και της εμπλοκής της σε παθολογικές καταστάσεις, οδηγώντας τόσο σε ένα μεγάλο αριθμό βιβλιογραφικών αναφορών, όσο και στην ταχεία ανάπτυξη ενός ειδικού κλάδου συμπληρωμάτων διατροφής και λειτουργικών τροφίμων, των προβιοτικών και πρεβιοτικών.

Και οι δύο αυτές κατηγορίες διαθέτουν από ένα κοινό χαρακτηριστικό, την ικανότητα να τροποποιούν το εντερικό μικροβίωμα κατόπιν τής από του στόματος λήψης τους και μέσω αυτής να συμβάλλουν στην ομοιοστασία του οργανισμού και στην πρόληψη και τροποποίηση της φυσικής πορείας μιας πληθώρας νοσημάτων.

Για την καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού δράσης των προβιοτικών και πρεβιοτικών σκευασμάτων είναι σημαντική η κατανόηση του ρόλου που διαδραματίζει το εντερικό μικροβίωμα στην ομοιοστασία του οργανισμού και στην παθοφυσιολογία της νόσου.

### Εντερικό μικροβίωμα (gut microbiome) και εντερική μικροβιοκοινότητα (gut microbiota)

#### Εισαγωγή

Ο παλαιότερος, ευρέως χρησιμοποιούμενος, όρος Εντερική χλωρίδα ή μικροχλωρίδα έχει εγκαταλειφθεί και αντικατασταθεί από τον όρο Εντερική μικροβιοκοινότητα (gut microbiota) στην σύγχρονη βιβλιογραφία. Στην διεθνή βιβλιογραφία επίσης, χρησιμοποιείται ευρέως ο όρος Εντερικό μικροβίωμα (gut microbiome), ο οποίος εναλλάσσεται με τον όρο gut microbiota και συχνά θεωρούνται ταυτόσημοι, παρά το γεγονός ότι υφίσταται μια σημαντική διαφορά μεταξύ τους. Πιο συγκεκριμένα:

- Ο όρος εντερικό μικροβίωμα (gut microbiome) αφορά στο σύνολο των γονιδίων των μικροβίων της εντερικής μικροχλωρίδας ενός ατόμου ή πιο απλά στο σύνολο των μικροβίων που αποικίζουν τον εντερικό αυλό <sup>(2)</sup>.
- Ο όρος εντερική μικροβιοκοινότητα (gut microbiota) αναφέρεται στην κοινότητα των μικροοργανισμών που διαβιούν στο γαστρεντερικό σύστημα και αποτελείται πέραν των βακτηρίων, από ιούς, φάγους, αρχαία, μύκητες και ευκαρυωτικούς μικροοργανισμούς. Ο όρος αυτός είναι ταυτόσημος με τον παλαιότερα χρησιμοποιούμενο όρο της εντερικής μικροχλωρίδας. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πλειονότητα των βιβλιογραφικών αναφορών που αφορούν στον ευεργετικό ρόλο που διαδραματίζει η εντερική μικροβιοκοινότητα στην ομοιοστασία του οργανισμού αφορά στα βακτήρια τα οποία την συνιστούν (μικροβίωμα), κάτι που οδήγησε στην συχνή εναλλαγή των δύο όρων στην βιβλιογραφία και στην θεώρηση τους ως ταυτόσημες έννοιες. Στο παρόν κεφάλαιο προτιμάται ο όρος «εντερικό μικροβίωμα» καθώς εστιάζει στον ρόλο των βακτηρίων στην ομοιοστασία, και των προβιοτικών/πρεβιοτικών στην τροποποίηση της σύνθεσης και λειτουργίας των βακτηρίων της εντερικής μικροβιοκοινότητας.

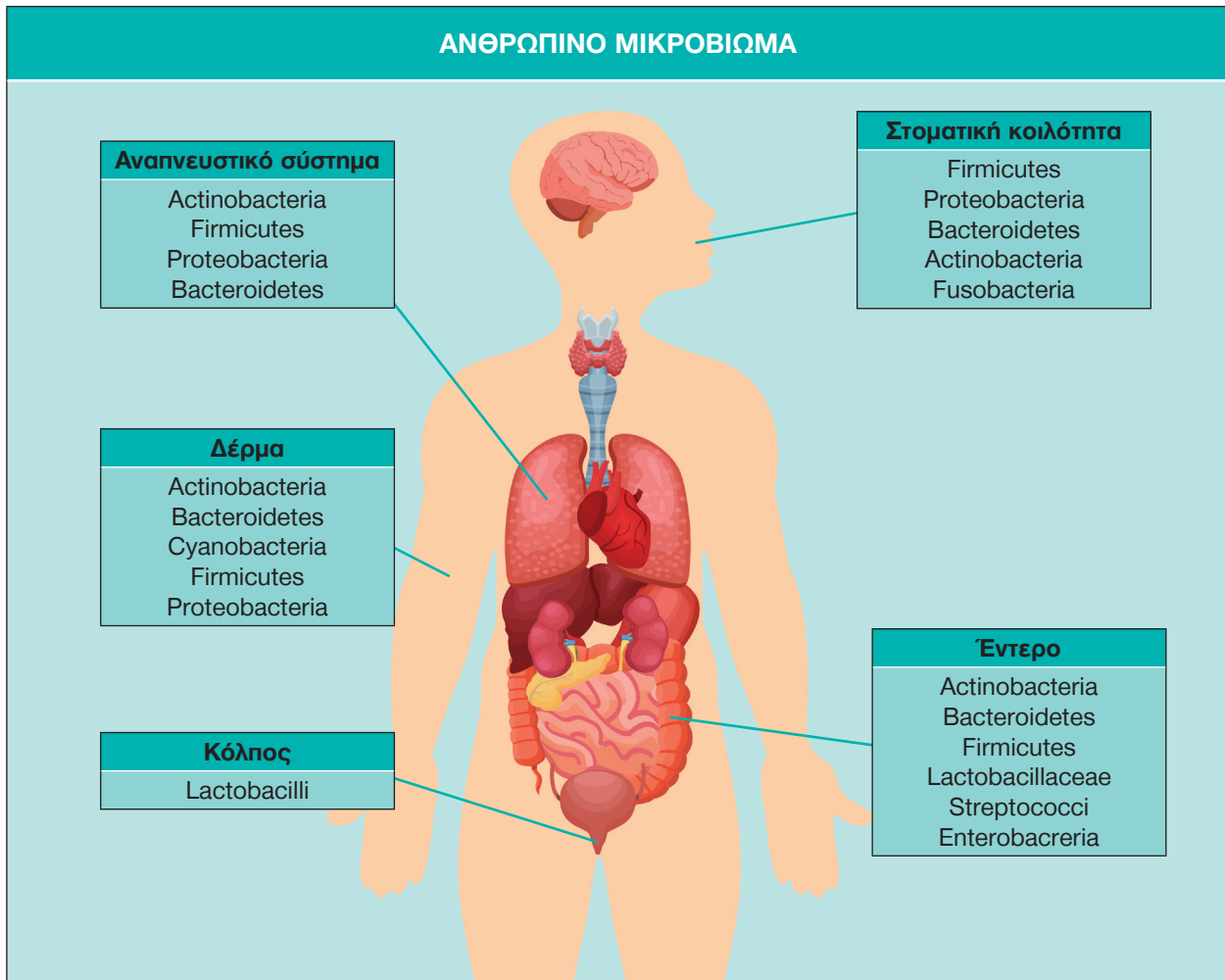
Το εντερικό μικροβίωμα αποτελεί τμήμα του ανθρωπίνου μικροβιώματος, δηλαδή του συνόλου των μικροβιακών πληθυσμών οι οποίοι αποικίζουν τον άνθρωπο (Εικόνα 35.1).

Το ανθρώπινο μικροβίωμα αποτελεί ένα πολύπλοκο οικοσύστημα, το οποίο εκτιμάται ότι αποτελείται από περίπου  $10^{14}$  βακτηριακά κύτταρα, κάτι που σημαίνει ότι τα βακτήρια είναι 10 φορές περισσότερα από τον συνολικό αριθμό των κυττάρων του ανθρωπίνου οργανισμού. Στα επιμέρους μικροβιώματα, έχουν αποδοθεί πολλές φυσιολογικές λειτουργίες, όπως η σύνθεση βιταμινών (π.χ. βιταμίνη K και B12, φολικό οξύ), ο μεταβολισμός των χολικών αλάτων, ο καταβολισμός φυτικών ινών, βλέννης και λιπαρών οξέων, η ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης και η ανοσορύθμιση, οδηγώντας στον χαρακτηρισμό του ανθρωπίνου μικροβιώματος ως «υπέρ-οργανισμός» ή «ξεχασμένο όργανο» (forgotten organ) ή «εκτεταμένο γονιδίωμα» (extended genome) <sup>(3)</sup>.

### Ονομασία / Ταξινόμηση Εντερικού μικροβιώματος

Ενώ σε παλαιότερες βιβλιογραφικές αναφορές η ταξινόμηση των βακτηρίων του εντερικού και γενικότερα του ανθρωπίνου μικροβιώματος γινόταν σε επίπεδο γένους και είδους βακτηρίου, στις νεότερες τα βακτήρια αναφέρονται σε επίπεδο συνομοταξίας ή φύλου





Εικόνα 35.1: Ανθρώπινο μικροβίωμα.

(phylum), που ανήκει σε υψηλότερο ταξινομητικό επίπεδο (**Πίνακας 35.1**).

Υπενθυμίζεται ότι η ταξινόμηση των βακτηρίων περιλαμβάνει τα ακόλουθα επίπεδα:

- Επικράτεια (domain)
- Βασίλειο (kingdom)
- Συνομοταξία ή φύλο (phylum)
- Ομοταξία ή κλάση (class)
- Τάξη (order)
- Οικογένεια (family)
- Γένος (genus)
- Είδος (species)
- Στέλεχος (strain)

Μόνο 4 από τα 50 γνωστά φύλα μικροβίων που έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα και συγκεκριμένα μικρόβια των φύλων Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria και Proteobacteria επικρατούν στους βλεννογόνους και στο δέρμα του ανθρώπου <sup>(4)</sup>. Αυτό σημαίνει ότι η φυσική επιλογή έχει περιορίσει την βιοποικιλότητα κατά

την διάρκεια των δεκάδων χιλιάδων χρόνων συν-εξέλιξης μικροοργανισμών και ανθρώπου.

## Φυσιολογία εντερικού μικροβιώματος

### Σύσταση εντερικού μικροβιώματος

Ο πεπτικός σωλήνας του ανθρώπου αποικίζεται κατά μέσο όρο από πληθυσμούς  $10^8$  μη παθογόνων και δυνητικά παθογόνων βακτηρίων, που αντιπροσωπεύονται κατά μείζονα λόγο από φύλα των Firmicutes (εδώ ανήκουν τα G(+), Clostridia, Lactobacillus, Staphylococcus κ.λπ.) και Bacteroidetes (π.χ. Bacteroides, Prevotella). Μικρότεροι πληθυσμοί ανήκουν στα φύλα Proteobacteria (στο οποίο ανήκουν τα γνωστά Gram αρνητικά Εντεροβακτήρια E.coli, Pseudomonas, Klebsiella, Proteus κ.λπ.), Actinobacteria (με πιο γνωστό εκπρόσωπο το γένος Bifidobacterium), Verrucomicrobiota ή Fusobacteria. Συνολικά το εντερικό μικροβίωμα περιλαμβάνει περι-

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS LA5						
Συνομοταξία ή φύλο	Ομοταξία ή κλάση	Τάξη	Οικογένεια	Γένος	Είδος	Στέλεχος
Firmicutes	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus	Acidophilus	La 5

Πίνακας 35.1: Ταξινόμηση *Lactobacillus acidophilus* La5.

σότερα από 1.000 διαφορετικά είδη, εκ των οποίων 30-40 είδη αποτελούν το 99% του μικροβιώματος.

Σε κάθε άνθρωπο δεν υπάρχουν όλα τα είδη, αλλά συνήθως υπάρχει ένας αριθμός 100-150 διαφορετικών ειδών. Υπολογίζεται ότι περίπου 70% των μικροβιακών αυτών κοινοτήτων αποτελείται από βακτήρια που δεν μπορούν να καλλιεργηθούν με τις συνήθειες μικροβιολογικές τεχνικές. Τα σημαντικότερα γένη του εντερικού μικροβιώματος είναι τα γένη των *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus* καθώς και η *Escherichia coli* <sup>(10,11)</sup>. Από το σύνολο των εντερικών βακτηρίων τα δυνητικά παθογόνα είναι ο *Streptococcus*, το *Clostridium difficile*, η *Salmonella typhimurium*, η *Shigella*, το *Cambylobacter jejuni* και τα *Bacteroides*. Οι πληθυσμοί των *Bacteroides* αποτελούν το 30% του συνόλου των εντερικών βακτηρίων και παίζουν καθοριστικό ρόλο στην λειτουργία του πεπτικού σωλήνα. Στην πλειονότητά τους, τα δυνητικά παθογόνα βακτήρια βρίσκονται σε πολύ μικρότερες συγκεντρώσεις από τα μη παθογόνα <sup>(7,11)</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι παρά την μεγάλη ποικιλομορφία των βακτηρίων του εντερικού μικροβιώματος, έχει βρεθεί ότι η εντερική μικροχλωρίδα των περισσότερων ατόμων μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε μία από τις τρεις ομάδες ή «εντερότυπους» ανάλογα με την επικράτηση των γενών:

1. *Bacteroides* (εντερότυπος 1)
2. *Prevotella* (εντερότυπος 2)
3. *Ruminococcus* (εντερότυπος 3)

Ο διαχωρισμός αυτός αν και υπεραπλουστευμένος χρησιμοποιήθηκε ευρέως, ειδικά σε βιβλιογραφικές αναφορές της τελευταίας δεκαετίας.

Λοιποί μη βακτηριακοί μικροοργανισμοί που αποτελούν τμήμα της εντερικής Μικροβιοκοινότητας περιλαμβάνουν την *Candida*, τον *Saccharomyces*, τον *Aspergillus* και τον *Penicillium* <sup>(10,11)</sup>.

Η σύσταση και ο αριθμός των βακτηρίων που συνιστούν το εντερικό μικροβίωμα μεταβάλλονται κατά μήκος του πεπτικού σωλήνα, και διατημηματικά στο βλεννογόνο και

στον αυλό του εντέρου (Εικόνες 35.2 και 35.3).

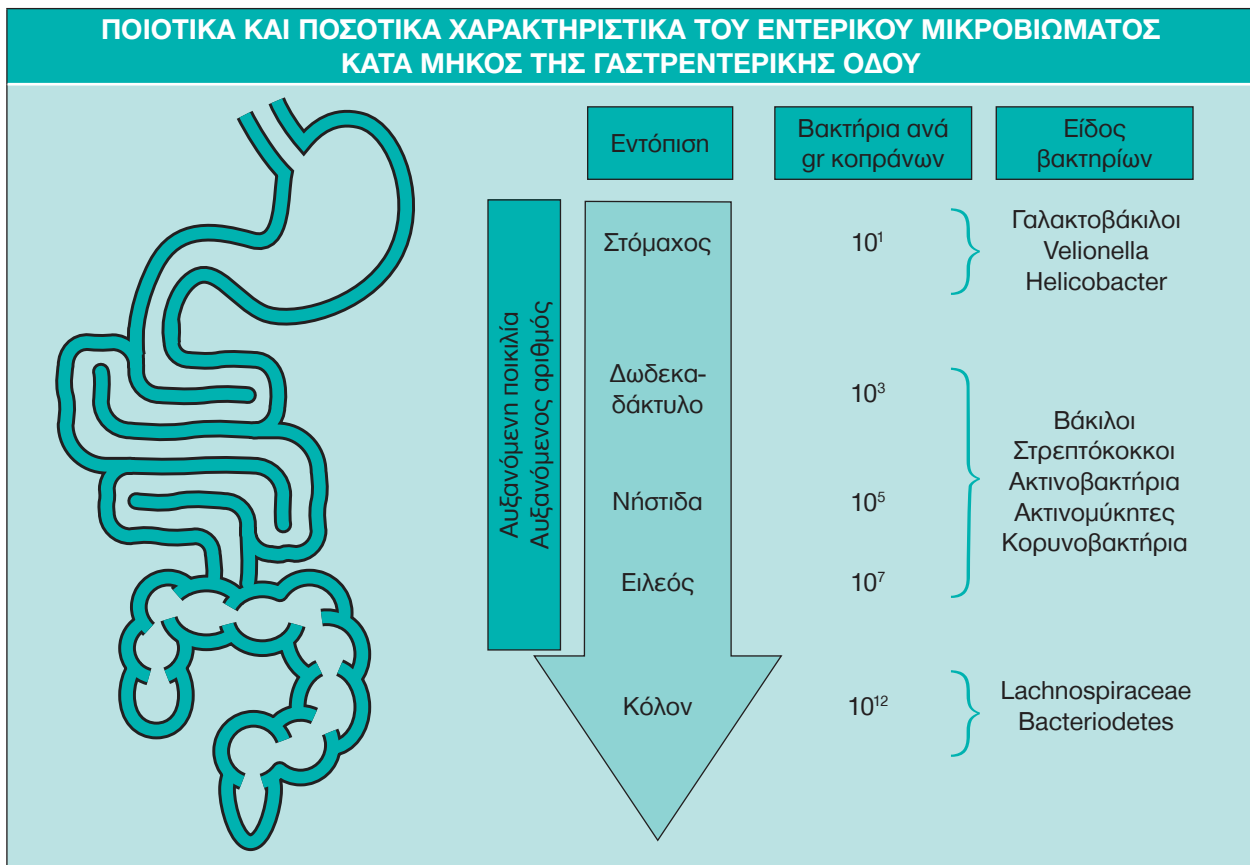
### Ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος κατά μήκος του πεπτικού σωλήνα

Ο αριθμός των βακτηρίων του εντερικού μικροβιώματος αυξάνει σημαντικά προς το περιφερικό τμήμα του πεπτικού σωλήνα. Πιο συγκεκριμένα, ο στόμαχος φέρει περίπου  $10^3-10^4$  βακτήρια, το δωδεκαδάκτυλο  $10^5-10^6$ , ο τελικός ειλεός  $10^8-10^9$  βακτήρια και το παχύ έντερο  $10^{12}$  βακτήρια ανά γραμμάριο εντερικού ιστού (Εικόνα 35.2) <sup>(5-10)</sup>, ένα γεγονός που το καθιστά ως το πλέον αποικισμένο τμήμα του πεπτικού σωλήνα. Ο μέγιστος αποικισμός του παχέος εντέρου οφείλεται στον παρατεταμένο χρόνο παραμονής των μικροβίων στο τμήμα αυτό, στην αυξημένη διαθεσιμότητα των θρεπτικών ουσιών και στην ύπαρξη ουδέτερου pH.

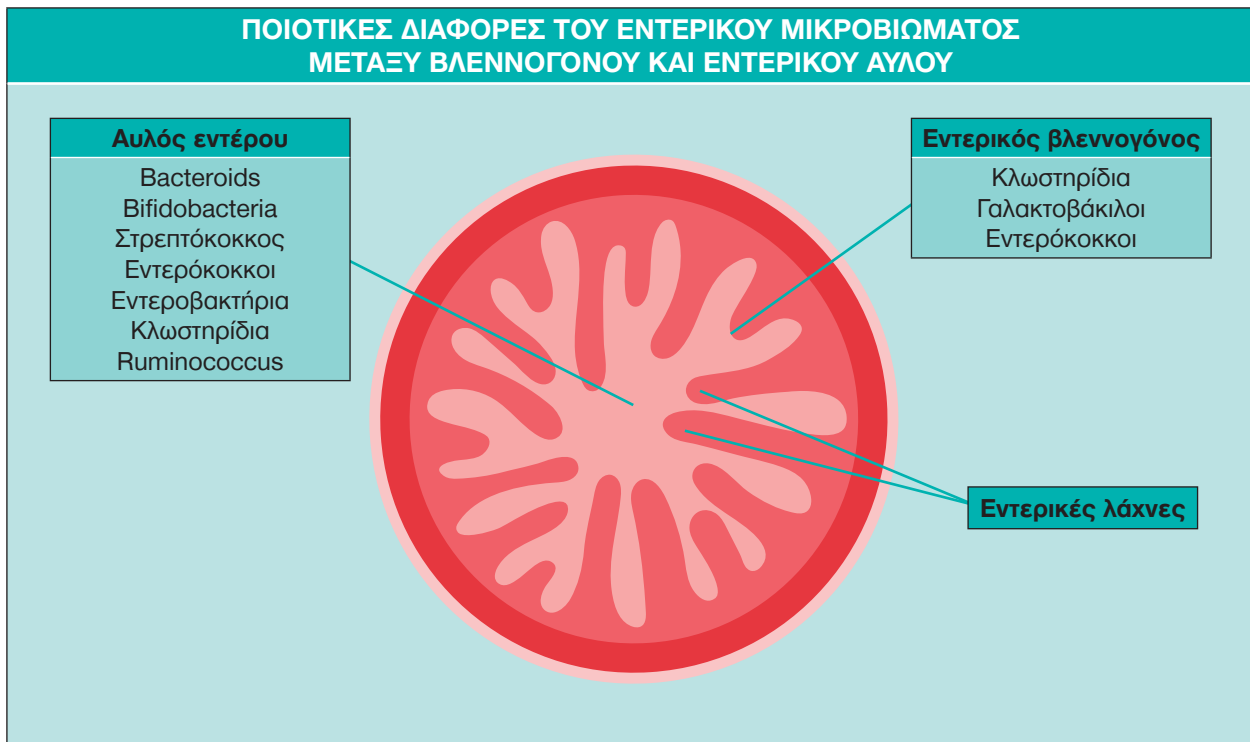
Η σύσταση επίσης του εντερικού μικροβιώματος διαφέρει σημαντικά στα διαφορετικά τμήματα του πεπτικού σωλήνα. Οι συγκεντρώσεις των αναερόβιων όπως τα βακτηριοειδή, οι αναερόβιοι στρεπτόκοκκοι, τα κλωσπιδία και τα *Bifidobacterium*, αυξάνονται ως και 1.000 φορές μετά την ειλεοτυφλική βαλβίδα, ενώ τα αερόβια βακτήρια όπως *Escherichia coli*, *Klebsiella*, στρεπτόκοκκοι και εντερόκοκκοι εμφανίζονται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στα ανώτερα τμήματα του γαστρεντερικού αυλού (εντοπιζόμενα ως επί το πλείστον επί του βλεννογόνου) <sup>(5,6,11)</sup>.

### Ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος μεταξύ του βλεννογόνου και του αυλού του πεπτικού σωλήνα

Οι μικροβιακοί πληθυσμοί που σχετίζονται με την βλεννογόνια σπιβάδα διαφέρουν από εκείνους που βρίσκονται στον εντερικό αυλό. Ο ενδοαυλικός βακτηριακός πληθυσμός συνθέτει την κοπρανώδη εντερική χλωρίδα. Η διαφορά αυτή στην σύνθεση του μικροβιώματος μεταξύ του τοιχώματος και του αυλού του πεπτικού σωλήνα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη στον σχεδιασμό μελετών για την επίδραση του μικροβιώματος σε παθολογικές καταστάσεις. Ιδανικά, για την συσχέτιση του μικροβιώματος με παθήσεις του εντέρου θα πρέπει να χρησιμοποιούνται βιοψίες του εντερικού βλεννογόνου παρά δείγματα κοπράνων <sup>(12,13)</sup>.



Εικόνα 35.2: Μεταβολές στον αριθμό και την σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού.



Εικόνα 35.3: Διαφορές στην σύσταση του εντερικού μικροβιώματος μεταξύ βλεννογόνου και εντερικού αυλού.

## Παράγοντες που επηρεάζουν την σύσταση του εντερικού μικροβιώματος

Η σύσταση του εντερικού μικροβιώματος επηρεάζεται από ένα σημαντικό αριθμό παραγόντων. Το γεγονός αυτό συνεισφέρει στην διαμόρφωση μιας σημαντικής φαινοτυπικής ποικιλομορφίας μεταξύ των ανθρώπων.

### 1. Γενετικοί παράγοντες

Οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στον αποικισμό του εντερικού σωλήνα και στην διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος<sup>(14,15)</sup>, κάτι που φαίνεται από το γεγονός ότι το μικροβίωμα ατόμων με μεγάλο βαθμό συγγένειας εμφανίζει σημαντικές ομοιότητες.

### 2. Ηλικία

Το εντερικό μικροβίωμα μεταβάλλεται κατά τα διάφορα στάδια της ζωής του ατόμου, κάτι που οφείλεται πρωτίστως στην διαφορετική αλληλεπίδραση με το περιβάλλον, στις διαφορετικές διατροφικές συνήθειες και στην διαφορετική νοσηρότητα ανά ηλικιακή περίοδο.

#### *Περιγεννητική περίοδος*

Κατά την περιγεννητική περίοδο, το ελεύθερο μικροβίων νεογνό μεταφέρεται από το στείρο περιβάλλον της μήτρας σε έναν κόσμο που βρίθεται μικροβίων και κατά την οποία η επιφάνεια του δέρματος και οι βλεννογόνοι του νεογνού σταδιακά αποικίζονται από μικροοργανισμούς. Ο τρόπος του τοκετού επηρεάζει άμεσα την σύσταση του εντερικού μικροβιώματος του νεογνού. Επί φυσιολογικού τοκετού, η άμεση επαφή του νεογνού με τα βακτήρια του γεννητικού σωλήνα της μητέρας οδηγεί σε αποικισμό του νεογνικού εντερικού αυλού με βακτήρια παρόμοια αυτών του κόλπου της μητέρας.

Αντιθέτως νεογνά που έχουν γεννηθεί με καισαρική τομή, έχουν διαφορετική σύσταση εντερικού μικροβιώματος εν συγκρίσει με εκείνα που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τρόπο. Το γεγονός επίσης ότι το μικροβίωμα ενήλικων διδύμων (μονοζυγωτικών και διζυγωτικών) είναι όμοιο με αυτό των υπόλοιπων αδελφών τους, επί ίδιου τρόπου τοκετού, καταδεικνύει ότι ο αποικισμός του εντέρου από την κοινή μητέρα τους είναι πιο καθοριστικός παράγοντας για την διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος απ' ό,τι το γενετικό τους υπόβαθρο.

#### *Βρεφική ηλικία*

Κατά την βρεφική ηλικία ο κύριος παράγοντας που διαμορφώνει το εντερικό μικροβίωμα είναι το μη-

τρικό γάλα. Σε πολύ πρόσφατη μελέτη της μικροχλωρίδας του πρωτογάλακτος (πύαρ: γάλα που παράγεται από τον μαστό πριν ή αμέσως μετά από τον τοκετό), τα βακτήρια που βρέθηκαν συχνότερα ήταν σταφυλόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι και γαλακτοβάκιλοι, που πιθανόν προέρχονταν από το δέρμα του μαστού. Τα συγκεκριμένα βακτήρια είναι από τα πρώτα που εισέρχονται στον οργανισμό του βρέφους, επηρεάζουν την σύσταση του εντερικού μικροβιώματος και διαδραματίζουν μεταβολικό ρόλο ή και επιδρούν στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος του βρέφους<sup>(16)</sup>.

Σύμφωνα με την σύγχρονη θεώρηση ο ρόλος του μητρικού γάλακτος στην διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος και στην ανοσολογική ωρίμανση του ανοσοποιητικού του βρέφους είναι εξίσου σημαντικός των λοιπών ανοσοενισχυτικών ιδιοτήτων του μητρικού γάλακτος (IgA αντισώματα, καζεΐνη που διασπώμενη παράγει γλυκομακροπεπτίδια και λακτοφερίνη, που προστατεύουν το μη πλήρως αναπτυγμένο έντερο του θηλάζοντος παιδιού από λοιμώδεις παράγοντες).

#### *Νήπια >1 έτους*

Μετά τον πρώτο χρόνο της ζωής, το εντερικό μικροβίωμα αρχίζει να ομοιάζει με εκείνο ενός νεαρού ενήλικα. Η πλήρης σύνθεση των κυριότερων βακτηριακών πληθυσμών, πάντως, δεν σταθεροποιείται μέχρι τουλάχιστον τα δύομισι πρώτα χρόνια της ζωής<sup>(17,18)</sup>.

#### *Ενήλικες*

Το εντερικό μικροβίωμα έχει σχετικά σταθερή σύσταση σε κάθε ενήλικα, η οποία είναι χαρακτηριστική για κάθε άτομο και διαφέρει μεταξύ ατόμων του ίδιου φύλου και μεταξύ των φύλων. Χαρακτηριστικό είναι και το γεγονός ότι η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος διαφέρει μεταξύ υγιών ενηλίκων που κατοικούν σε αναπτυσσόμενες ή αναπτυγμένες χώρες, κάτι που αντικατοπτρίζει τις διαφορετικές διατροφικές συνήθειες ή/και γενετικούς παράγοντες, όπως κληρονομούμενες διαφορές σε μεμβρανικούς υποδοχείς<sup>(19)</sup>.

Το εντερικό μικροβίωμα στους ενήλικες μεταβάλλεται, αλλά με σημαντικά μικρότερο ρυθμό σε σχέση με την παιδική ηλικία. Η οικολογική αυτή ισορροπία επιτυγχάνεται κυρίως με αντίσταση στην υπεράνπτυξη ενός είδους, φαινόμενο που είναι γνωστό ως αντίσταση στον αποικισμό (colonization resistance) (δείτε: Φυσιολογικές λειτουργίες Εντερικού Μικροβιώματος). Η αντίσταση στον αποικισμό είναι μια σύνθετη λειτουργία και αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού ενάντια στην εισβολή

από εξωγενείς, παθογόνους μικροοργανισμούς ή ενδογενείς ευκαιριακά παθογόνους μικροοργανισμούς. Συγκεκριμένα, προσφέρει έναν αποτελεσματικό φυσικό φραγμό έναντι παθογόνων μικροοργανισμών όπως *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Pseudomonas* spp, *Candida albicans*, παθογόνα στελέχη *Escherichia coli*. Η αντίσταση στον αποικισμό αποτελεί ένα δυναμικό φαινόμενο που διαφοροποιείται ανάλογα με τα μικροβιακά είδη και τις ιδιότητες του ξενιστή <sup>(6,7)</sup>.

#### **Ηλικιωμένοι (>65 ετών)**

Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος στους ηλικιωμένους >65 ετών είναι εξαιρετικά ποικίλη μεταξύ των ατόμων και διαφέρει από εκείνη των νεότερων. Στην ηλικία αυτή συνυπάρχουν πολλοί παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος (επιδείνωση της στοματικής υγείας, διαταραχή της λειτουργίας των σιελογόνων αδένων και συνολικά της πέψης, διαταραχή του χρόνου διέλευσης των τροφών στο έντερο, λήψη φαρμάκων, χρόνια νοσήματα κ.ά.) με σημαντικότερο όλων την αλλαγή των διατροφικών συνθηκών <sup>(20)</sup>. Στους υπερήλικες, ο εντερικός σωλήνας αποικίζεται από αυξημένους πληθυσμούς *Clostridium*, *Enterococci*, *Escherichia coli* και μικρότερους πληθυσμούς *Bacteroides*.

#### **Κύηση**

Το εντερικό μικροβίωμα μεταβάλλεται κατά την διάρκεια της κύησης. Στο πρώτο τρίμηνο της κύησης είναι συγκρίσιμο με αυτό των υγιών μαρτύρων και κατά την πορεία της εγκυμοσύνης μεταβάλλεται σημαντικά ως προς την σύνθεση του, με αποτέλεσμα στο τρίτο τρίμηνο της κύησης η ποικιλομορφία μεταξύ των εγκύων γυναικών να είναι μεγάλη. Η μεταβολή αυτή του εντερικού μικροβιώματος δεν μπορεί να προβλεφθεί από την σύστασή του κατά το πρώτο τρίμηνο <sup>(21)</sup>. Στην πλειονότητα των κυήσεων παρατηρείται εμπλουτισμός σε *Proteobacteria* και *Actinobacteria* στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, ενώ το *Faecalibacterium*, βακτήριο που παράγει βουτυρικό με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, βρίσκεται κατά μέσο όρο σε μικρότερους αριθμούς.

### **3. Διατροφή**

Η διατροφή αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα διαμόρφωσης της σύστασης και της ποικιλομορφίας του εντερικού μικροβιώματος. Ο ρόλος της διατροφής στην διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος ξεκινάει από την νεογνική και βρεφική ηλικία, με την επίδραση του θηλασμού και συνεχίζεται σε όλη την διάρκεια της ζωής. Η συμμετοχή της διατροφής στην διαμόρφωση των χα-

ρακτηριστικών του μικροβιώματος αποδεικνύεται από την διαφορετική σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος σε διαβιούντες σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές. Πιο συγκεκριμένα το εντερικό μικροβίωμα παιδιών που διαβιούν στην Ευρώπη και ακολουθούν διατροφή δυτικού τύπου πλούσια σε ζωική πρωτεΐνη και λίπος, παρουσιάζει τον εντερότυπο των *Bacteroides*, ενώ το εντερικό μικροβίωμα παιδιών που διαβιούν στην Αφρική και ακολουθούν διατροφή υψηλή σε υδατάνθρακες και χαμηλή σε πρωτεΐνες παρουσιάζει τον εντερότυπο της *Prevotella* <sup>(22)</sup>.

Προσφάτως αποδείχθηκε ότι ακόμη και βραχυπρόθεσμες αλλαγές των διατροφικών συνθηκών έχουν ουσιαστικό αντίκτυπο στην σύσταση του εντερικού μικροβιώματος <sup>(23)</sup>. Σε γενικές γραμμές πάντως, διατροφή πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και ίνες σχετίζεται με αυξημένο αριθμό και ποικιλομορφία των βακτηρίων που συνιστούν το εντερικό μικροβίωμα <sup>(24)</sup>.

### **4. Φαρμακευτική αγωγή**

#### **Λήψη αντιβιοτικών**

Η επίδραση της λήψης αντιβιοτικών επί του εντερικού μικροβιώματος αποτελεί μια σχετικά προσφάτως και από τις καλύτερα περιγραφείσες ανεπιθύμητες ενέργειες της αντιβιοτικής θεραπείας. Για παράδειγμα, τόσο κατά τη διάρκεια της χορήγησης όσο και πέντε ημέρες μετά από την διακοπή σιπροφλοξασίνης, παρατηρείται μείωση της ποικιλομορφίας του πληθυσμού και της σχετικής ποσότητας συγκεκριμένων στελεχών του εντερικού μικροβιώματος <sup>(25)</sup>. Επίσης, η χορήγηση κλινδαμυκίνης για επτά ημέρες μείωσε την ποικιλότητα του γένους των *Bacteroides* στα κόπρανα και οδήγησε σε αύξηση της αντοχής στο συγκεκριμένο αντιβιοτικό. Η επίδραση μάλιστα αυτή επί του πληθυσμού των *Bacteroides* φαίνεται ότι κατέστη μακροπρόθεσμη, καθώς ο πληθυσμός τους δεν επέστρεψε στην αρχική του σύνθεση ακόμη και ύστερα από δύο χρόνια διακοπής της χορήγησης της κλινδαμυκίνης <sup>(26)</sup>.

Η αλλαγή του εντερικού μικροβιώματος μετά από λήψη αντιβιοτικών, οφείλεται πιθανά σε διαταραχή της ανοσιακής απόκρισης, όπως η διαταραχή της λειτουργίας των μακροφάγων ή σε ελάττωση του πληθυσμού των μη παθογόνων βακτηρίων, τα οποία λειτουργούν σαν φραγμοί εισόδου παθογόνων βακτηρίων. Η αλλαγή του μικροβιώματος μπορεί να παραμείνει υποκλινική ή να εκδηλωθεί κλινικά με μία από τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, την διάρροια εξ αντιβιοτικών.

Μια λιγότερο συχνή, αλλά χαρακτηριστική και σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που προκύπτει από

την διαταραχή του εντερικού μικροβιώματος, κατόπιν της χορήγησης ευρέως φάσματος αντιβιοτικών είναι η λοίμωξη από *C. difficile*. Το *C. difficile* ανευρίσκεται στο 5% του ενήλικου πληθυσμού, αν και δεν θεωρείται στέλεχος του εντερικού μικροβιώματος. Το εντερικό μικροβίωμα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αποτροπή της ανάπτυξης του *C. difficile* και η διαταραχή του από τα αντιβιοτικά, μπορεί να καταστήσει το έντερο περισσότερο ευάλωτο είτε στον αποικισμό από εξωγενούς προέλευσης σπόρους του κλωστριδίου ή από την υπερανάπτυξη του σε άτομα που έχουν αποικιστεί<sup>(27)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί επίσης ότι παρά το γεγονός, ότι η χορήγηση αντιβιοτικών, όπως η βανκομυκίνη ή η μετρονιδαζόλη, είναι συνήθως αποτελεσματική θεραπεία της λοίμωξης από το *C. difficile*, η θεραπευτική μεταμόσχευση μικροχλωρίδας των κοπράνων (ΜΜΚ) φαίνεται ότι είναι πιο αποτελεσματική της αντιβιοτικής θεραπείας, ειδικά επί υποτροπιάζουσας λοίμωξης<sup>(28)</sup>. Η διαδικασία της μεταμόσχευσης περιλαμβάνει την ένθεση μικροοργανισμών από την εντερική μικροχλωρίδα ενός υγιούς δότη στο έντερο ενός ασθενούς, με σκοπό να αποκατασταθεί η φυσιολογική μικροχλωρίδα του εντέρου του. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει τον σημαντικό ρόλο της διαταραχής του εντερικού μικροβιώματος επί της παθοφυσιολογίας της λοίμωξης από *C. difficile*.

### Λοιπά φάρμακα

Τα τελευταία χρόνια μια μεγάλη κατηγορία φαρμάκων όπως οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, τα αντιψυχωσικά, τα χημειοθεραπευτικά, οι αποκλειστές αντλίας ασβεστίου, οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και τα από του στόματος αντιδιαβητικά, έχουν περιγραφεί ότι προκαλούν αλλαγές επί του εντερικού μικροβιώματος<sup>(29)</sup>. Έχει προταθεί μάλιστα, ότι ορισμένες εκ των φαρμακολογικών δράσεων των παραπάνω φαρμάκων επάγονται μέσω των αλλαγών που προκαλούν στο εντερικό μικροβίωμα<sup>(30)</sup>, ενώ σε εξέλιξη βρίσκονται μελέτες για την περιγραφή μηχανισμών που εξηγούν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αυτών μέσω αλλαγών που επάγουν επί του μικροβιώματος.

### 5. Λοιποί παράγοντες

Άλλοι παράγοντες που έχουν περιγραφεί ότι επηρεάζουν την σύσταση του εντερικού μικροβιώματος περιλαμβάνουν το εντερικό pH, την συγκέντρωση του O<sub>2</sub> στον εντερικό βλεννογόνο, την διαδικασία της πέψης (περισταλτικότητα του εντερικού σωλήνα, εκκρίσεις κατά μήκος του γαστρεντερικού αυλού, οξείδωση των άπεπτων υπολειμμάτων), την φυσική κατάσταση του ξενιστή, το στρες, τα υποκείμενα νοσήματα, τις αλληλεπιδράσεις και τον χρόνο παραμονής των βακτηρίων στον εντερικό σωλήνα<sup>(7,11,31,32)</sup>.

Οι παράγοντες που δύνανται να επηρεάσουν την σύσταση και την ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος κατά την διάρκεια της ζωής του ανθρώπου απεικονίζονται συνδυαστικά στην **εικόνα 35.4**.

### Φυσιολογικές λειτουργίες εντερικού μικροβιώματος

Το εντερικό μικροβίωμα διατηρεί μια συμβιωτική σχέση με το έντερο, διαθέτοντας σημαντικές μεταβολικές και ανοσολογικές ιδιότητες, ενώ συγχρόνως αποτελεί έναν τοπικό προστατευτικό μανδύα για το εντερικό τοίχωμα. Ουσιαστικά αποτελεί ένα είδος «εσωτερικού οργάνου» με εκσεσημασμένη μεταβολική και λειτουργική πλαστικότητα, το οποίο επιτελεί συγκεκριμένες βιολογικές λειτουργίες που συμβάλλουν στην ομοιοστασία του οργανισμού<sup>(33)</sup>.

Οι φυσιολογικές λειτουργίες του εντερικού μικροβιώματος μπορεί να διακριθούν σε 4 επιμέρους μεγάλες κατηγορίες:

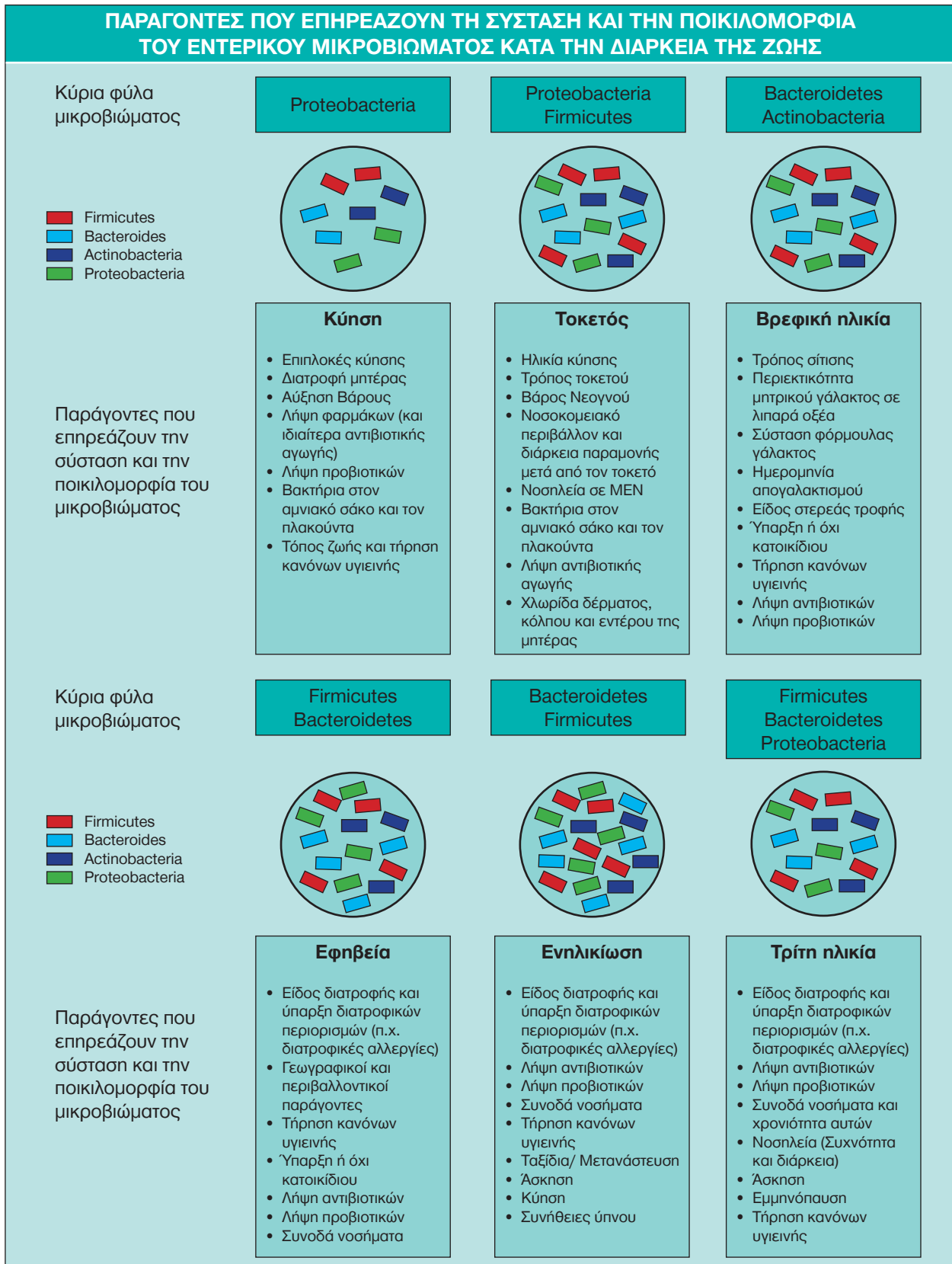
1. Διασφάλιση της δομικής ακεραιότητας του βλεννογόνιου εντερικού φραγμού.
2. Αντιμικροβιακή προστασία.
3. Μεταβολικές λειτουργίες.
4. Ανοσολογικές λειτουργίες.

Την τελευταία δεκαετία, απόρροια της συστηματικής έρευνας γύρω από το μικροβίωμα, περιγράφηκε μία επιπλέον λειτουργία, η συμβολή του μικροβιώματος στην φυσιολογική λειτουργία του άξονα εγκεφάλου-εντέρου (εγκεφαλο-εντερικός άξονας - Gut-Brain Axis).

#### 1. Διασφάλιση της δομικής ακεραιότητας του βλεννογόνιου εντερικού φραγμού

Το εντερικό μικροβίωμα αποτελεί κύριο συστατικό του βλεννογόνιου εντερικού φραγμού. Πιο συγκεκριμένα η επικαλυπτική εντερική βλέννη διαθέτει δύο στιβάδες: μια εσωτερική η οποία έρχεται σε άμεση επαφή με τις εντερικές λάχνες και η οποία στερείται βακτηρίων και μια εξωτερική η οποία είναι πλούσια σε γλυκάνες, οι οποίες δρουν ως θρεπτικό υπόστρωμα των βακτηρίων του εντερικού μικροβιώματος<sup>(34)</sup>.

Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται ένα στρώμα από βακτήρια του μικροβιώματος το οποίο επαλείφει το εσωτερικό του αυλού και προστατεύει μηχανικά τα εντεροκύτταρα από την προσκόλληση και την υπερανάπτυξη των αερόβιων Gram αρνητικών εντεροβακτηριδίων. Επιπροσθέτως το στρώμα αυτό αλληλεπιδρά με το σύνολο των βακτηρίων του εντερικού αυλού συντελώντας στην ανάπτυξη ανοχής του εντερικού βλεννογόνου στο σύνολο των βακτηρίων του εντερικού σωλήνα<sup>(7, 35,36)</sup>.



Εικόνα 34.4: Σχηματική απεικόνιση των παραγόντων που δύνανται να επηρεάσουν τη σύσταση και την ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος κατά την διάρκεια της ζωής του ανθρώπου.

**2. Αντιμικροβιακή προστασία**

Η ύπαρξη του εντερικού μικροβιώματος ως προαπαιτούμενο για την φυσιολογική ομοιοστασία του οργανισμού, θέτει το ανοσοποιητικό σύστημα του εντέρου σε μια δύσκολη θέση καθώς από την μία πρέπει να είναι ανεκτικό απέναντι στα μη παθογόνα που συνθέτουν το εντερικό μικροβίωμα, από την άλλη όμως πρέπει να εμποδίζει την υπερανάπτυξη παθογόνων. Η αντιμικροβιακή αυτή δράση επιτυγχάνεται με πολλαπλούς μηχανισμούς, στους οποίους το εντερικό μικροβίωμα διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο (Εικόνα 35.5).

**Παραγωγή αντιβακτηριδιακών ουσιών**

Το εντερικό μικροβίωμα διαθέτει μια ευρεία ικανότητα σύνθεσης αντιβακτηριδιακών ουσιών. Οι ουσίες αυτές είτε προκύπτουν ως αποτέλεσμα άμεσης επίδρασης των βακτηριδίων του μικροβιώματος επί των μεταβολικών μονοπατιών σύνθεσής τους (βακτηριοσίνες, ντεφενσίνες (α-, β- και θ- τύπου), καλθειδίνες και C-τύπου λεκτίνες), είτε προκύπτουν έμμεσα, ως προϊόντα της διάσπασης θρεπτικών ουσιών (λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFA)) (37-40).

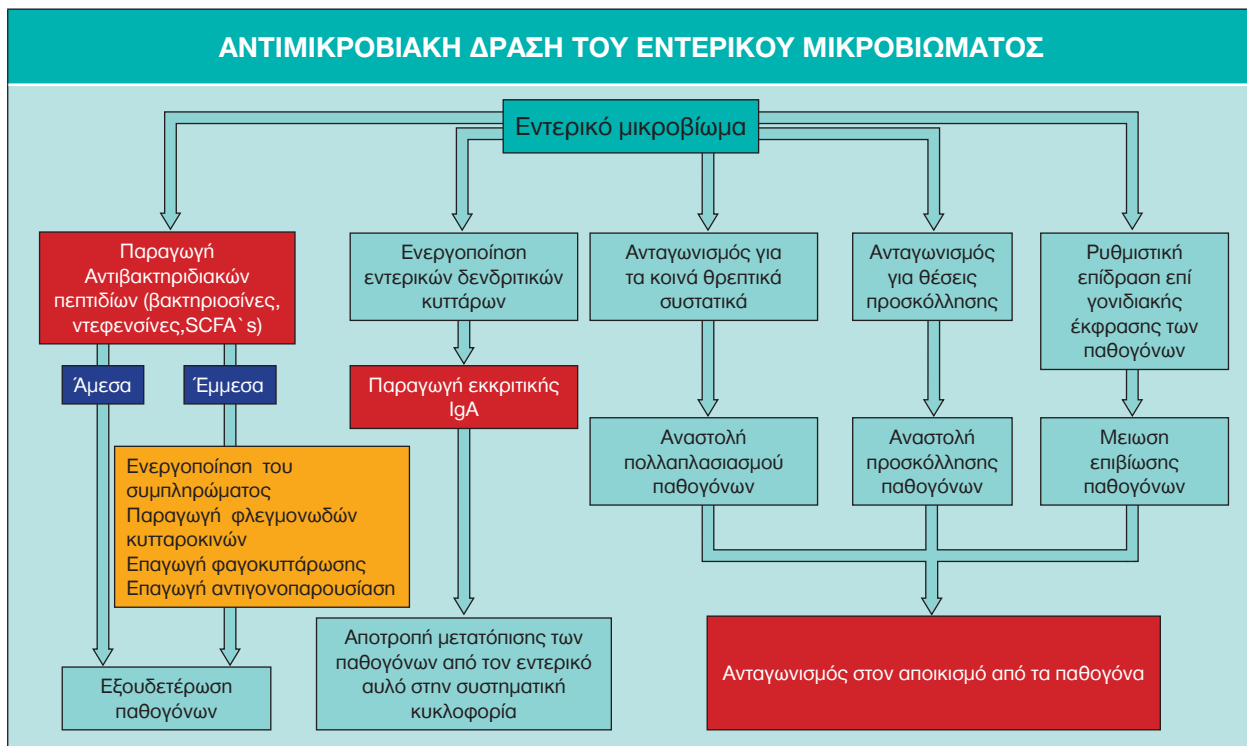
Οι αντιβακτηριδιακές ουσίες αυτές εξουδετερώνουν τα κοινά και τα παθογόνα μικρόβια, με διάσπαση της κυτταρικής τους μεμβράνης. Επι-

προσθέτως ορισμένες εξ αυτών διαθέτουν και άλλες ιδιότητες (π.χ. οι ντεφενσίνες ρυθμίζουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, προάγουν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, επάγουν την φαγοκυττάρωση και αντιγονοπαρουσίαση) (37-38).

Κύρια λειτουργία των αντιβακτηριδιακών ουσιών είναι η ρύθμιση της σύνθεσης και του αριθμού της εντερικής χλωρίδας, με τελικό σκοπό την διατήρηση της σύνθεσης του βακτηριακού πληθυσμού.

**Παραγωγή ανοσοσφαιρινών**

Τα βακτήρια του εντερικού μικροβιώματος και ειδικά οι Gram(-) οργανισμοί όπως τα Bacteroides, ενεργοποιούν τα εντερικά δενδρική κύτταρα (DCs), με αποτέλεσμα την τοπική παραγωγή εκκριτικής IgA (secretory IgA - sIgA) (41). Η εκκριτική IgA υπάγεται στην υποκατηγορία sIgA2, όντας ανθεκτική στην αποδόμηση από βακτηριακές πρωτεάσες. Επιπροσθέτως τα βακτήρια του μικροβιώματος επάγουν την παραγωγή του APRIL (A Proliferation Inducing Ligand-συνδέτης που προκαλεί πολλαπλασιασμό) από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου. Ο APRIL (γνωστός και ως TNSF13A, Tall-2, και TRDL-1), επάγει την ισοτυπική μεταστροφή των ανοσοσφαιρινών προκαλώντας την μετατροπή του sIgA1 φαινοτύπου σε sIgA2. Με



**Εικόνα 35.5: Αντιμικροβιακή δράση του εντερικού μικροβιώματος.** Το εντερικό μικροβίωμα ασκεί άμεση αντιμικροβιακή επίδραση στην ανάπτυξη παθογόνων. Οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την παραγωγή αντιβακτηριδιακών ουσιών, την παραγωγή ανοσοσφαιρινών και τον ανταγωνισμό στον αποικισμό.



τον τρόπο αυτό αποτρέπεται η μετατόπιση των βακτηρίων από τον εντερικό αυλό στην συστηματική κυκλοφορία και η συστηματική ανοσοαπόκριση <sup>(42)</sup>.

### **Ανταγωνισμός στον αποικισμό από τα παθογόνα βακτήρια**

Μια από τις σημαντικότερες λειτουργίες του εντερικού μικροβιώματος είναι ο ανταγωνισμός των βακτηρίων που συνθέτουν το μικροβίωμα με παθογόνα βακτήρια με τελικό αποτέλεσμα την προστασία του οργανισμού από την είσοδο και διείσδυση των παθογόνων βακτηρίων διαμέσου του εντερικού αυλού. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται αντίσταση στον αποικισμό και επιτυγχάνεται με:

- Τον ανταγωνισμό μεταξύ των παθογόνων και μη παθογόνων βακτηρίων για τα κοινά διατροφικά στοιχεία <sup>(43)</sup>. Ο ανταγωνισμός αυτός οδηγεί σε έλλειψη θρεπτικού υποστρώματος, το οποίο είναι απαραίτητο για τον πολλαπλασιασμό των παθογόνων βακτηρίων.
- Τον ανταγωνισμό μεταξύ των παθογόνων και μη παθογόνων βακτηρίων για τις θέσεις προσκόλλησης στον εντερικό βλεννογόνο <sup>(44-46)</sup>. Η προσκόλληση των βακτηρίων σε ειδικούς υποδοχείς του εντερικού βλεννογόνου είναι καθοριστικός παράγοντας για την επιβίωση των μικροοργανισμών, ιδιαίτερα στην περιοχή του παχέος εντέρου. Πολλά βακτήρια του μικροβιώματος ανταγωνίζονται για τις θέσεις πρόσδεσης με τα παθογόνα βακτήρια που προσπαθούν να καταλάβουν την ίδια θέση, να αποικιστούν και να πολλαπλασιαστούν. Παράλληλα, μέσω ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης προκαλούν μείωση των θέσεων προσκόλλησης των παθογόνων βακτηρίων στο εντερικό επιθήλιο.
- Την παραγωγή μοριακών μηνυμάτων από τα βακτήρια του μικροβιώματος, τα οποία ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων τα οποία είναι υπεύθυνα για την επιβίωση των εξωγενών στελεχών <sup>(47)</sup>.

### **3. Μεταβολικές λειτουργίες**

#### ***Πέψη και μεταβολισμός μακροθρεπτικών συστατικών τα οποία παραμένουν άπεπτα κατά την φυσιολογική πέψη.***

Ένα τμήμα των προσλαμβανόμενων από την διατροφή υδατανθράκων διαφεύγει της πέψης στο ανώτερο τμήμα του πεπτικού σωλήνα επειδή οι μονοσακχαρίτες συνδέονται με χημικούς δεσμούς που δεν μπορούν να διασπαστούν από τα ανθρώπινα πεπτικά ένζυμα.

Αυτοί οι ανθεκτικοί υδατάνθρακες, συμπεριλαμβανομένων της κυτταρίνης, της ημικυτταρίνης, της ινουλίνης και των ανθεκτικών αμύλων, φθάνουν στα τμήματα της πεπτικής οδού όπου είναι διαθέσιμες για μικροβιακή μετατροπή. Εκτός από τους διαιτητικούς, διαθέσιμοι για μικροβιακή ζύμωση είναι και υδατάνθρακες που προέρχονται από τις γλυκοπρωτεΐνες της βλέννης του ξενιστή.

Η ζύμωση των υδατανθράκων που διέφυγαν της πέψης, από τα βακτήρια του παχέος εντέρου (Bacteroides, Roseburia, Bifidobacterium, Fecalibacterium, Enterobacteria), οδηγεί στην σύνθεση λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFA) όπως είναι το βουτυρικό, το προπιονικό και το οξικό, τα οποία:

- αποτελούν σημαντικές πηγές ενέργειας για τον ξενιστή (παρέχουν πάνω από το 10% της συνολικής ενέργειας, που απαιτεί ο ανθρώπινος οργανισμός),
- αποτελούν σημαντική πηγή ενέργειας για τα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου,
- μειώνουν το pH του εντερικού αυλού,
- εμποδίζουν την ανάπτυξη των δυνητικά παθογόνων ή παθογόνων βακτηρίων,
- διευκολύνουν τον αποικισμό των μη παθογόνων βακτηρίων,
- ευνοούν την απέκκριση των δυνητικά καρκινογόνων ουσιών ή τοξικών προϊόντων του μεταβολισμού (όπως π.χ. το D-lactate),
- βελτιώνουν την απορρόφηση νερού και ιόντων ασβεστίου, μαγνησίου και σιδήρου στον εντερικό σωλήνα,
- διαθέτουν ανοσορυθμιστικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες,
- ασκούν ρυθμιστική δράση επί των ενδοκρινικών κυττάρων του εντέρου, προάγοντας την έκκριση ορμονικών πεπτιδίων με συστηματική μεταβολική δράση,
- και επηρεάζουν θετικά τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των εντερικών κυττάρων <sup>(6-8,48,49)</sup>.

Αντίστοιχης σημασίας είναι και η ζύμωση πρωτεϊνών όπως αυτές προκύπτουν από τις τροφές (π.χ.

ελαστίνη και κολλαγόνο), τα παγκρεατικά ένζυμα, τα κατεστραμμένα επιθηλιακά κύτταρα και τα νεκρά βακτήρια. Η διάσπαση των πρωτεϊνών αυτών γίνεται με την επίδραση βακτηριακών πρωτεασών και πεπτιδασών και οδηγεί στον σχηματισμό μικρότερων μορίων, που:

- έχουν άμεση τροφική επίδραση στο εντερικό επιθήλιο,
- εισέρχονται στο εσωτερικό των βακτηρίων του μικροβιώματος, όπου χρησιμοποιούνται για την σύνθεση σηματοδοτικών μορίων, αντιβακτηριδιακών πεπτιδίων και νευροδιαβιβαστών (π.χ. σύνθεση ισταμίνης από L-ιστιδίνη<sup>(50)</sup> και γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) από γλουταμινικό<sup>(51)</sup>).

Σε αντίθεση με τις πρωτεΐνες και τους υδατάνθρακες, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι μέρος των λιπιδίων μεταβολίζεται από το εντερικό μικροβίωμα. Ωστόσο, η κατανάλωση λιπών συνδέεται με την έκκριση χολικών οξέων, των οποίων η έκκριση, η επαναρρόφηση και η μετατροπή σε δευτερογενή χολικά οξέα επηρεάζεται από το εντερικό μικροβίωμα (δείτε: Μεταβολισμός ουσιών που διέρχονται δια μέσου της εντεροπατικής κυκλοφορίας).

Πρόσφατες μελέτες, εμπλέκουν το εντερικό μικροβίωμα στην διάσπαση και μεταβολισμό των πολυφαινόλων, οι οποίες παραμένουν άθικτες κατά την διαδικασία της φυσιολογικής πέψης. Πιο συγκεκριμένα οι πολυφαινόλες της διατροφής (φλαβονόλες, φλαβανόνες, φλαβονοτριόλες, ανθοκυανιδίνες, ισοφλαβόνες, φλαβόνες, τανίνες, λιγνάνες και χλωρογενικά οξέα) ανευρίσκονται ως γλυκοζυλιωμένα ανενεργά παράγωγα, δηλαδή συνδεδεμένα με σάκχαρα, όπως είναι η γλυκόζη, η γαλακτόζη, η ραμνόζη, η ριβουλόζη, η αραβινοπυρινόζη και η αραβινοφουρανόζη. Ως γλυκοζυλιωμένες ενώσεις οι πολυφαινόλες παραμένουν βιολογικά ανενεργές και για την ενεργοποίησή τους απαιτείται η απομάκρυνση του τμήματος σακχάρου, μια διαδικασία που επιτελείται από το εντερικό μικροβίωμα. Κατόπιν της απομάκρυνσης του σακχάρου, οι βιολογικά ενεργές πολυφαινόλες απορροφώνται και εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο μεταβολισμός της εκάστοτε υποκατηγορίας πολυφαινόλων, εμπλέκει διαφορετικά είδη βακτηρίων του μικροβιώματος<sup>(52-70)</sup> (**Πίνακας 35.2**).

### **Σύνθεση βιταμινών**

Η σύνθεση ορισμένων βιταμινών αποτελεί μια από τις παλαιότερα γνωστές μεταβολικές λειτουργίες του εντερικού μικροβιώματος. Πιο συγκεκριμένα τα

βακτήρια του εντερικού μικροβιώματος διαθέτουν την ικανότητα βιοσύνθεσης βιταμίνης K (K2-οικογένεια μενακινονών) και αρκετών βιταμινών του συμπλέγματος B (θειαμίνη, ριβοφλαβίνη, νιασίνη, παντοθενικό οξύ, πυριδοξίνη, βιοτίνη και B12). Η συνεισφορά πάντως της βιοσυνθετικής ικανότητας των βιταμινών του εντερικού μικροβιώματος στο status των βιταμινών του οργανισμού παραμένει εν πολλοίς ασαφής.

Ισχυρότερες ενδείξεις υπάρχουν για την K2, καθώς στο παχύ έντερο ανευρίσκονται μεγάλες ποσότητες μενακινόνης, οι οποίες φαίνεται ότι συμβάλλουν σε κάποιο ποσοστό στο status της βιταμίνης K του οργανισμού<sup>(71,72)</sup>. Αρκετοί ερευνητές, ωστόσο, θεωρούν ότι οι μικροβιακά παραγόμενες μενακινόνες δεν συμβάλλουν στο status της βιταμίνης K, καθώς:

1. αυτές παράγονται στο παχύ έντερο ενώ η βιταμίνη K απορροφάται στην νήστιδα,
2. στο παχύ έντερο δεν ανευρίσκονται χολικά άλατα τα οποία είναι απαραίτητα για την απορρόφηση της K.

### **Σύνθεση CLA**

Την τελευταία δεκαετία έχει αποδειχθεί ότι τα μέλη του γένους *Bacteroides* διαθέτουν την ικανότητα σύνθεσης συζευγμένου λινολεϊκού οξέος (CLA - Conjugated Linoleic Acid). Το CLA διαθέτει αντιδιαβητικές, αντιαθηρωματικές, υπολιπιδαιμικές, ανοσορυθμιστικές ιδιότητες<sup>(73-75)</sup>. Ο πιο γνωστός μηχανισμός δράσης του CLA αφορά τον λιπώδη ιστό, όπου προκαλεί:

1. τη μείωση της λιπογένεσης (μέσω μείωσης της διαφοροποίησης των προ-λιποκυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα),
2. και την αύξηση της λιπόλυσης λόγω της αυξημένης οξειδωσης των λιπαρών οξέων στους επίμυες (λόγω αύξησης της ενεργοποίησης της palmitoil-transferase-1).

### **Μεταβολισμός ουσιών που διέρχονται δια μέσου της εντεροπατικής κυκλοφορίας**

Ουσίες που υφίστανται εντεροπατική κυκλοφορία, όπως η χοληστερόλη, τα πρωτογενή χολικά οξέα, η χολερυθρίνη, και φάρμακα που μεταβολίζονται στο ήπαρ (π.χ. μορφίνη, ριφαμπικίνη, χλωραμφενικόλη) μετατρέπονται στο ήπαρ σε συζευγμένες ενώσεις, οι οποίες μεν αυξάνουν την διαλυτότητα του μεταβολίτη στην χολή, αλλά εμποδίζουν την επαναρρόφηση του από τον εντερικό βλεννογόνο<sup>(5,7)</sup>.

ΤΥΠΟΙ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΩΝ ΠΟΛΥΦΑΙΝΟΛΩΝ ΚΑΙ ΒΑΚΤΗΡΙΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΟΥΣ			
Κατηγορία	Πολυφαινόλες	Τροφές	Βακτήρια εντερικού μικροβιώματος
Φλαβονόλες	Καμφερόλη <sup>(52)</sup> Κερσετίνη <sup>(53)</sup> Μυρισετίνη <sup>(54)</sup> Φισετίνη	Κρεμμύδια, λάχανο, μαρούλι, ντομάτες, μήλα, σταφύλια, μούρα, τσάι, κόκκινο κρασί	Bacteroides distasonis, Bacteroides uniformis, Enterococcus casseliflavus, Eubacterium ramulus
Φλαβανόνες	Εσπεριτίνη <sup>(55)</sup> Ναρινγενίνη <sup>(55)</sup> Εριοδικτυόλη	Εσπεριδοειδή και ντομάτες	Clostridium sps, E. ramulus
Φλαβανόλες (ή Φλαβονοτριόλες)	Κατεχίνη <sup>(56)</sup> Επικατεχίνη <sup>(57)</sup> Γαλλοκατεχίνη <sup>(58,59)</sup>	Πράσινο τσάι, κακάο, κόλα, μπανάνα, ρόδι	Bifidobacterium infantis, Clostridium coccides
Ανθοκυανιδίνες	Κυανιδίνη <sup>(60)</sup> Πελαγονιδίνη <sup>(61)</sup> Μαλβιδίνη <sup>(61)</sup>	Όλα τα κόκκινου, μπλε και μωβ χρώματος φρούτα (ειδικά τα μούρα)	Lactobacillus plantarum, L. casei, L. acidophilus Bifidobacterium, Longum
Ισοφλαβόνες	Δαιΰζεινή <sup>(62,63)</sup> Γενιστεΐνη <sup>(64)</sup> Φορμονονεντίνη <sup>(65)</sup> Γλυκιτεΐνη	Σόγια, φασόλια, φακές, ρεβίθια	Lactobacillus και Bifidobacterium
Φλαβόνες	Λουτεολίνη <sup>(66)</sup> Απιγενίνη <sup>(67)</sup> Μπαϊκαλεΐνη Χρυσίνη	Σέλινο, μαϊντανός, κόκκινες πιπεριές, χαμομήλι, μέντα, ginkgo biloba	C. orbiscinden, Enterococcus avium
Τανίνες	Γαλλοτανίνες Ελλαγιτανίνες <sup>(68)</sup>	Σμέουρα, βακκίνια, φράουλες, καρύδια, σταφύλια και ρόδι	Butyrivibrio sps
Λιγνάνες	Secoisolariciresinol, Metaresinol, Pinoresinol, Larciresinol, Isolarciresinol, Syringiresinol <sup>(69)</sup>	Σπόροι λιναριού, δημητριακά, φράουλες και βερίκοκα	Είδη Bacteroides, Clostridium, Peptostreptococcus και Eubacterium
Χλωρογενικά οξέα	Καφεϊκό οξύ, Φερουλικό οξύ <sup>(70)</sup>	Ροδάκινο, δαμάσκηνα και καφές	E. coli, Bifidobacterium sps, L. gasseri

Πίνακας 35.2: Βακτήρια του εντερικού μικροβιώματος που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των πολυφαινολών της διατροφής.

Τα βακτήρια του εντερικού μικροβιώματος συμμετέχουν στην εντεροπατική κυκλοφορία, εκτελώντας την λειτουργία της αποσύνθεσης των συζευγμένων αυτών ενώσεων, με σκοπό την απορρόφησή τους από τον εντερικό βλεννογόνο. Τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για την αποσύνθεση είναι οι γλυκοσιδάσες, η σουλφατάση, οι πρωτεάσες και οι σιαλιδάσες.

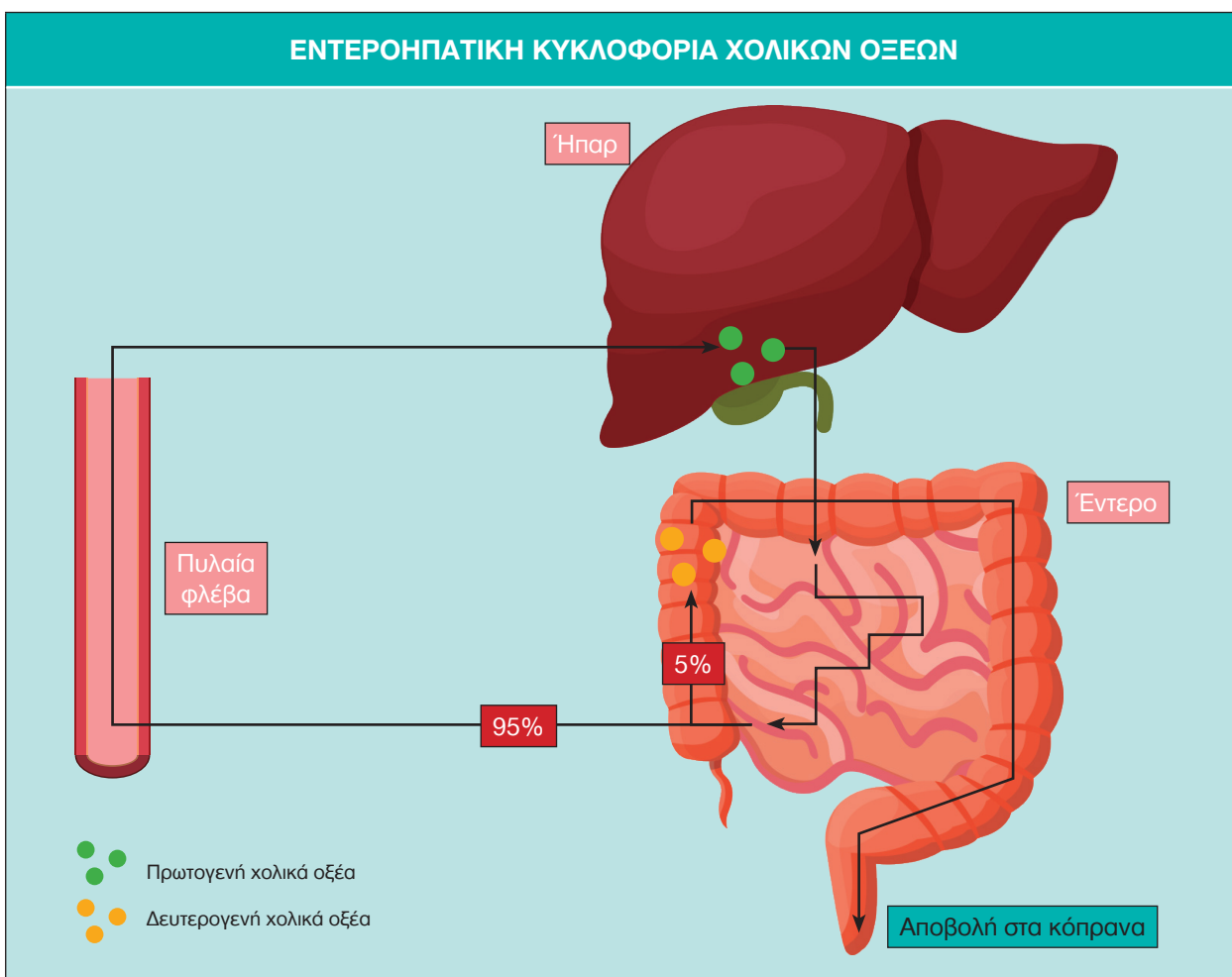
Η πιο γνωστή επίδραση των βακτηρίων του εντερικού μικροβιώματος επί των ουσιών που υφίστανται στην εντεροπατική κυκλοφορία, αφορά στην αφυδροξυλίωση των πρωτογενών χολικών οξέων μέσω της οποίας παράγονται 15 έως 20 διαφορετικά δευτερογενή χολικά οξέα, με κυριότερους εκπρόσωπους το δεοξυχολικό οξύ και λιθοχολικό οξύ. Τα δευτερογενή χολικά οξέα διαδραματίζουν σημαντικό βιολογικό ρόλο, καθώς εμποδίζουν την ανάπτυξη των παθογόνων βακτηρίων <sup>(11,76)</sup> (Εικόνα 35.6).

**Μεταβολισμός Ξενοβιοτικών και φαρμάκων**

Μέλη του εντερικού μικροβιώματος μπορούν να επηρεάσουν τον Ξενοβιοτικό (xenobiotic) μεταβολισμό. Η σπουδαιότερη επίδραση του μικροβιώματος επί του Ξενοβιοτικού μεταβολισμού αφορά στον μεταβολισμό των φαρμάκων. Οι μηχανισμοί με τους οποίους το μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει τον Ξενοβιοτικό μεταβολισμό διακρίνονται σε άμεσους και έμμεσους (Εικόνα 35.7).

Οι άμεσοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν:

- την ενεργοποίηση του φαρμάκου (Activation: μετατροπή προφαρμάκων σε δραστικά φάρμακα),
- την απενεργοποίηση του φαρμάκου (Detoxification: αποτοξίνωση),

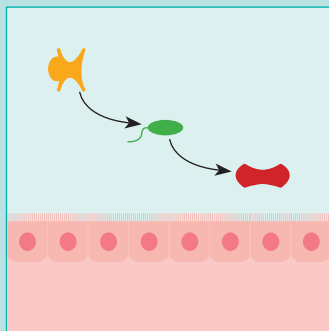


**Εικόνα 35.6: Σχηματική απεικόνιση της εντεροπατικής κυκλοφορίας των χολικών οξέων.** Τα πρωτογενή χολικά οξέα συντίθενται στο ήπαρ και εκκρίνονται στο δωδεκαδάκτυλο με τη χολή. Το 95% των πρωτογενών χολικών οξέων επαναρροφάται στον τελικό ειλεό και μεταφέρεται πίσω στο ήπαρ για ανακύκλωση. Το υπόλοιπο 5% εισέρχεται στο παχύ έντερο, όπου μετατρέπεται σε δευτερογενή χολικά οξέα από το μικροβίωμα του παχέος εντέρου. Τα δευτερογενή χολικά οξέα διαδραματίζουν σημαντικό βιολογικό ρόλο, καθώς εμποδίζουν την ανάπτυξη των παθογόνων βακτηρίων.

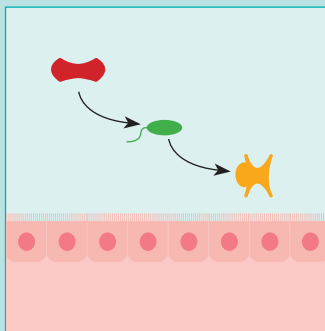
### ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

#### Άμεσοι μηχανισμοί

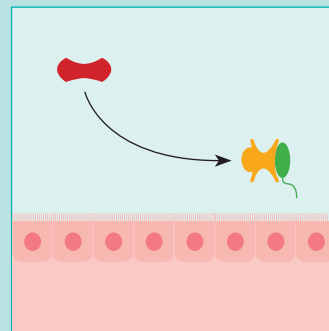
##### Ενεργοποίηση



##### Απενεργοποίηση

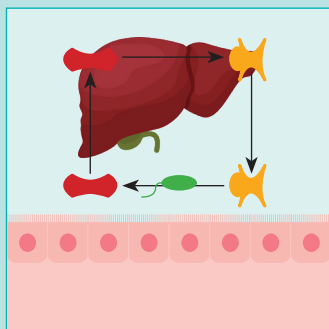


##### Άμεση δέσμευση

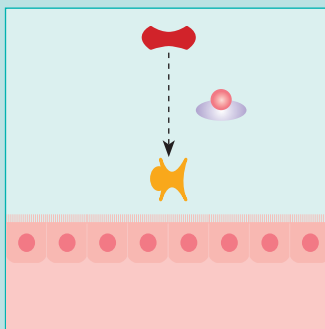


#### Έμμεσοι μηχανισμοί

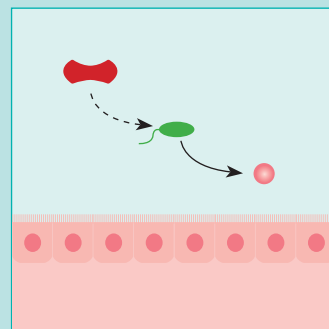
##### Εντεροπατική κυκλοφορία



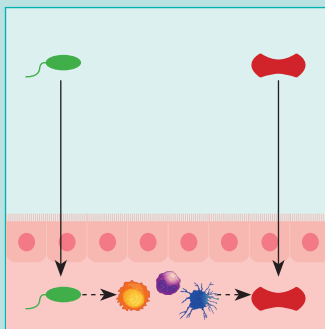
##### Τροποποίηση κινητικής



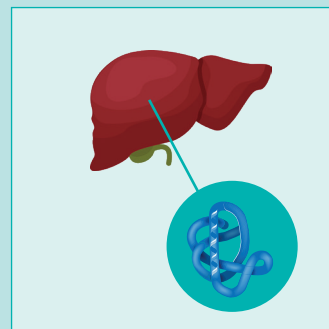
##### Παραγωγή μεταβολίτων



##### Τροποποίηση ανοσιακής απόκρισης



##### Τροποποίηση έκφρασης γονιδίων του CYP



-  Ενεργό ξενοβιοτικό
-  Ανενεργό ξενοβιοτικό
-  Θέση πρόσδεσης
-  Μικροβιακός μεταβολίτης
-  Εντερικό μικροβίωμα

Εικόνα 35.7: Σχηματική απεικόνιση των άμεσων και έμμεσων μηχανισμών με τους οποίους το εντερικό μικροβίωμα εμπλέκεται στον μεταβολισμό των ξενοβιοτικών και φαρμάκων.

- και την άμεση δέσμευση ξενοβιοτικών από τα βακτηριακά κύτταρα (Direct binding).

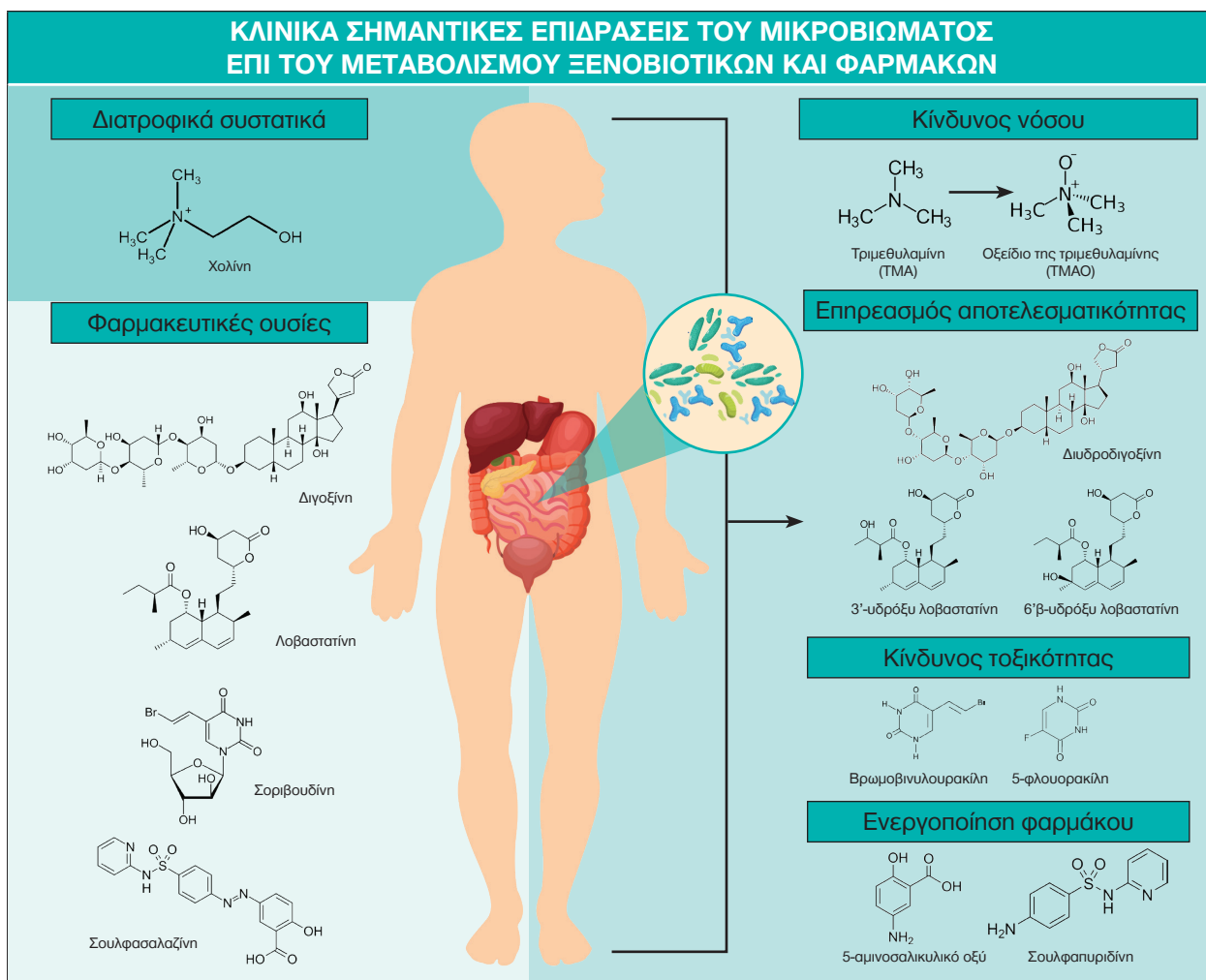
Οι έμμεσοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν:

- την αποσύζευξη των συζευγμένων ενώσεων που συμμετέχουν στην εντεροπατική κυκλοφορία,
- την παραγωγή μικροβιακών μεταβολιτών που τροποποιούν την κινητική του φαρμάκου,
- τη ρυθμιστική επίδραση επί της ανοσιακής απόκρισης και μέσω αυτής τον επηρεασμό της κινητικής του φαρμάκου,
- και τη ρυθμιστική επίδραση επί της έκφρασης

των ηπατικών γονιδίων CYP του ξενιστή που εμπλέκονται στον ξενοβιοτικό μεταβολισμό.

Η έμμεση ή άμεση ικανότητα του μικροβιώματος να μεταβολίζει φαρμακολογικές ουσίες επηρεάζει την φαρμακοκινητική τους και ως εκ τούτου την φαρμακολογική τους δράση και την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (Εικόνα 35.8). Χαρακτηριστικά είναι τα παραδείγματα της σουλφασαλαζίνης και της λεβοντόπα.

Η σουλφασαλαζίνη, υπόκειται σε μεταβολισμό από μικροβιακές άζωτο-αναγωγάσες που διασπούν το φάρμακο σε δύο ουσίες: το 5-αμινοσαλικυλικό οξύ, που είναι δραστικό, και την σουλφοπυριδίνη, η οποία θεωρείται ότι προκαλεί τις ανεπιθύμητες



**Εικόνα 35.8: Παραδείγματα κλινικά σημαντικών επιδράσεων του μικροβιώματος επί του μεταβολισμού ξενοβιοτικών και φαρμάκων.** Το μικροβίωμα διαθέτει την ικανότητα να μεταβολίζει μια σειρά ξενοβιοτικών και φαρμάκων. Το λειτουργικό αποτέλεσμα της επίδρασης του μικροβιώματος στον μεταβολισμό των φαρμάκων μπορεί να περιλαμβάνει ενεργοποίηση του φαρμάκου (π.χ. σουλφασαλαζίνη), ενίσχυση της φαρμακολογικής του δράσης (π.χ. υδροξυλίωση της λοβαστατίνης), αδρανοποίηση της φαρμακευτικής ουσίας (π.χ. διγοξίνη), καθώς και πιθανότητα αύξησης των ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. υδρόλυση του αντιικού φαρμάκου σοριβουδίνη σε βρωμοβινλουρακίλη). Η επίδραση του μικροβιώματος στον μεταβολισμό των ξενοβιοτικών δεν περιορίζεται μόνο στα φάρμακα, αλλά αφορά και άλλες ουσίες, όπως η χολίνη. Επί αυξημένου μεταβολισμού της χολίνης προς μεθυλαμίνες αυξάνεται ο κίνδυνος της ηπατικής στεάτωσης.

ενέργειες που σχετίζονται με το εν λόγω φάρμακο.

Το αντιπαρκινσονικό φάρμακο λεβοντόπα διέρχεται του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και εν συνεχεία, υφίσταται αποκαρβοξυλίωση και τρέπεται σε ντοπαμίνη στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις η αποκαρβοξυλίωση της μπορεί να προκληθεί από στελέχη του εντερικού μικροβιώματος κάτι που εξηγεί την ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση των ασθενών στην θεραπεία <sup>(77,78)</sup>.

Παρόμοιο παράδειγμα επαγόμενου από το μικροβίωμα μεταβολισμού φαρμακευτικής ουσίας είναι η επαγόμενη από την βακτηριακή β-γλυκορονιδάση αποσύνδεση του αντινεοπλασματικού ιρινοτεκάνη (irinotecan), η οποία συμβάλει στην τοξικότητά του, και στην πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως διάρροια και ανορεξία <sup>(79)</sup>.

Η τροποποίηση του μεταβολισμού των φαρμάκων από το εντερικό μικροβίωμα έχει περιγραφεί και σε πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα, όπως η ακεταμινοφαίνη, όπου ένας μεταβολίτης του εντερικού μικροβιώματος η p-κρεσόλη (p-cresol) μειώνει την ικανότητα του ήπατος να την μεταβολίσει, λόγω της ανταγωνιστικής αναστολής των ηπατικών σουλφοτρανσφερασών <sup>(78)</sup>.

Η επίδραση του μικροβιώματος στον μεταβολισμό των ξеноβιοτικών δεν περιορίζεται μόνο στα φάρμακα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι ο μεταβολισμός της διατροφικής χολίνης προς μεθυλαμίνες (DMA/διμεθυλαμίνη και TMA/τριμεθυλαμίνη). Ο αυξημένος μεταβολισμός της διατροφικής χολίνης προς μεθυλαμίνες, όπως εμφανίζεται επί δυσβίωσης, οδηγεί σε μείωση της φωσφατιδυλοχολίνης του πλάσματος και συνεπακόλουθη διαταραχή της σύνθεσης της VLDL λιποπρωτεΐνης και της έκκρισης της από το ήπαρ. Καθώς η VLDL αποτελεί το κύριο όχημα μεταφοράς της τριακυλγλυκερόλης (TAG) εκτός του ήπατος, η διαταραχή στην σύνθεσή της προκαλεί συσσώρευση της TAG στο ήπαρ και στεάτωση <sup>(113)</sup> (**Εικόνα 35.8**).

#### **Επίδραση του μικροβιώματος στον μεταβολισμό του ξενιστή**

Την τελευταία δεκαετία περιγράφηκε ένας φυσιολογικός μηχανισμός συστηματικής ρυθμιστικής επίδρασης του εντερικού μικροβιώματος επί του μεταβολισμού του ξενιστή. Σύμφωνα με αυτό τον μηχανισμό τα βακτήρια του εντερικού μικροβιώματος ασκούν ρυθμιστική δράση επί των ενδοκρινικών κυττάρων του εντέρου, τα οποία με την σειρά τους εκκρίνουν στην συστηματική κυκλοφορία σημαντικά μεταβολικά δραστικά ορμονικά πεπτιδία, όπως είναι:

- το GLP-1 (Γλυκαγονόμορφο πεπτιδίο 1),
- το PYY (Peptide tyrosine-tyrosine/Πεπτιδίο Τυροσίνης-Τυροσίνης),
- το GIP (Glucose- dependent insulinotropic peptide/Γλυκοζοεξαρτώμενο Ινσουλινοτρόπο Πεπτιδίο),
- η 5-HTP (5-υδρόξυτρυπτοφάνη) και
- η CCK (Cholecystokinin/Χολοκυστοκινίνη) <sup>(80)</sup>.

Τα πεπτιδία αυτά επηρεάζουν βασικές μεταβολικές διεργασίες, όπως είναι ο μεταβολισμός της γλυκόζης και των λιπών, καθορίζουν διατροφικές συμπεριφορές (feeding behavior) και εμπλέκονται στην παθογένεση της παχυσαρκίας. Η συμβολή των πεπτιδίων αυτών στον καθορισμό της διατροφικής συμπεριφοράς, οδηγεί στην σίτιση με τροφές που δύναται με την σειρά τους να επηρεάσουν την σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος <sup>(80)</sup> (**Εικόνα 35.9**).

Η σηματοδότηση των βακτηρίων του εντερικού μικροβιώματος στα ενδοκρινικά κύτταρα του εντέρου γίνεται:

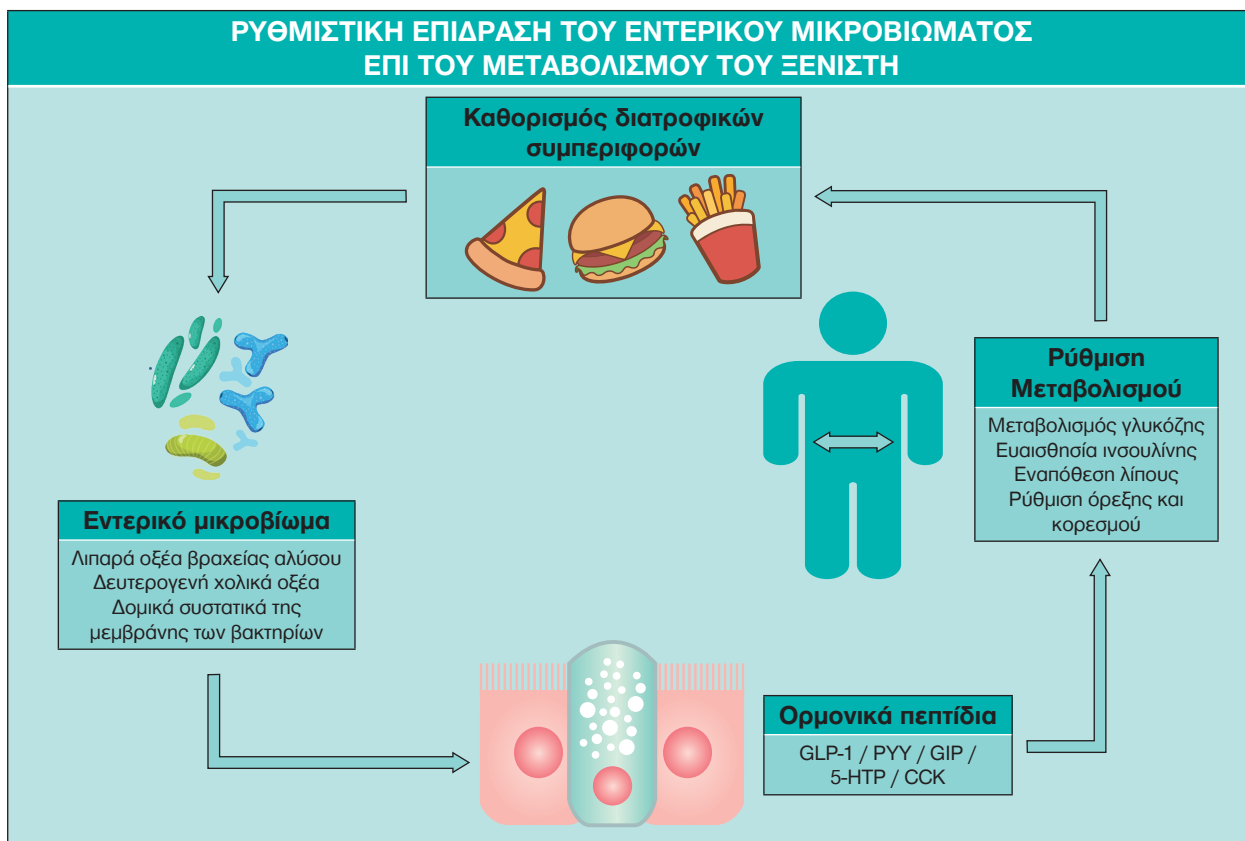
1. είτε έμμεσα, μέσω μεταβολιτών που προκύπτουν από την μεταβολική δραστηριότητα των βακτηρίων του μικροβιώματος, όπως είναι τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) και τα δευτερογενή χολικά οξέα (όπως το δεοξυχολικό)
2. είτε άμεσα, μέσω δομικών συστατικών της εξωτερικής μεμβράνης των βακτηρίων, όπως η φλαγγελίνη και οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS), τα οποία δρουν μέσω συγκεκριμένων πρωτεϊνών αναγνώρισης κυτταρικών προτύπων (cellular pattern recognition proteins) <sup>(80)</sup>.

Οι μηχανισμοί της σηματοδότησης του εντερικού μικροβιώματος επί των ενδοκρινικών κυττάρων του εντέρου, απεικονίζονται σχηματικά στην **εικόνα 35.10**.

#### **4. Ανοσολογικές λειτουργίες**

Η συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος με την άμυνα του ξενιστή είναι διπλή (**Εικόνα 35.11**):

- αφενός μεν το εντερικό μικροβίωμα προστατεύει τον ξενιστή από τα παθογόνα βακτήρια μέσω της μηχανικής προστασίας του εντερικού φραγμού, της παραγωγής αντιμικροβιακών πεπτιδίων, της παραγωγής εκκριτικής IgA και της αντίστασης στον αποικισμό,



**Εικόνα 35.9: Προτεινόμενος μηχανισμός της ρυθμιστικής επίδρασης του εντερικού μικροβιώματος επί του μεταβολισμού του Ξενιστή.** Τα βακτήρια του εντερικού μικροβιώματος ασκούν ρυθμιστική δράση επί των ενδοκρινικών κυττάρων του εντέρου, τα οποία με την σειρά τους εκκρίνουν στην συστηματική κυκλοφορία σημαντικά μεταβολικά δραστηρικά ορμονικά πεπτιδία, όπως το GLP-1, το PYY, το GIP, η 5-HTP και η CCK. Τα πεπτιδία αυτά επηρεάζουν βασικές μεταβολικές διεργασίες, όπως ο μεταβολισμός της γλυκόζης και των λιπών, καθορίζουν διατροφικές συμπεριφορές και εμπλέκονται στην παθογένεση της παχυσαρκίας.

- αφετέρου ασκεί σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη τόσο της έμφυτης (λεμφικός ιστός σχετιζόμενος με το έντερο [gut-associated lymphoid tissue, GALT]) όσο και της επίκτητης ανοσίας.

Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος επί της έμφυτης και της επίκτητης ανοσίας του Ξενιστή, έχει καταδειχθεί σε πληθώρα μελετών, που συνέκριναν επίμυες με φυσιολογική κλωρίδα στο έντερό τους σε σχέση με επίμυες που είχαν στείρο μικροβίων (ΣΜ / germ-free) εντερικό περιεχόμενο.

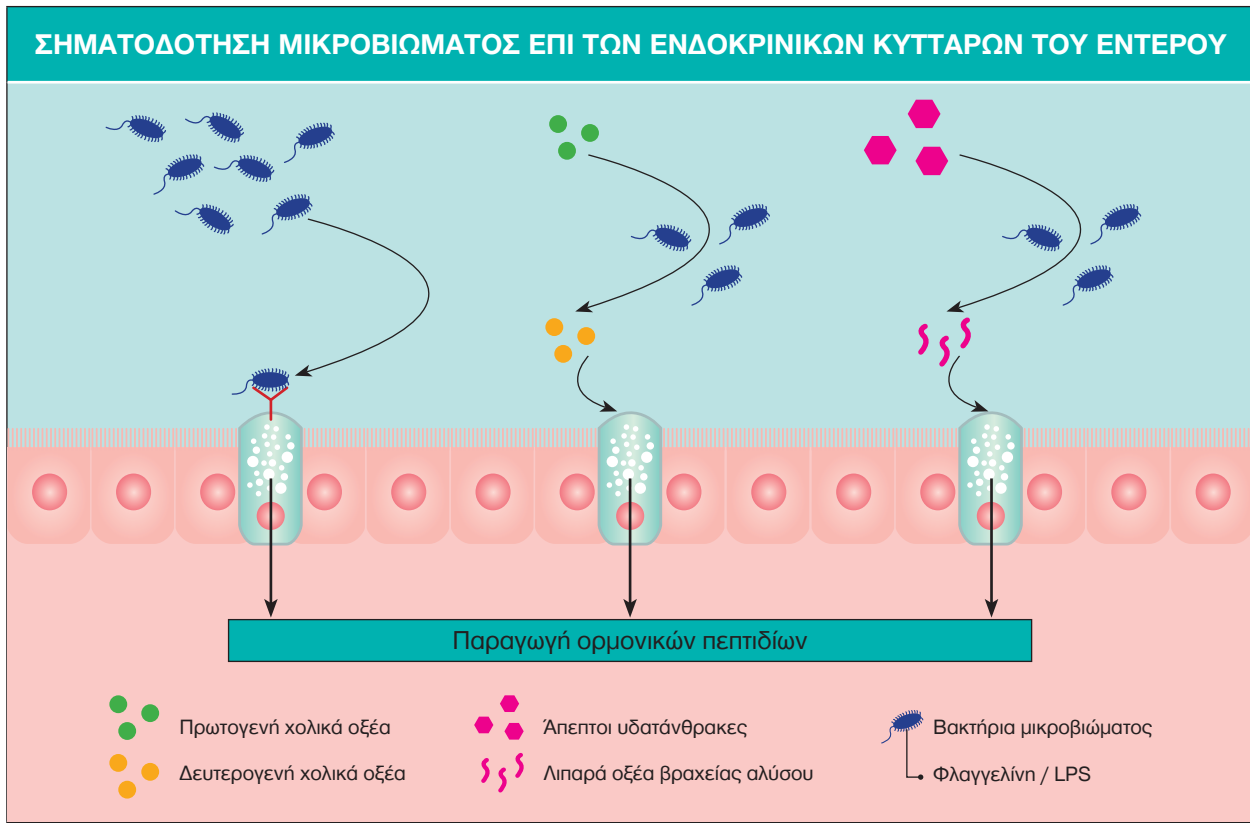
Ήδη από το 1991, οι Weinstein και Cebra <sup>(81)</sup> απέδειξαν ότι κοινά βακτήρια επηρεάζουν την ανάπτυξη των συστατικών του εντερικού βλεννογόνιου ανοσολογικού συστήματος. Οι Shanahan και συν <sup>(9)</sup> έδειξαν ότι επίμυες χωρίς εντερική κλωρίδα, είναι περισσότερο επιρρεπείς σε λοιμώξεις, έχουν μειωμένη αγγειογένεση, μειωμένο πάχος τοιχώματος του εντέρου, περιορισμένη δραστηριότητα παγκρεατικών ενζύμων, διαταραγμένη παραγωγή κυτταροκινών (με επικράτηση της Th2 απόκρισης), μειωμένη παραγωγή ανοσοσφαιρινών, μειωμένη παραγωγή

αντιμικροβιακών πεπτιδίων, μικρότερες πλάκες Payer, μειωμένα επιθηλιακά CD4+ λεμφοκύτταρα και αυξημένα ECL κύτταρα (Enterochromaffin-like cells). Επιπροσθέτως, οι λεμφαδένες των μικροβιακά στείρων επίμυων περιέχουν λιγότερα και μικρότερα βλαστικά κέντρα.

Ο επαναποικισμός των επίμυων αυτών με βακτήρια μπορεί να αντιστρέψει ορισμένες από τις εν λόγω διαταραχές. Επί παραδείγματι ο αποικισμός του εντέρου των επίμυων με το βακτήριο *Bacteroides fragilis* αποκαθιστά την συστηματική ανεπάρκεια των T κυττάρων, καθώς και την ανισορροπία του λόγου Th1/Th2 <sup>(82)</sup>.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το εντερικό μικροβίωμα επιδρά στο περιφερικό ανοσοποιητικό σύστημα δεν είναι πλήρως κατανοητοί και αποτελούν αντικείμενο εντατικής έρευνας. Πρόσφατα, διαπιστώθηκε ότι διαλυτοί παράγοντες που εκκρίνονται από τα βακτήρια του μικροβιώματος, εισέρχονται στην συστηματική κυκλοφορία και δρώντας ως σηματοδοτικά μόρια ενεργοποιούν τα πρωτογενή ανοσολογικά κύτταρα <sup>(83)</sup>.





**Εικόνα 35.10: Μηχανισμοί της σηματοδότησης μικροβιώματος επί των ενδοκρινικών κυττάρων του εντέρου.** Η σηματοδότηση των βακτηρίων του εντερικού μικροβιώματος στα ενδοκρινικά κύτταρα του εντέρου γίνεται είτε έμμεσα, μέσω μεταβολιτών που προκύπτουν από την μεταβολική δραστηριότητα των βακτηρίων του μικροβιώματος, όπως είναι τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού (SCFA) και τα δευτερογενή χολικά οξέα (όπως το δεοξυχολικό), είτε άμεσα, μέσω δομικών συστατικών της εξωτερικής μεμβράνης των βακτηρίων, τα οποία δρουν μέσω συγκεκριμένων πρωτεϊνών αναγνώρισης κυτταρικών προτύπων (Cellular Pattern Recognition Proteins).

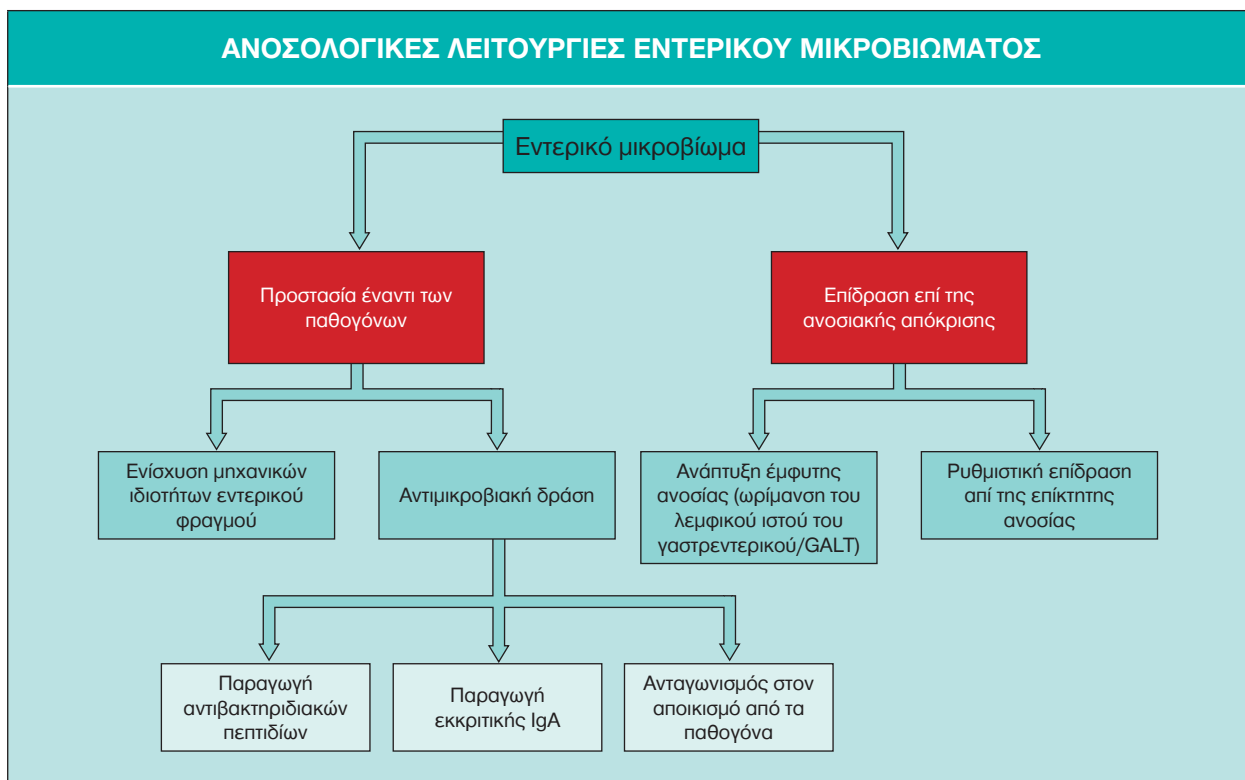
##### 5. Λειτουργία του άξονα εγκεφάλου-εντέρου (εγκεφαλοεντερικός άξονας/Gut-Brain Axis)

Ο άξονας εγκεφάλου-εντέρου (ή εγκεφαλοεντερικός άξονας / BGA, Brain-Gut Axis) αποτελεί μια θεωρία που διατυπώθηκε την τελευταία δεκαετία για να εξηγήσει την λειτουργική σύνδεση του εγκεφάλου με το γαστρεντερικό σωλήνα, τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις. Ουσιαστικά πρόκειται για ένα σύστημα αμφίδρομης επικοινωνίας που συνδέει το γαστρεντερικό με το ΚΝΣ μέσω οδών που συμμετέχουν νευρικά, ενδοκρινικά και ανοσολογικά κύτταρα. Η κυριότερη πάθηση που αποδόθηκε παθοφυσιολογικά στον BGA ήταν το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (IBS, Irritable Bowel Syndrome). Σήμερα, γίνεται έρευνα και σε άλλες παθήσεις οι οποίες με βάση το ιστορικό, την κλινική εικόνα και πειραματικά δεδομένα έχει βρεθεί ότι σχετίζονται άμεσα με καταστάσεις που επηρεάζουν τον εγκέφαλο όπως στρεσογόνες καταστάσεις, παθήσεις του εγκεφάλου και ψυχιατρικές παθήσεις.

Ο εγκεφαλοεντερικός άξονας επηρεάζει τόσο την

εγκεφαλική όσο και την εντερική λειτουργία, ενώ διατηρεί και την ομοιόσταση, ειδικά σε συνθήκες stress<sup>(84)</sup>. Η λειτουργική διασύνδεση του εγκεφάλου με το έντερο πραγματοποιείται με τρεις οδούς ή συνιστώσες<sup>(85)</sup> (Εικόνα 35.12):

- 1. Μέσω άμεσης νευρικής διασύνδεσης εντέρου-ΚΝΣ (Νευροανατομική συνιστώσα):** Τα σπλαχνικά νεύρα του άξονα διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: τις παρασυμπαθητικές οδούς που εκπροσωπούνται από το πνευμονογαστρικό νεύρο με διανομή στο άνω μέρος του γαστρεντερικού σωλήνα (ΓΕΣ) και τα πυελικά και αιδοϊκά νεύρα που διανέμονται στο κατώτερο τμήμα του ΓΕΣ και τις συμπαθητικές οδούς που ξεκινούν από το νωτιαίο μυελό και διανέμονται στο έντερο μέσω των παρασπονδυλικών γαγγλίων.
- 2. Μέσω έκκρισης ορμονικών πεπτιδίων και πεπτιδίων με δράση νευροδιαβιβαστή από τα νευροενδοκρινικά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα (Νευροενδοκρινική συνιστώσα):** Η πολλαπλότητα των νευροενδοκρι-



Εικόνα 35.11: Ανοσολογικές λειτουργίες εντερικού μικροβιώματος.

νικών κυττάρων στον γαστρεντερικό σωλήνα τον καθιστά ως το μεγαλύτερο ενιαίο ενδοκρινές όργανο. Τα πεπτίδια με ορμονική δράση ή δράση νευροδιαβιβαστή ονομάζονται brain-gut peptides.

**3. Μέσω της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος (Νευροανοσολογική συνιστώσα).** Οι ανοσορυθμιστικές και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες του μικροβιώματος εμπλέκονται στην εμφάνιση και την τροποποίηση της νευροφλεγμονής.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο εγκεφαλοεντερικός άξονας βρίσκεται σε άμεση συσχέτιση με τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, ο οποίος αποτελεί τον κύριο άξονα αντίδρασης του οργανισμού στο στρες.

Πιο συγκεκριμένα η οικογένεια των νευροπεπτιδίων του CRF (Corticotropin releasing factor) που αποτελούν τους μεσολαβητές της κεντρικής αντίδρασης στο στρες εμπλέκονται στην λειτουργία του BGA, καθώς ανευρίσκονται τόσο στον εγκέφαλο όσο και στο γαστρεντερικό σωλήνα και επηρεάζουν λειτουργίες όπως η γαστρική κένωση και η κινητικότητα του εντέρου <sup>(89-91)</sup>.

Το εντερικό μικροβίωμα φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην λειτουργία του εγκεφαλο-

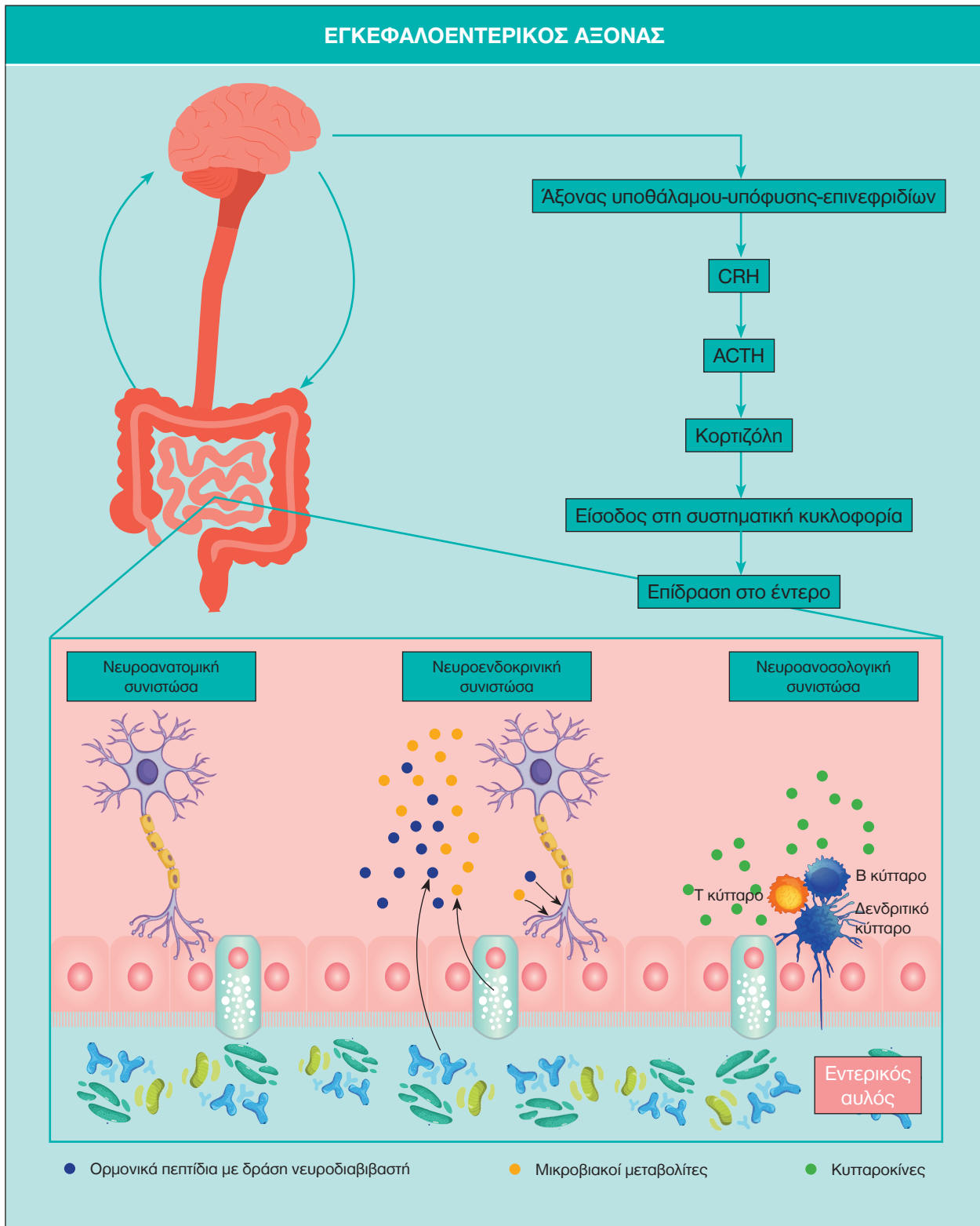
εντερικού άξονα επηρεάζοντας και τις τρεις οδούς της λειτουργικής διασύνδεσης του εγκεφάλου με το έντερο. Το γεγονός αυτό καθιστά αμφίδρομη την σχέση μικροβιώματος-ΚΝΣ.

Πιο συγκεκριμένα, το εντερικό μικροβίωμα επιδρά άμεσα στην διαδικασία της συναπτογένεσης, στην ανάπτυξη του ντοπαμινεργικού συστήματος, στην παραγωγή νευροδιαβιβαστών (π.χ. σεροτονίνη) και ενίοτε τροποποιεί την διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

Συγχρόνως, προϊόντα της μεταβολικής δραστηριότητας των βακτηρίων του εντέρου (π.χ. λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου) μπορεί να υπεισέλθουν στην λειτουργία συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου.

Από την άλλη, το ΚΝΣ μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων αλλά και μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος προκαλεί μεταβολές σε μια σειρά από παραμέτρους του γαστρεντερικού συστήματος, όπως η διαπερατότητα του εντέρου, η κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και η εκκριτική δραστηριότητα. Οι μεταβολές αυτές, τροποποιούν με την σειρά τους την σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου <sup>(86-88)</sup>.

Με τον τρόπο αυτό η λειτουργική διασύνδεση εγκεφάλου-εντέρου καθίσταται ως αμφίδρομη.



**Εικόνα 35.12: Λειτουργική διασύνδεση του εγκεφάλου με το έντερο (Εγκεφαλοεντερικός άξονας).** Η λειτουργική διασύνδεση του εγκεφάλου με το έντερο περιλαμβάνει την άμεση επίδραση επί των ινών του πνευμονογαστρικού νεύρου, την παραγωγή ορμονικών πεπτιδίων και πεπτιδίων με δράση νευροδιαβιβαστή από τα νευροενδοκρινικά κύτταρα και την ρυθμιστική επίδραση επί της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Ο εγκεφαλοεντερικός άξονας βρίσκεται σε άμεση συσχέτιση με τον άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, καθώς η οικογένεια των νευροπεπτιδίων του CRF που αποτελούν τους μεσολαβητές της κεντρικής αντίδρασης στο στρες ανευρίσκονται τόσο στον εγκέφαλο όσο και στον γαστρεντερικό σωλήνα. Με τον τρόπο αυτό η λειτουργική διασύνδεση εγκεφάλου-έντερου καθίσταται ως αμφίδρομη.

## Διαταραχή εντερικού μικροβιώματος (δυσβίωση) και νόσος

Ο σημαντικός ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στην ομοιοστασία του οργανισμού, οδήγησε στην διεξαγωγή πολυάριθμων μελετών για τον καθορισμό του πιθανού ρόλου που διαδραματίζει η διαταραχή του, στην παθοφυσιολογία ενός μεγάλου αριθμού νοσημάτων. Για τον λόγο αυτό εισήχθη στην διεθνή βιβλιογραφία ο όρος «Δυσβίωση». Ως Δυσβίωση ή Δυσβακτηρίωση ορίζεται η ποιοτική και ποσοτική αλλαγή στο εντερικό μικρόβιομα, στις μεταβολικές του δραστηριότητες και στην τοπική του κατανομή.

Διακρίνουμε τρεις επιμέρους υποκατηγορίες δυσβίωσης (Εικόνα 35.13):

1. Δυσβίωση που χαρακτηρίζεται από απώλεια ωφέλιμων βακτηρίων.
2. Δυσβίωση που χαρακτηρίζεται από υπερβολική ανάπτυξη δυνητικά παθογόνων βακτηρίων.
3. Δυσβίωση που χαρακτηρίζεται από απώλεια συνολικής βακτηριακής ποικιλότητας.

Με βάση τις λειτουργίες του εντερικού μικροβιώματος τα νοσήματα που σχετίζονται με τις διαταραχές του, κα-

τάσσονται σε τέσσερις μεγάλες κατηγορίες:

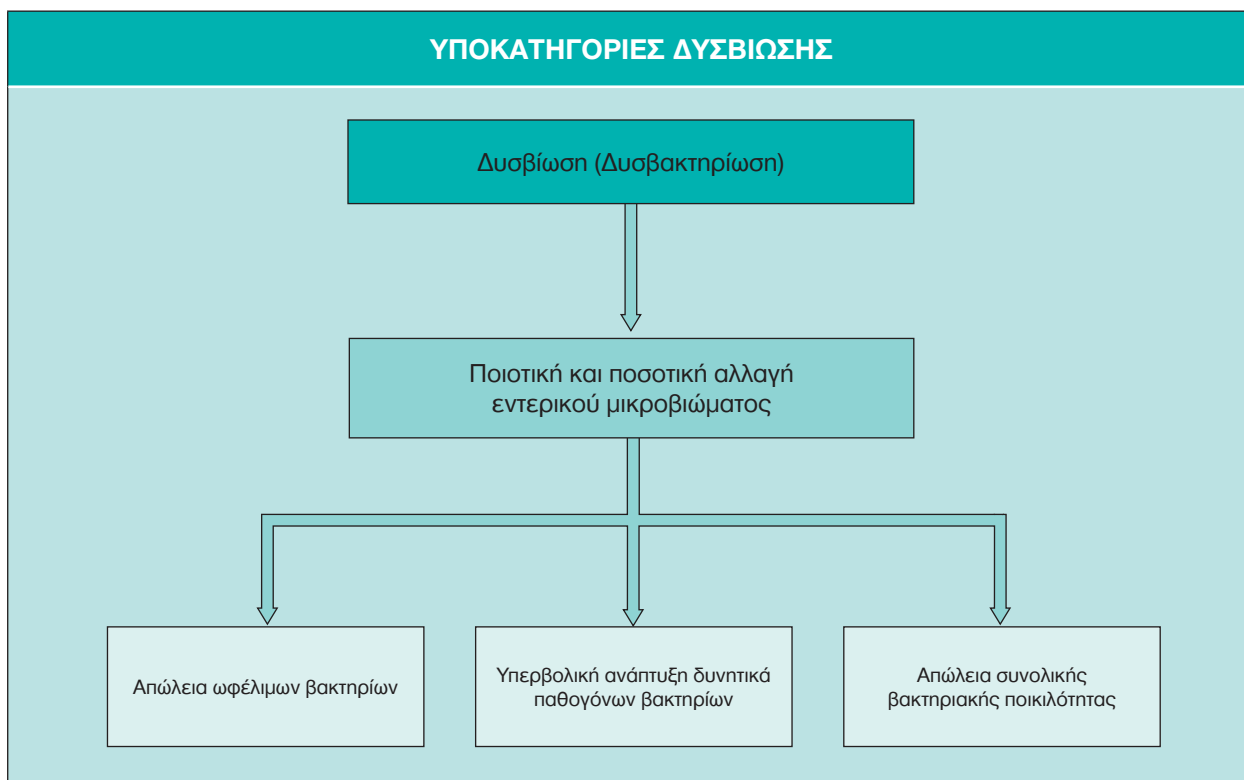
1. Νοσήματα του γαστρεντερικού.
2. Νοσήματα του μεταβολισμού.
3. Νοσήματα που οφείλονται σε διαταραχή της ανοσιακής απόκρισης.
4. Νεύρο-ψυχιατρικά νοσήματα.

Η παραπάνω ταξινόμηση των νοσημάτων που σχετίζονται με δυσβίωση δεν είναι παθοφυσιολογική, καθόσον νοσήματα που υπάγονται σε διαφορετικές κατηγορίες μπορεί να προκαλούνται από κοινούς μηχανισμούς που αφορούν σε περισσότερες της μίας λειτουργίας του μικροβιώματος (π.χ. διαταραχή της ανοσιακής απόκρισης, διαταραχή του λειτουργικού φραγμού και διαταραχή της παραγωγής των ορμονικών πεπτιδίων στον ΣΔ Ι)

### Δυσβίωση και νοσήματα του γαστρεντερικού

#### Φλεγμονώδης νόσος εντέρου

Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει αλλαγή στην σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος τόσο στην ελκώδη κολίτιδα όσο και στην νόσο Crohn, χωρίς πάντως να έχει αποσαφηνιστεί εάν οι, σχετιζόμενες με την φλεγμονώ-



Εικόνα 35.13: Υποκατηγορίες δυσβίωσης.

δη νόσο του εντέρου, αλλαγές στην εντερική μικροχλωρίδα, αποτελούν την αιτία ή την συνέπεια της νόσου.

Πιο συγκεκριμένα έχει περιγραφεί τόσο μειωμένη ποικιλομορφία στην μικροχλωρίδα του εντερικού αυλού με μείωση στελεχών του φύλου Firmicutes, όπως τα bifidobacteria, οι γαλακτοβάκλιοι και το *Faecalibacterium prausnitzii*, όσο και αύξηση των βακτηρίων που είναι προσκολλημένα στην βλέννη.

Τα στελέχη Firmicutes είναι οι κύριοι παραγωγοί λιπαρών οξέων βραχείας αλυσού, όπως το βουτυρικό οξύ, με ανοσορυθμιστικές ιδιότητες, καταδεικνύοντάς τα ως πιθανό παθοφυσιολογικό μονοπάτι στην εκδήλωση της νόσου, την διαταραχή της ανοσιακής απόκρισης σε άτομα με συγκεκριμένη γενετική προδιάθεση<sup>(92)</sup>, η οποία συνοδεύεται από ανεπαρκή ρύθμιση των μικροβιακών κοινοτήτων του εντέρου και μια «υπέρ το δέον» φλεγμονώδη απόκριση στα μικρόβια που αποικίζουν το βλεννογόνο<sup>(93)</sup>.

Η υπόθεση ενισχύεται από μελέτες, στις οποίες έχει περιγραφεί όφελος από υποκλυσμούς βουτυρικού, όταν χρησιμοποιείται ως συμπλήρωμα στις κλασικές θεραπείες, ιδιαίτερα στην επιμένουσα ελκώδη κολίτιδα<sup>(27)</sup> και μελέτες στις οποίες η μεταμόσχευση μικροχλωρίδας των κοπράνων (MMK) σε άτομα με φλεγμονώδη νόσο εντέρου συνοδεύτηκε από μείωση ή πλήρη εξάλειψη των συμπτωμάτων στο 76% των ασθενών, σε διακοπή όλων των φαρμάκων έναντι της νόσου στο 76%, καθώς και σε παρατεταμένη ύφεση της ενεργού νόσου στο 63% των ασθενών<sup>(93)</sup>.

### Καρκίνος παχέος εντέρου

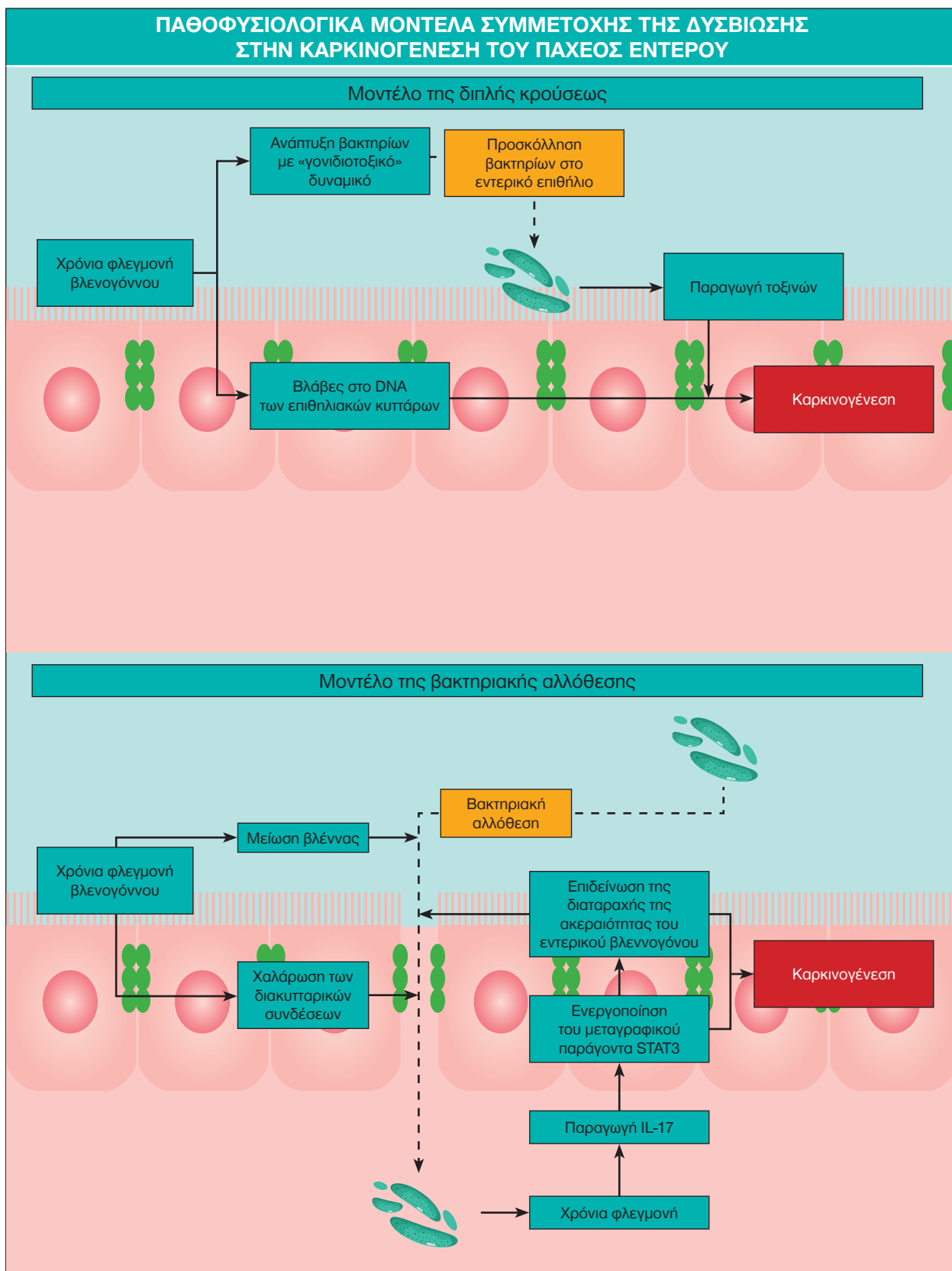
Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι πάσχοντες από καρκίνο του παχέος εντέρου παρουσιάζουν διαταραχές στην σύσταση του εντερικού μικροβιώματος. Ήδη από το 1995 οι Moore et al.<sup>(94)</sup> έδειξαν ότι το εντερικό μικροβίωμα σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου χαρακτηρίζεται από αύξηση της ποικιλίας των *Clostridium* spp, καθώς και από εμπλουτισμό του εντέρου με *Bacteroides* και *Bifidobacterium* spp. Αντιστρόφως το εντερικό μικροβίωμα ασθενών με χαμηλό κίνδυνο για ανάπτυξη καρκινώματος είναι πλούσιο σε βακτήρια που παράγουν γαλακτικό οξύ, όπως *Lactobacillus* spp και *Eubacterium aerofaciens*. Ενδιαφέρον είναι επίσης το γεγονός, ότι η σύσταση του μικροβιώματος των ασθενών με πολυποδίαση είναι διαφορετική από αυτή των μαρτύρων, προσομοιάζοντας της σύστασης ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου. Οι μεταβολές, επομένως, του εντερικού μικροβιώματος φαίνεται ότι προηγούνται της έναρξης της καρκινογένεσης, χωρίς ωστόσο να έχει καθοριστεί εάν οι μεταβολές του μικροβιώματος ενέχονται παθοφυσιολογικά στην καρκινογένεση άμεσα ή εάν αποτελούν απλά το αποτέλεσμα της δίαιτας ή των προκαρκινωματωδών αλλοιώσεων του ξενιστή<sup>(94,95)</sup>.

Τα προτεινόμενα παθοφυσιολογικά μοντέλα σύμφωνα με τα οποία η δυσβίωση συμβάλλει στην καρκινογένεση στο παχύ έντερο περιλαμβάνουν:

- Το μοντέλο της διπλής κρούσεως των Arthur και συν.<sup>(96)</sup> (**Εικόνα 35.14**). Σε αυτό το μοντέλο, μια χρόνια φλεγμονή του εντερικού βλεννογόνου προκαλεί βλάβες τόσο στο DNA των επιθηλιακών κυττάρων, όσο και αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα ευνοώντας την ανάπτυξη βακτηρίων με «γονιδιοτοξικό» δυναμικό, όπως τα βακτήρια που φέρουν rks γονίδια (rks(+)), και την προσκόλληση των βακτηρίων αυτών στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου μέσω της μείωσης της προστατευτικής βλέννης και της παραγωγής αντιμικροβιακών πεπτιδίων. Με τον τρόπο αυτό, τα rks(+) βακτήρια έχουν άμεση πρόσβαση στο επιθήλιο, προάγοντας την καρκινογένεση, μέσω παραγωγής τοξινών όπως είναι η κολιβακτίνη<sup>(96)</sup>.
- Το μοντέλο της βακτηριακής αλλόθεσης των Grivennikov και συν (**Εικόνα 35.14**). Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, μεταλλάξεις στα επιθηλιακά κύτταρα οδηγούν σε χαλάρωση των διακυτταρικών συνδέσεων και μείωση στην παραγωγή βλέννης με συνέπεια την μειωμένη ακεραιότητα του βλεννογόνου και την αλλόθεση βακτηρίων από τον εντερικό αυλό στο χόριο του εντερικού βλεννογόνου. Εκεί τα μικροβιακά προϊόντα συνδέονται με υποδοχείς Toll-like-receptor σε κύτταρα της μυελοειδούς σειράς, επάγοντας μια χρόνια φλεγμονώδη απόκριση, τελικό αποτέλεσμα της οποίας είναι η παραγωγή IL-17 από τα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα και η ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα STAT3 στα επιθηλιακά κύτταρα. Ο STAT3 αυξάνει και τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των επιθηλιακών κυττάρων με συνέπεια την προσθήκη επιπλέον μεταλλάξεων. Οι αλλαγές αυτές επιβαρύνουν την ήδη διαταραγμένη ακεραιότητα του επιθηλίου, επιδεινώνοντας την αλλόθεση βακτηρίων και την χρόνια φλεγμονή. Τελικό αποτέλεσμα του φαύλου κύκλου βακτηριακή αλλόθεση – φλεγμονή, είναι η δυσπλασία του επιθηλίου και η πιθανότητα καρκινογένεσης.

### Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ)

Το ΣΕΕ αποτελεί την συχνότερη γαστρεντερική νόσο με την συχνότητα του να υπολογίζεται ότι αφορά στο 10%-15% του γενικού πληθυσμού. Χαρακτηρίζεται από χρόνια κοιλιακό πόνο (σπλαχνική υπεραλγησία) με μεταβολή των συνθηκών του εντέρου, χωρίς την ανεύρεση υποκειμένου νοσήματος. Στα πλαίσια του συνδρόμου περιγράφεται ανώμαλη κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, μεταβολές της βλεννογονικής λειτουργίας και ανάπτυξη υπερευαισθησίας σε αντιγονικά ερεθίσματα, με περιόδους εξάρσεων που εξαρτώνται από



Εικόνα 35.14: Παθοφυσιολογικά μοντέλα συμμετοχής της δυσβίωσης στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου. Α) Μοντέλο της διπλής κρούσεως των Arthur και συν. Β) Μοντέλο της βακτηριακής αλλόθεσης των Grivnenikov και συν.

ψυχοκοινωνικά αίτια. Συχνός επίσης είναι ο μετεωρισμός με παθολογικές ερυγές.

Παρά τον υψηλό επιπολασμό του, η παθοφυσιολογία του συνδρόμου δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Θεωρείται πάντως ότι περιλαμβάνει πολλούς αλληλεπικαλυπτόμενους παράγοντες όπως είναι η γενετική προδιάθεση, η διαταραχή της λειτουργίας του εντερικού άξονα και η χρόνια φλεγμονή<sup>(98,99)</sup>.

Σε πάσχοντες από ΣΕΕ έχει περιγραφεί ποιοτική και ποσοτική μεταβολή στην σύσταση του μικροβιώματος τόσο στο ανώτερο, όσο και στο κατώτερο τμήμα του γαστρεντερικού αυλού. Πιο συγκεκριμένα στο δωδεκαδάκτυλο έχει περιγραφεί μειωμένη βακτηριακή ποικιλομορφία, αύξηση των ειδών *Escherichia*, *Shigella* και *Aeromonas* και μείωση των *Acinetobacter*, *Citrobacter* και *Micronirgula*<sup>(101)</sup>, ενώ στα περιφερικά τμήματα του γαστρεντερικού αυλού έχει περιγραφεί μειωμένος αριθμός *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroidetes* και *Actinobacteria* και αυξημένος αριθμός *Firmicutes* and *Proteobacteria*<sup>(102)</sup>.

Ο πιθανός ρόλος της διαταραχής του μικροβιώματος στην παθοφυσιολογία της νόσου αφορά τόσο στην παθογένεση της χρόνιας φλεγμονής (λόγω διαταραχής της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού και της ανοσιακής απόκρισης) όσο και στην δυσλειτουργία του εντερικού άξονα (που προκαλεί διαταραχή στην κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και σπλαχνική υπεραλγησία)<sup>(100)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί πάντως ότι και στο ΣΕΕ δεν έχει καθοριστεί πλήρως εάν η διαταραχή του εντερικού μικροβιώματος είναι το αίτιο ή το αποτέλεσμα της νόσου.

### Λοίμωξη από *Clostridium difficile*

Το *Clostridium difficile* αποτελεί ένα Gram(+), υποχρεωτικά αναερόβιο σπορογόνο βακτήριο, ραβδοειδούς σχήματος, το οποίο αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα αίτια διάρροιας νοσηλεύομενων ασθενών. Ο μικροοργανισμός υφίσταται είτε με την βλαστική του μορφή, η οποία είναι εξαιρετικά ευαίσθητη στο οξυγόνο είτε με την σπορογόνο μορφή, η οποία είναι θερμικά σταθερή και επιβιώνει σε δύσκολες συνθήκες. Ανευρίσκεται στα κόπρανα στο 5% των υγιών ενηλίκων και σε περίπου 30%-70% των βρεφών<sup>(103-105)</sup>. Μεταδίδεται με την κοπρανοστοματική οδό, εισερχόμενο στον οργανισμό του ανθρώπου με την κατάποση. Οι σπόροι μπορούν να επιβιώσουν για μακρές χρονικές περιόδους στο περιβάλλον και μπορεί να διεισδύσουν μέσα από τον όξινο φραγμό του στομάχου. Στο λεπτό έντερο οι σπόροι βλαστάνουν και μετατρέπονται στη βλαστική μορφή.

Τα βακτήρια του εντερικού μικροβιώματος αποτελούν έναν ισχυρό προστατευτικό φραγμό έναντι του *C. difficile*. Ο φραγμός αυτός διαταράσσεται όταν η κλωρί-

δα αλλοιωθεί από παρατεταμένη λήψη αντιμικροβιακών<sup>(106)</sup>, οδηγώντας στον αποικισμό του εντέρου από το *C. difficile*, τον πολλαπλασιασμό του και την απελευθέρωση δύο εξωτοξινών: της εντεροτοξίνης A (TcdA) και της κυτταροτοξίνης B (TcdB), οι οποίες αποτελούν τους κύριους λοιμογόνους παράγοντες του μικροοργανισμού. Οι τοξίνες αυτές συνδέονται με τα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου προκαλώντας ισχυρή φλεγμονή και ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις<sup>(107)</sup>.

Τα αντιβιοτικά που σχετίζονται συχνότερα με λοίμωξη από *C. difficile* είναι οι κινολόνες, οι κεφαλοσπορίνες, οι πενικιλίνες και η κλινδαμυκίνη. Αναλόγως της βαρύτητας της φλεγμονής, το φάσμα της λοίμωξης από *C. difficile* περιλαμβάνει:

1. Ήπια αυτοπεριοριζόμενη διάρροια
2. Κολίτιδα
3. Ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα
4. Ειλεό – Τοξικό megacolon

Περίπου 20% των ασθενών με ένα επεισόδιο λοίμωξης από *C. difficile* θα εμφανίσει τουλάχιστον και δεύτερο επεισόδιο, ενώ το 60% των ασθενών με τουλάχιστον δύο υποτροπές θα εμφανίσει και άλλες. Οι υποτροπές εμφανίζονται εντός 1-3 εβδομάδων από την πρωτολοίμωξη και οφείλονται σε εναπομείναντες σπόρους του κλωστριδίου στο έντερο.

Η θεραπευτική μεταμόσχευση μικροκλωρίδας των κοπράνων (MMK - Fecal material transplantation, FMT) αποτελεί την πιο αποτελεσματική θεραπεία υποτροπιάζουσας λοίμωξης από *C. difficile*<sup>(28)</sup>, κάτι που καταδεικνύει τον σημαντικό ρόλο της διαταραχής του εντερικού μικροβιώματος επί της παθοφυσιολογίας της λοίμωξης από *C. difficile*. Η διαδικασία της μεταμόσχευσης περιλαμβάνει την ένθεση μικροοργανισμών από την εντερική μικροκλωρίδα ενός υγιούς δότη στο έντερο ενός ασθενούς, μετά από φιλτράρισμα μέσω ρινογαστρικού καθετήρα, κλύσματος ή κολονοσκόπησης, με σκοπό την αποκατάσταση της φυσιολογικής μικροκλωρίδας του εντέρου.

### Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος (Non Alcoholic Fatty Liver Disease - NAFLD)

Η NAFLD ορίζεται ως συσσώρευση λίπους στο ήπαρ (στεάτωση) ατόμων με μικρότερη των 20 gr ημερησίως κατανάλωση αιθανόλης και στα οποία δεν ανευρίσκονται άλλα γνωστά αίτια στεάτωσης<sup>(108,109)</sup>. Αποτελεί την πιο συνηθισμένη χρόνια ηπατική διαταραχή, και ανευρίσκεται στο 65% των υπέρβαρων ατόμων και στο 90% των ατόμων με παχυσαρκία. Αν και χαρακτηρίζεται συνήθως από καλοήγη πρόγνωση, μπορεί να οδηγήσει σε στεατοπατίτιδα, ίνωση, κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια και καρκίνο του ήπατος<sup>(110)</sup>.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1980, προτάθηκε μια πιθανή αιτιοπαθογενετική συσχέτιση μεταξύ της δυσβίωσης και της NAFLD. Η συσχέτιση στηρίχθηκε στην παρατήρηση ότι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε εγχείρηση εντερικής παράκαμψης, ανέπτυξαν ηπατική στεάτωση παράλληλα με την βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου (Small intestinal bacterial overgrowth ή SIBO). Συγχρόνως παρατηρήθηκε υποστροφή της στεάτωσης μετά την θεραπεία της βακτηριακής υπερανάπτυξης με μετρονιδαζόλη <sup>(111)</sup>.

Ένας από τους μηχανισμούς που προτάθηκαν προκείμενου να εξηγήσουν αυτή την αιτιοπαθογενετική συσχέτιση είναι η επαγόμενη από την δυσβίωση διαταραχή του μεταβολισμού της χολίνης. Σύμφωνα με την θεωρία αυτή, επί δυσβίωσης, αυξάνεται ο βακτηριακός μεταβολισμός της χολίνης προς μεθυλαμίνες (DMA/διμεθυλαμίνη και TMA/τριμεθυλαμίνη), κάτι που οδηγεί σε μείωση της φωσφατιδυλοχολίνης του πλάσματος <sup>(112)</sup>. Η διαταραχή της σύνθεσης της φωσφατιδυλοχολίνης οδηγεί σε διαταραχή της σύνθεσης της VLDL λιποπρωτεΐνης και της έκκρισης της από το ήπαρ. Καθώς η VLDL αποτελεί το κύριο όχημα μεταφοράς της τριακυλγλυκερόλης (TAG) εκτός του ήπατος, η διαταραχή στην σύνθεσή της προκαλεί συσσώρευση της TAG στο ήπαρ και στεάτωση <sup>(113)</sup>.

Αξιζει επίσης να σημειωθεί ότι η παραγόμενη από το εντερικό μικροβίωμα τριμεθυλαμίνη, απορροφάται από τον εντερικό βλεννογόνο και μέσω της εντεροππατικής κυκλοφορίας, εισέρχεται στο ήπαρ, όπου οξειδώνεται σε N-οξειδίο της τριμεθυλαμίνης (TMAO). Αυξημένες συγκεντρώσεις TMAO έχουν περιγραφεί σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, όπως άτομα πάσχοντα από σακχαρώδη διαβήτη <sup>(114)</sup>, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια <sup>(115)</sup> και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια <sup>(116)</sup>, ενώ και σε μια πρόσφατη μεγάλη προοπτική μελέτη 4.007 συμμετεχόντων με ή χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου τα επίπεδα N-οξειδίου της τριμεθυλαμίνης σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων <sup>(117)</sup>.

Την τελευταία δεκαετία στην παθογένεση της νόσου προτάθηκε ένας ανοσολογικά επαγόμενος μηχανισμός, ο οποίος ενεργοποιείται ως απόρροια της αυξημένης διαπερατότητας του δυσβιωτικού εντέρου. Σύμφωνα με αυτή την θεωρία, η δυσβίωση προκαλεί αυξημένη εντερική διαπερατότητα λόγω της χαλάρωσης των σφικτών συνδέσεων των επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου, της μείωσης του πάχους της βλέννης, της μείωσης παραγωγής αντιμικροβιακών πεπτιδίων και της μείωσης έκκρισης της IgA. Η αυξημένη διαπερατότητα, διεγείρει μια χρόνια φλεγμονώδη απόκριση και μια συστηματική μετατόπιση παθογόνων βακτηρίων και μοριακών προτύπων παθογόνων (PAMPs), όπως οι λιποπολυσακχαρίτες και οι πρωτεογλυκάνες. Η είσοδος των παθογόνων και των PAMPs στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας, επά-

γει μια φλεγμονώδη απόκριση στην οποία εμπλέκονται τα ηπατοκύτταρα, τα κύτταρα Kupffer και τα κύτταρα HSCs με τελικό αποτέλεσμα την επιδείνωση της ηπατικής βλάβης (**Εικόνα 35.15**).

### Κοιλιοκάκη

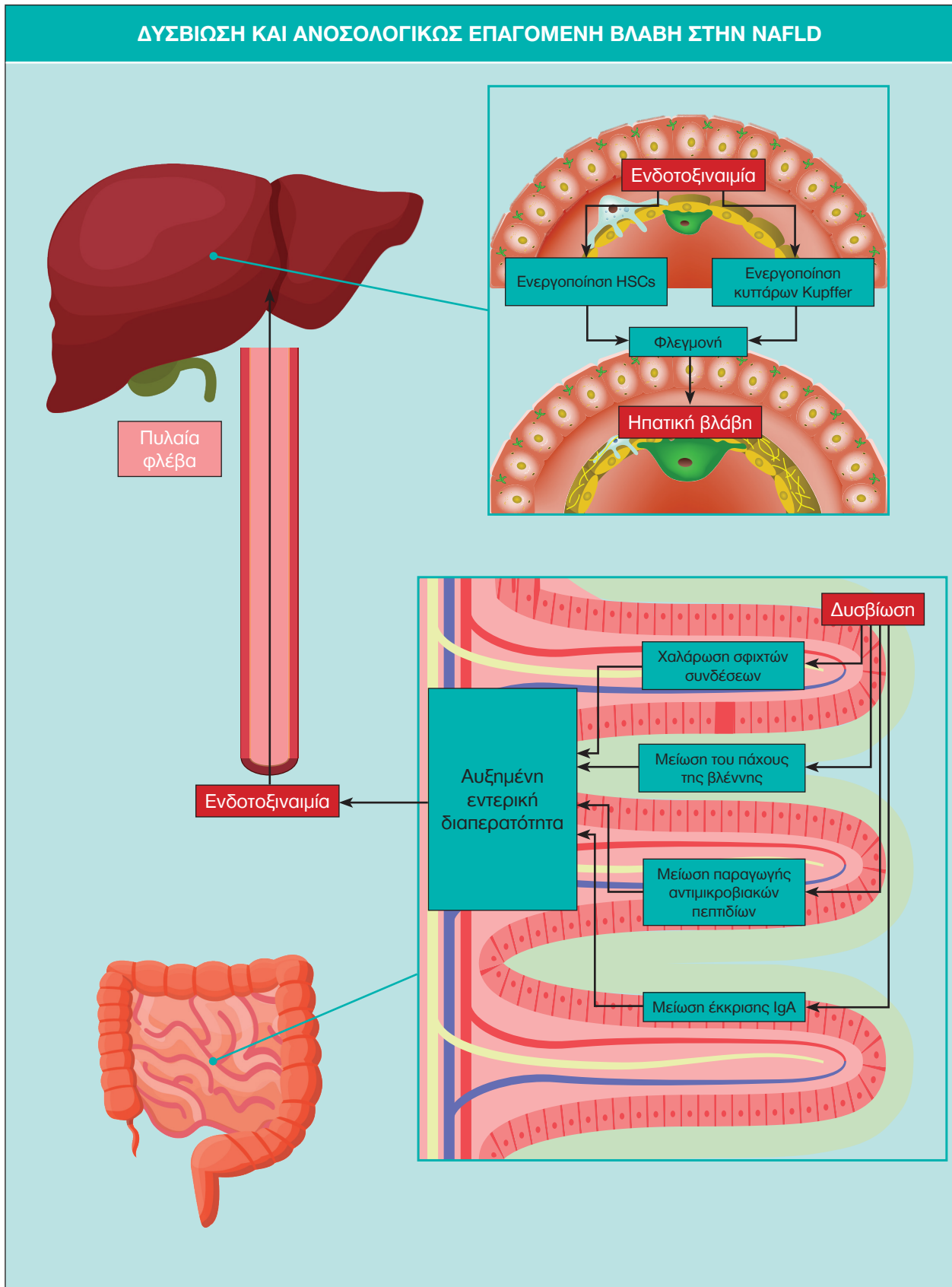
Η κοιλιοκάκη αποτελεί ανοσολογικώς επαγόμενη εντεροπάθεια η οποία οφείλεται σε υπερευαισθησία στην γλουτένη της τροφής και χαρακτηρίζεται από βλάβη του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου σε γενετικά προδιαθεμιμένα άτομα (HLA-DQ2 ή λιγότερο συχνά HLA-DQ8). Παθοφυσιολογικά πρόκειται για ανοσολογική αντίδραση, έναντι των διαλυτών στην αλκοόλη, τμημάτων της γλουτένης που ονομάζονται προλαμίνες. Οι προλαμίνες αποτελούν πρωτεϊνικά τμήματα με αυξημένη περιεκτικότητα σε γλουταμίνη και προλίνη και διακρίνονται σε α, β, γ, και ω γλιαδίνες (στο σιτάρι), χορδεΐνες (στο κριθάρι), ζείνες (στο καλαμπόκι), σικαλίνες (στην σίκαλη), ορυζεινίνες (στο ρύζι) και αβιδίνες ή αβενίνες (στην βρώμη). Οι προλαμίνες του ρυζιού και του καλαμποκιού δεν εμπεριέχουν την ακολουθία των αμινοξέων των άλλων προλαμινών, με αποτέλεσμα να μην επάγουν τον ανοσολογικό μηχανισμό που οδηγεί στις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις της νόσου.

Η καλύτερα περιγεγραμμένη ανοσολογική αντίδραση που εμπλέκεται στην εντεροπάθεια εκ γλουτένης, αφορά στα πεπτίδια γλιαδίνης (**Εικόνα 35.16**). Σύμφωνα με αυτή, τα πεπτίδια γλιαδίνης, τα οποία προέρχονται από την πέψη της γλουτένης, διέρχονται άθικτα μέσω των σφικτών συνδέσεων των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου και εισέρχονται στο χόριο. Εκεί υπόκεινται σε απαμίδωση με την δράση της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (TG2) και δημιουργούν διασταυρούμενους δεσμούς με την TG2 δημιουργώντας ένα αντιγονικά ενεργό μόριο. Το μόριο γλιαδίνη-TG2 παρουσιάζεται στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του χορίου επάγοντας μια Th1 και Th2 ανοσολογική αντίδραση, τελικό αποτέλεσμα της οποίας είναι οι βλάβες του εντερικού βλεννογόνου <sup>(119)</sup>.

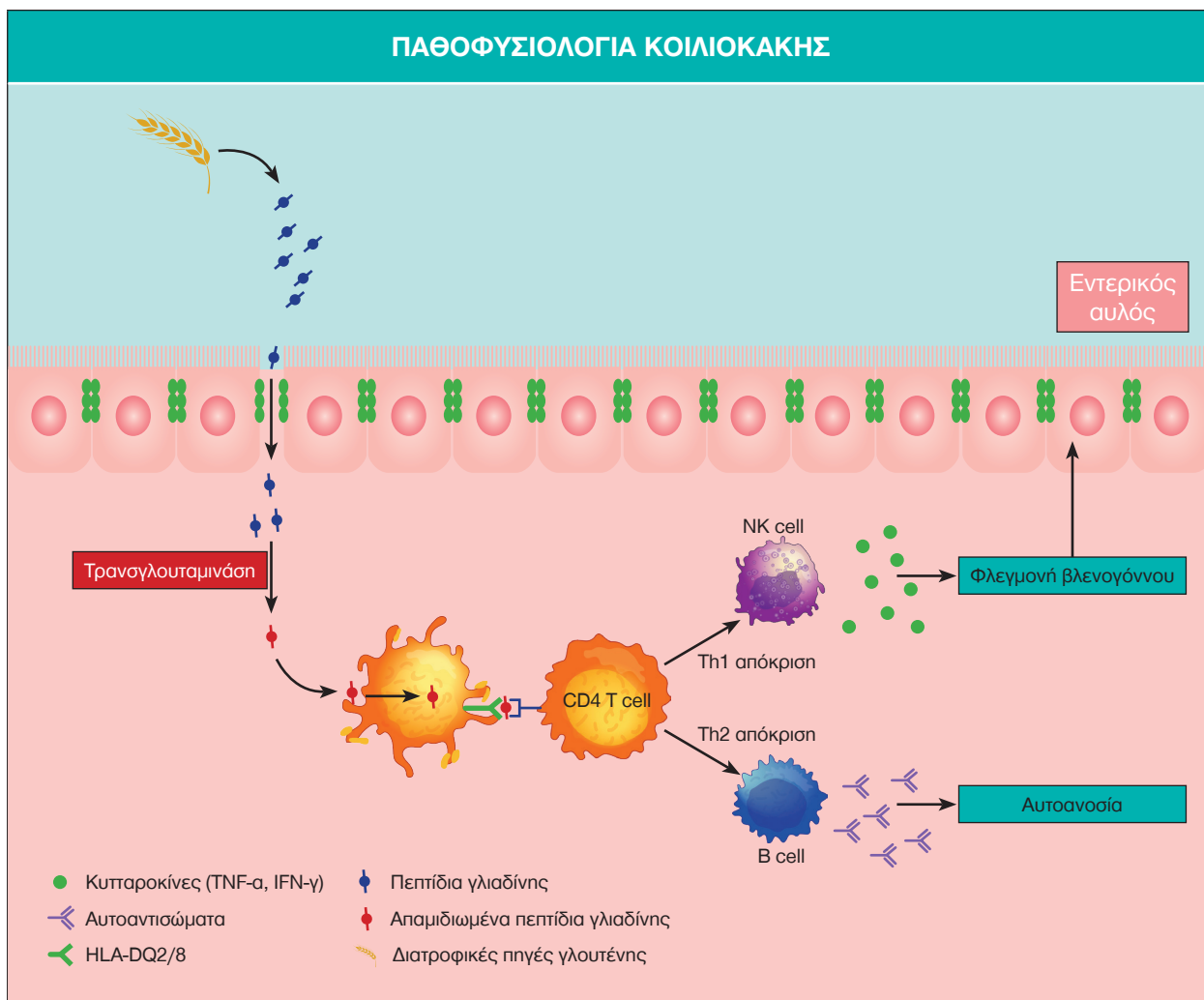
Η παθοφυσιολογική συσχέτιση μεταξύ εντερικού μικροβιώματος και κοιλιοκάκης είναι ισχυρή και στοιχειοθετείται από πληθώρα ερευνητικών δεδομένων. Αρχικά φαίνεται ότι ο γονότυπος HLA-DQ σχετίζεται με τον αποικισμό του εντέρου, προδιαθέτοντας σε δυσβίωση, καθώς ευνοεί τον αποικισμό του εντέρου με σταφυλόκοκκο <sup>(120)</sup>, ενώ σχετίζεται με μειωμένο αριθμό *Bifidobacterium* και σημαντικά υψηλότερο αριθμό *Corynebacterium*, *Gemella* και *Clostridium sensu stricto* <sup>(121)</sup>.

Η δυσβίωση που εμφανίζεται σε πάσχοντες από κοιλιοκάκη, φαίνεται ότι συμβάλλει στην παθοφυσιολογία και την βαρύτητα της νόσου:





Εικόνα 35.15: Δυσβίωση και ανοσολογικά επαγόμενη ηπατική βλάβη στην NAFLD.



Εικόνα 35.16: Ανοσολογικός μηχανισμός κοιλιοκάκης. Πηγή: Papista et al. *Cell and Moll Immunol*, 2011.

- είτε άμεσα, επηρεάζοντας την βαρύτητα της φλεγμονής του εντερικού βλεννογόνου,
- είτε έμμεσα, επηρεάζοντας όλα τα στάδια της ανοσολογικής αντίδρασης που οδηγεί στην φλεγμονή του εντερικού βλεννογόνου σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα (διαταραχή στην πέψη των πεπτιδίων γλιαδίνης, διαταραχή στον εντερικό φραγμό, διαταραχή στην έκφραση των Toll-like Receptor 2, Toll-like Receptor 9 και των πρωτεϊνών που αλληλεπιδρούν με τους Toll-like Receptors, αυξημένη έκφραση IL-10 and IFN-γ) <sup>(122-127)</sup>.

**Χοληδοχολιθίαση**

Σχετικά πρόσφατως έχει περιγραφεί παρουσία βακτηρίων του μικροβιώματος επί της λιθογόνου χολής (κυρίως Enterobacteriaceae, και δευτερευόντως στελέχη εντεροκόκκου και στρεπτόκοκκου) <sup>(128)</sup>. Η παρουσία των βακτηρίων αυτών μπορεί είτε να προδιαθέτει στο σχηματισμό λίθων επάγοντας την χολόσταση, είτε να προκύπτει

ως απόρροια της χοληδοχολιθίασης λόγω αυξημένης εντερικής διαπερατότητας <sup>(129)</sup>.

**Κίρρωση ήπατος**

Στην κίρρωση του ήπατος, η βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου αποτελεί συχνό εύρημα. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην βακτηριακή υπερανάπτυξη στους κίρρωτικούς ασθενείς είναι η μειωμένη έκκριση γαστρικού οξέος, η μειωμένη κινητικότητα του εντέρου, η έλλειψη χολικών αλάτων, η μειωμένη έκφραση των αντιμικροβιακών πεπτιδίων καθώς και η πυλαία υπέρταση <sup>(130,131)</sup>. Η βακτηριακή υπερανάπτυξη στους κίρρωτικούς σχετίζεται με βαρύτερη ηπατική νόσο, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (λόγω διαταραχής του εντερικού φραγμού και της επακόλουθης βακτηριακής μετατόπισης) και ηπατική εγκεφαλοπάθεια <sup>(132-138)</sup>. Επιπροσθέτως οι κίρρωτικοί ασθενείς παρουσιάζουν ελαττωμένα επίπεδα των Bifidobacteria στο εντερικό τους μικροβίωμα.

## Δυσβίωση και νοσήματα του μεταβολισμού

### Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία, σύμφωνα με τον κλασικό ορισμό, αποτελεί μια μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένη αποθήκευση σωματικού λίπους, η οποία προκαλείται από την ανισορροπία των ενεργειακών αποθεμάτων, (χαμηλή κατανάλωση ενέργειας ή/και αύξηση της θερμιδικής πρόσληψης). Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα όμως καταδεικνύουν ένα πολύ πιο σύνθετο παθοφυσιολογικό μηχανισμό, που περιλαμβάνει γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και συνδέεται με μονοπάτια αλληλεπίδρασης του μεταβολισμού με το ανοσοποιητικό σύστημα <sup>(139)</sup>, στα οποία φαίνεται ότι εμπλέκεται και το εντερικό μικροβίωμα <sup>(140)</sup>.

Πράγματι, και κατά αντιστοιχία με τους πάσχοντες από ΣΕΕ, το εντερικό μικροβίωμα των παχύσαρκων φέρει μια χαρακτηριστική υπογραφή. Πιο συγκεκριμένα το εντερικό μικροβίωμα των παχύσαρκων ασθενών χαρακτηρίζεται από:

1. μείωση της βακτηριακής ποικιλομορφίας <sup>(140,141)</sup>,
2. και μια μεταβαλλόμενη αναλογία μεταξύ Bacteroidetes και Firmicutes, η οποία οδηγεί σε μείωση των Bacteroidetes και αύξηση των Firmicutes <sup>(142-144)</sup>. Η δυσαναλογία αυτή μάλιστα είναι ανάλογη της βαρύτητας της παχυσαρκίας, ενώ η βελτίωση της (με αύξηση των Bacteroidetes) σχετίζεται με απώλεια σωματικού λίπους <sup>(145,146)</sup>.

Αν και δεν έχει πλήρως ξεκαθαριστεί το εάν η δυσβίωση αποτελεί το αίτιο ή το επακόλουθο της παχυσαρκίας, αρκετά δεδομένα από πειράματα σε επίμυες με στείρο μικροβίων (ΣΜ/ germ-free) εντερικό περιεχόμενο, καταδεικνύουν ότι αποτελεί σημαντικό παθοφυσιολογικό κομμάτι της νόσου. Στα πειράματα αυτά η χορήγηση της ίδιας δίαιτας υψηλών λιπαρών τόσο σε ΣΜ επίμυες, όσο και σε επίμυες άγριου τύπου (WT), προκάλεσε παχυσαρκία μόνο στους WT επίμυες. Όταν, εν συνεχεία, μεταμοσχεύτηκε η μικροχλωρίδα των κοπράνων των παχύσαρκων WT επιμυών στους ΣΜ επίμυες, εμφανίστηκε και σε αυτά παχυσαρκία <sup>(143,147,148)</sup>.

Το ίδιο ερευνητικό αποτέλεσμα, επαληθεύτηκε με την πρόκληση παχυσαρκίας κατόπιν μεταμόσχευσης μικροχλωρίδας κοπράνων παχύσαρκων ανθρώπων σε ΣΜ επίμυες <sup>(141)</sup> και αντίστροφα με την βελτίωση συμπτωμάτων του μεταβολικού συνδρόμου σε παχύσαρκους επίμυες, κατόπιν μεταμόσχευσης μικροχλωρίδας κοπράνων από επίμυες με φυσιολογικό βάρος <sup>(149)</sup>.

Οι προτεινόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί συσχέτισης της δυσβίωσης με την παχυσαρκία είναι πολλα-

πλοί και περιλαμβάνουν:

1. **Την άμεση επίδραση του μικροβιώματος επί της θερμιδικής παροχής στον οργανισμό:** Όπως προαναφέρθηκε το μικροβίωμα των παχύσαρκων ασθενών χαρακτηρίζεται από αύξηση των Firmicutes και μείωση των Bacteroidetes. Τα βακτήρια του φύλου Firmicutes μεταβολίζουν πιο αποτελεσματικά τις ίδιες ενεργειακές πηγές σε σύγκριση με τα βακτήρια του φύλου Bacteroidetes και έτσι παράγουν υψηλότερο αριθμό θερμιδών, με συνέπεια αύξηση του βάρους. Ο μηχανισμός αυτός επιβεβαιώνεται από μελέτες στις οποίες ο αποικισμός επίμυων ελευθέρων μικροβίων με μικροβίωμα από παχύσαρκους επίμυες είχε ως αποτέλεσμα οι επίμυες να πάρουν βάρος, χωρίς να μεταβληθεί το διαιτολόγιό τους <sup>(139)</sup>, καθώς και από το ότι η δυσαναλογία Bacteroidetes / Firmicutes είναι ανάλογη της βαρύτητας της παχυσαρκίας, ενώ η βελτίωση της (με αύξηση των Bacteroidetes) σχετίζεται με απώλεια σωματικού λίπους <sup>(145,146)</sup>.
2. **Την διαταραχή της παραγωγής λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFAs):** Τα Bacteroidetes χαρακτηρίζονται από υψηλή ικανότητα παραγωγής SCFAs και ως εκ τούτου η μείωση του πληθυσμού τους, που χαρακτηρίζει το μικροβίωμα της παχυσαρκίας συνεπάγεται μείωση στην παραγωγή τους. Τα SCFAs μέσω της ρυθμιστικής δράσης που ασκούν στην παραγωγή μεταβολικών δραστηριοτήτων ορμονικών πεπτιδίων από τα ενδοκρινικά κύτταρα του εντέρου (πεπτιδίο τύπου γλυκαγόνης (glucagon like peptide-GLP) και το πεπτιδίο ΥΥ (peptide YY-PYY), αναστέλλουν την συσσώρευση λίπους στον λιπώδη ιστό και ως εκ τούτου η μείωση της παραγωγής τους προκαλεί αυξημένη συσσώρευση λίπους <sup>(141)</sup>.
3. **Την διαταραχή της παραγωγής συζευγμένου λινολεϊκού οξέος:** Μέλη του γένους Bacteroides διαθέτουν την ικανότητα σύνθεσης συζευγμένου λινολεϊκού οξέος (CLA - conjugated linoleic acid). Το CLA δρα στον λιπώδη ιστό, όπου μειώνει την λιπογένεση και αυξάνει την λιπόλυση. Ως εκ τούτου μειωμένη παραγωγή του προκαλεί αύξηση της λιπογένεσης.
4. **Την πρόκληση χρόνιας φλεγμονώδους απόκρισης:** Αρκετές μελέτες τόσο σε ανθρώπους, όσο και σε ζώα καταδεικνύουν ότι η παχυσαρκία συνοδεύεται από διαταραχή του εντερικού φραγμού και αυξημένη εντερική διαπερατότητα <sup>(140)</sup>. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην εντερική διαφυγή βακτηριακών αντιγονικών μορίων, όπως οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS). Οι LPS αποτελούν δομικά συστατικά της εξωτερικής μεμβράνης των G (-) βακτηρίων, τα οποία δρουν ως ενδοτοξίνες προστατεύοντας τα

βακτήρια από την αντιβιοτική δράση των χολικών αλάτων. Επί δυσβίωσης αυξάνονται τα επίπεδα των LPS, οι οποίοι μέσω της αυξημένης εντερικής διαπερατότητας εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία, προκαλώντας μεταβολική ενδοτοξαιμία και χρόνια φλεγμονή, η οποία οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη και την λεπτίνη, κάτι που προδιαθέτει σε υπερφαγία και παχυσαρκία <sup>(150)</sup>.

### Σακχαρώδης διαβήτης I & II

Παρά το γεγονός ότι οι δύο τύποι του ΣΔ, προκαλούνται με διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, έχει περιγραφεί δυσβίωση και στους δύο τύπους, η οποία φαίνεται ότι συμβάλλει στην παθογένεση της νόσου <sup>(151)</sup>.

Και στις δύο μορφές της νόσου το εντερικό μικροβίωμα χαρακτηρίζεται από μείωση της βακτηριακής ποικιλομορφίας με μείωση των Firmicutes και των βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό. Επιπροσθέτως και στις δύο μορφές έχει περιγραφεί διαταραχή του εντερικού φραγμού και αύξηση της εντερικής διαπερατότητας <sup>(151-154)</sup>.

Σε πάσχοντες από ΣΔ τύπου I έχει περιγραφεί μείωση των βακτηρίων που αποδομούν την βλεννίνη, μείωση των Bifidobacteria, Lactobacillus και Prevotella και αύξηση των Bacteroidetes και Clostridium <sup>(155,156)</sup>.

Αντιθέτως, η σχετιζόμενη με ΣΔ τύπου II δυσβίωση χαρακτηρίζεται από μείωση του Clostridium, αύξηση των Lactobacillus και αύξηση των μη σχετιζόμενων με παχυσαρκία Bacteroidetes <sup>(157)</sup>.

Όπως και στα άλλα νοσήματα τα οποία σχετίζονται με δυσβίωση, δεν έχει πλήρως ξεκαθαριστεί εάν αυτή αποτελεί το αίτιο ή το αποτέλεσμα της νόσου:

Σε ότι αφορά στον ΣΔ τύπου I αρκετά πειραματικά δεδομένα καταδεικνύουν πάντως έναν σημαντικό παθοφυσιολογικό ρόλο του μικροβιώματος. Πιο συγκεκριμένα φαίνεται ότι η δυσβίωση προϋπάρχει της νόσου, κάτι που αποδεικνύεται από μελέτες σε μη παχύσαρκους επίμυες με διαβήτη (Non obese diabetic / NOD) τα οποία ήδη σε ηλικία απογαλακτισμού είχαν διαφορετικό μικροβίωμα εν συγκρίσει με NOD επίμυες οι οποίοι δεν ανέπτυξαν διαβήτη <sup>(158)</sup>. Επιπροσθέτως η δυσβίωση φαίνεται ότι ασκεί παθοφυσιολογικό ρόλο στην παθογένεια του ΣΔ I, καθώς ο επιπολασμός του εξαρτιόνταν από το περιβάλλον διαβίωσης των επίμυων. NOD επίμυες που διέμεναν σε εγκαταστάσεις στείρες μικροβίων (GF-germ free), ανέπτυσαν ΣΔ I, ενώ αντίθετως NOD επίμυες που διέμεναν σε εγκαταστάσεις (Specific Pathogen Free) δεν ανέπτυσαν την νόσο <sup>(155)</sup>. Οι NOD επίμυες που διέμεναν σε εγκαταστάσεις SPF χαρακτηρίζονταν από μειωμένη έκφραση του παράγο-

να MyD88 (Myeloid Differentiation Factor 88). Ο παράγοντας MyD88 αποτελεί μια πρωτεΐνη προσαρμογέα, η οποία αλληλεπιδρά σχεδόν με όλους τους TLRs (εκτός του TLR3) επηρεάζοντας σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην έμφυτη ανοσία και την φλεγμονώδη απόκριση. Ως εκ τούτου η μείωση της έκφρασης του σε συγκεκριμένα μικροβιώματα πιθανόν εμπλέκεται στην παθογένεση του ΣΔ I <sup>(156)</sup>. Η υπόθεση ενισχύεται από την μείωση της βαρύτητας του ΣΔ σε GF επίμυες κατόπιν μεταμόσχευσης μικροχλωρίδας κοπράνων από NOD επίμυες, που διέμεναν σε εγκαταστάσεις SPF <sup>(156)</sup>.

Σε ότι αφορά στον ΣΔ τύπου II, η παθοφυσιολογική συσχέτιση της δυσβίωσης περιλαμβάνει την διαταραχή του εντερικού φραγμού, την αύξηση της εντερικής διαπερατότητας, την είσοδο στην συστηματική κυκλοφορία λιποπολυσακχαριτών, με αποτέλεσμα ενδοτοξαιμία και χρόνια φλεγμονή, κάτι που οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη και προδιαθέτει σε ΣΔ II <sup>(150)</sup>.

Στους παραπάνω μηχανισμούς πρέπει να προστεθεί η διαταραχή της ρυθμιστικής δράσης του μικροβιώματος επί των ενδοκρινικών κυττάρων του εντέρου, που οδηγεί με την σειρά της στην διαταραχή της παραγωγής μεταβολικών δραστηκών ορμονικών πεπτιδίων από τα ενδοκρινικά κύτταρα του εντέρου (GLP-1, PYY, GIP, 5-HT και CCK <sup>(60)</sup>).

### Δυσβίωση και νοσήματα διαταραχής της ανοσιακής απόκρισης (αλλεργίες, αυτοάνοσα και αυτοφλεγμονώδη νοσήματα)

Η συσχέτιση της δυσβίωσης με τις ανοσοαλλεργικές νόσους στηρίχθηκε στην επιδημιολογική παρατήρηση του χαμηλού επιπολασμού των νοσημάτων αυτών στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η αύξηση της επίπτωσης του άσθματος είναι εκσεσημασμένη (>15%), στις ανεπτυγμένες χώρες (Ηνωμένο Βασίλειο, Νέα Ζηλανδία, Αυστραλία) εν αντιθέσει με χώρες του Τρίτου κόσμου, όπου παραμένει αξιοσημείωτα χαμηλή. Αντίστοιχη αύξηση καταγράφεται και ως προς την επίπτωση των αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως του σακχαρώδους διαβήτη τύπου I, της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, της κοιλιοκάκης και της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης.

Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στην διατύπωση της «υπόθεσης της υγιεινής» (The Hygiene Hypothesis). Η υπόθεση της υγιεινής αποτελεί μια θεωρία που επιχειρεί την ερμηνεία της αυξανόμενης επίπτωσης των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων, επί τη βάση της διαταραχής που έχει επιφέρει ο δυτικός τρόπος ζωής στην εξελικτικά εγκατεστημένη ισορροπία μεταξύ δραστηκών και ρυθμιστικών ανοσιακών αποκρίσεων. Σύμφωνα με την υπόθεση της υγιεινής η διαταραχή της ανοσιακής απόκρισης, υποστηρίζεται ότι αποτελεί αποτέλεσμα της εξάλειψης από το περιβάλλον του σύγχρονου ανθρώπου

των μικροοργανισμών, υπό την εξελικτική εξάρτηση των οποίων διαμορφώθηκε η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, κατά την διάρκεια της Παλαιολιθικής Περιόδου.

Ως προέκταση της «υπόθεσης της υγιεινής», διατυπώθηκε η «υπόθεση της μικροχλωρίδας»<sup>(159)</sup>, στην οποία προτείνεται ότι παράγοντες που διαταράσσουν το φυσιολογικό εντερικό μικροβίωμα (αλλαγές στην διατροφή, κατάχρηση αντιβιοτικών, απουσία θηλασμού κατά την νεογνική/βρεφική περίοδο), καθυστερούν την κατάλληλη ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος, διαταράσσουν την ανάπτυξη της ανοσιακής ανοχής και ως εκ τούτου, αυξάνουν την επίπτωση νοσημάτων στα οποία η διαταραχή της ανοσιακής απόκρισης διαδραματίζει τον κύριο παθοφυσιολογικό ρόλο.

Πράγματι σε αρκετές προοπτικές μελέτες<sup>(160,161)</sup>, συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του μικροβιώματος (μείωση των *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* και *Clostridium difficile*, αύξηση λόγου *Bacteroidetes/Bifidobacterium*) σχετίστηκαν με υψηλότερη επίπτωση ατοπικών εκδηλώσεων. Επιπροσθέτως στην «υπόθεση της μικροχλωρίδας» θα μπορούσε να αποδοθεί η κατά 20% αύξηση του κινδύνου προσβολής από άσθμα που παρουσιάζουν τα παιδιά τα οποία έχουν γεννηθεί με καισαρική τομή<sup>(162)</sup>, η αυξημένη επίπτωση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου<sup>(163)</sup> και του άσθματος<sup>(164)</sup> σε άτομα που δεν έχουν τραφεί με μητρικό θηλασμό και ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης φλεγμονωδών νοσημάτων σε παιδιά που έχουν λάβει αντιβιοτικά κατά το πρώτο έτος της ζωής<sup>(165)</sup>.

Αξιοσημείωτο επίσης είναι και το φαινόμενο των υγιών μεταναστών (healthy immigrant effect), σύμφωνα με το οποίο πληθυσμοί υγιών ατόμων (παιδιών και ενήλικων) που μεταναστεύουν από αναπτυσσόμενες σε ανεπτυγμένες χώρες, εμφανίζουν εντός μιας δεκαετίας το νοσολογικό πρότυπο το οποίο χαρακτηρίζει τους κατοίκους των χωρών υποδοχής.

Στο πρότυπο αυτό περιλαμβάνεται μια μεγάλη σειρά φλεγμονωδών νοσημάτων, περιλαμβανομένων αλλεργικών και αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως ο ΣΔ Ι, η πολλαπλή σκλήρυνση, η παχυσαρκία, ο καρκίνος και η κατάθλιψη. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει την συσχέτιση μεταξύ περιβάλλοντος και της παθοφυσιολογίας των νοσημάτων αυτών, με πιθανό ενδιάμεσο κρίκο την διαταραχή του μικροβιώματος (λόγω της επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων όπως οι συνθήκες διαβίωσης και η διαίτα) και μέσω αυτής, την διαταραχή της ανοσορυθμιστικής ισορροπίας.

## Δυσβίωση και νευροψυχιατρικά νοσήματα

Η επίδραση του μικροβιώματος επί των τριών συνιστω-

σών του εγκεφαλοεντερικού άξονα (νευροανατομική, νευροενδοκρινική και νευροανοσολογική συνιστώσα), καθιστούν εύλογη την διαπίστωση ότι η δυσβίωση μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό παθοφυσιολογικό ρόλο επί της παθογένεσης νευρολογικών και ψυχιατρικών νοσημάτων.

### Πολλαπλή σκλήρυνση (MS)

Έχει προταθεί ότι η παθογένεση της πολλαπλής σκλήρυνσης προέρχεται από την διαταραχή της ανοσιακής απόκρισης με σημαντική συμβολή τόσο γενετικών όσο και περιβαλλοντικών παραγόντων<sup>(168)</sup>. Πιο συγκεκριμένα θεωρείται ως CD4<sup>+</sup> T επαγόμενη νόσος με αυξημένη παραγωγή Th1 και Th17 προφλεγμονωδών κυτταροκινών<sup>(169,170)</sup> και συνοδό δυσλειτουργία των Tregs<sup>(171,172)</sup>.

Η μελέτη επίδρασης του μικροβιώματος επί της παθοφυσιολογίας της νόσου έγινε με την χρήση μοντέλων πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας σε επίμυες (EAE: Experimental autoimmune encephalomyelitis)<sup>(173)</sup>. Επίμυες με στείρο μικροβίων (ΣΜ/germ-free) εντερικό περιεχόμενο εμφάνιζαν εξαιρετικά εξασθενημένη ανάπτυξη EAE πιθανώς λόγω αύξησης των Tregs και μείωσης των Th1 και Th17 κυτταρικών πληθυσμών, εν συγκρίσει με επίμυες με φυσιολογικό εντερικό περιεχόμενο<sup>(174)</sup>. Ως υπεύθυνα για την διαφοροποίηση των Th17 κυττάρων, έχουν περιγραφεί τα νηματοειδή βακτήρια<sup>(175)</sup>, η ύπαρξη των οποίων σε EAE επίμυες συνοδεύεται από αποκατάσταση των επιπέδων των Th17 κυττάρων και ύφεση της συμπτωματολογίας<sup>(176)</sup>.

Ο ρόλος της δυσβίωσης στην παθοφυσιολογία της νόσου επιβεβαιώνεται από την ανεύρεση συγκεκριμένων βακτηρίων στο μικροβίωμα πασχόντων από MS, (π.χ. *Akkermansia muciniphila* και *Acinetobacter calcoaceticus*), η μεταμόσχευση των οποίων σε ΣΜ επίμυες οδήγησε στην αυξημένη παραγωγή Th1 και Th17 προφλεγμονωδών κυτταροκινών, δυσλειτουργία των Tregs και πρόκληση πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας<sup>(177)</sup>.

Αξίζει να αναφερθεί, επίσης, ότι σε ασθενείς που πάσχουν από άλλες απομυελινωτικές παθήσεις έχουν περιγραφεί επίσης μεταβολές στο μικροβίωμα του εντέρου. Επί παραδείγματι στην οπτική νευρομυελίτιδα παρατηρείται υπεράνπτυξη του *C. perfringens*<sup>(178)</sup>.

### Νόσος του Parkinson (PD) και λοιπές συνουκλεινοπάθειες

Η χαρακτηριστική ιστοπαθολογία της νόσου του Parkinson, περιλαμβάνει την απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας, με συνοδό παρουσία στους απομείναντες νευρώνες ενδοκυττάρων πρωτεϊνικών εγκλειστών που καλούνται σωμάτια ή νευρίτες Lewy. Κύριο συστατικό

των εγκλειστών Lewy είναι η λανθασμένα αναδιπλωμένη πρωτεΐνη α-συνουκλείνη. Το χαρακτηριστικό της α-συνουκλείνης είναι η τάση της πρωτεΐνης να σχηματίζει τοξικές δυσδιάλυτες μορφές (ολιγομερείς, ινδιακές μορφές) (Εικόνα 35.17).

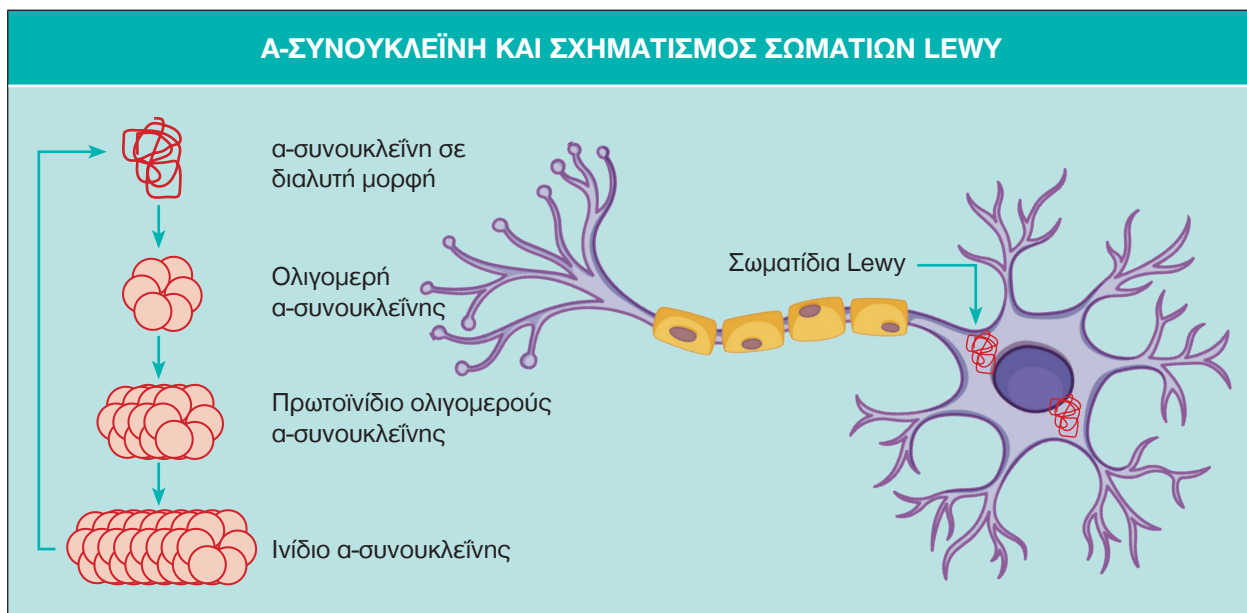
Τα τελευταία χρόνια διατυπώθηκε η θεωρία, ότι η α-συνουκλείνη διαδραματίζει κυρίαρχο παθοφυσιολογικό ρόλο στην νόσο του Parkinson, καθώς ανευρέθηκε σε περιοχές του εγκεφάλου, πέραν των βασικών γαγγλίων των πασχόντων. Οι περιοχές αυτές περιλαμβάνουν τους οσφρητικούς βολβούς, τον φλοιό, τον ιππόκαμπο, τον αμυγδαλοειδή πυρήνα κ.ά., και η παρουσία της α-συνουκλείνης σε αυτές τις περιοχές συνοδεύεται από αντίστοιχη νευρολογική σημειολογία, όπως μη κινητικά συμπτώματα (179), ανοσμία (180), κατάθλιψη (181,182), διαταραχές ύπνου και αισθήσεων (183,184), δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών (185).

Η ανεύρεση επίσης της α-συνουκλείνης σε βιολογικά υγρά (πλάσμα, ENY) τόσο υγιών, όσο και ασθενών με την νόσο του Parkinson (186-189) σε συνδυασμό με την διαπίστωση ότι μπορεί να εκκρίνεται στο θρεπτικό μέσο νευρωνικών κυττάρων (190,191), οδήγησε στην διατύπωση της υπόθεσης του «διπλού χτυπήματος» (Dual Hit Hypothesis). Σύμφωνα με αυτή την θεωρία η παραγωγή και συσσωμάτωση των τοξικών μορφών της α-συνουκλείνης ξεκινά είτε από την ρινική είτε από την γαστρική κοιλότητα και εν συνεχεία εξαπλώνεται μέσω συνάψεων σύμφωνα με ένα στερεοτυπικό μοτίβο (192) (Εικόνα 35.18). Στην παραπάνω θεώρηση συνδράμουν τα συμπτώματα οσφρητικής δυσλειτουργίας, τα οποία χαρακτηρίζουν τα πρώιμα στάδια της νόσου του Πάρκινσον, καθώς και η παρουσία σωματίων Lewy, που εντοπίζονται στον πρόσθιο οσφρητικό

πυρήνα, στα μητρικά κύτταρα του οσφρητικού λοβού και στους νευρώνες που προβάλλουν στο οσφρητικό επιθήλιο. Όσον αφορά την συμμετοχή της γαστρικής οδού, η ανίχνευση συσσωματωμάτων α-συνουκλείνης στο εντερικό νευρικό σύστημα καθώς και στο γλωσσοφαρυγγικό και πνευμονογαστρικό νεύρο γίνεται ήδη από τα πρώιμα στάδια της νόσου, ενώ άτομα που έχουν υποστεί εκτομή του πνευμονογαστρικού νεύρου παρουσιάζουν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου του Parkinson (192).

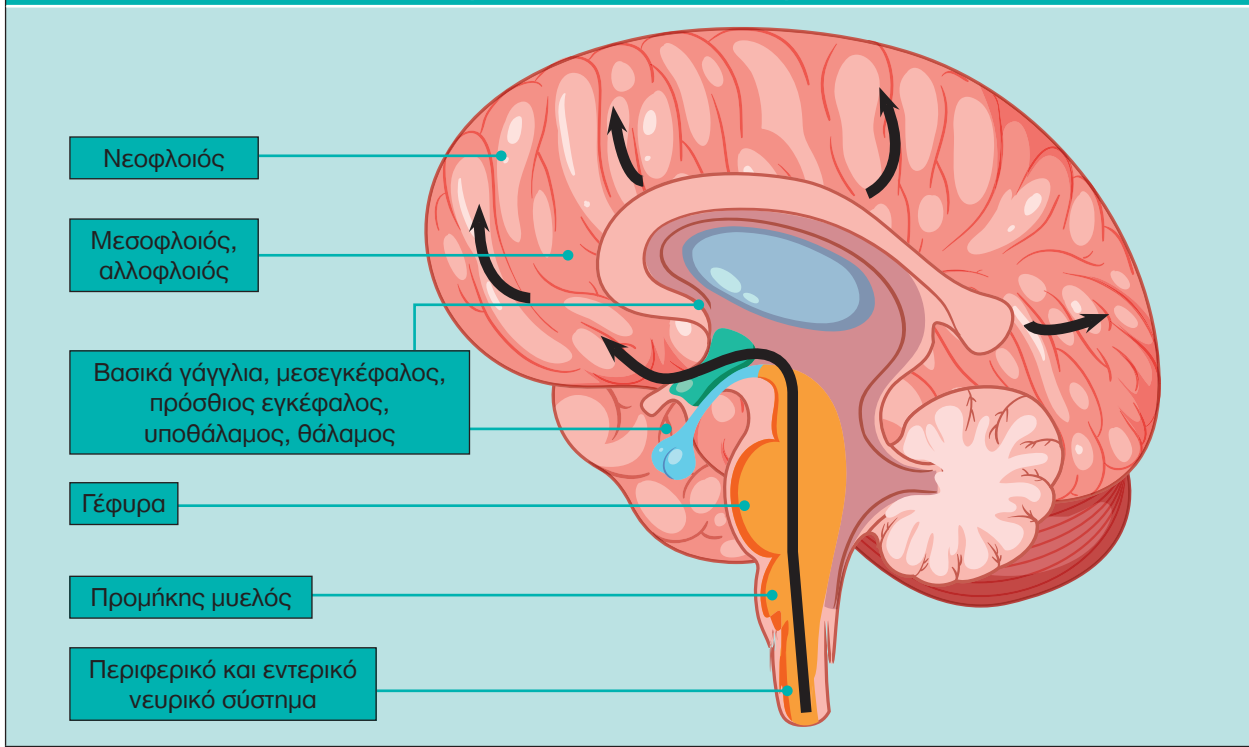
Ο ρόλος της δυσβίωσης στην παθοφυσιολογία της νόσου του Parkinson αφορά στο δεύτερο σκέλος της υπόθεσης του «διπλού χτυπήματος», καθώς τα βακτήρια του μικροβιώματος φαίνεται ότι ασκούν ρυθμιστικό ρόλο επί της παραγωγής και συσσωμάτωσης α-συνουκλείνης στο γαστρεντερικό σύστημα (194,195). Επιπροσθέτως τα βακτήρια του μικροβιώματος μέσω της ρυθμιστικής τους δράσης επί των TLRs, φαίνεται ότι επηρεάζουν την απομάκρυνση της α-συνουκλείνης και την επαγόμενη από την α-συνουκλείνη νευροφλεγμονή στον εγκέφαλο (196).

Οι παραπάνω υποθέσεις ενισχύονται από την ανεύρεση αυξημένου αριθμού βακτηρίων με προφλεγμονώδεις ιδιότητες και μειωμένου αριθμού βακτηρίων με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες σε καλλιέργειες κοπράνων και σε βιοψίες σιγμοειδούς πασχόντων από την νόσο του Parkinson (197). Επιπροσθέτως τόσο η συμπτωματολογία της νόσου, όσο και η βαρύτητα της σχετίζεται με συγκεκριμένο βακτηριακό προφίλ του μικροβιώματος (η διαταραχή στάσης και βάρδισης σχετίζεται με μείωση της βακτηριακής ποικιλομορφίας των Enterobacteriaceae (198,199), ενώ η βαρύτητα τόσο των κινητικών, όσο και των μη κινητικών συμπτωμάτων σχετίζεται με μείωση των Lachnospiraceae (199)). Τέλος, η συγκέντρωση ινδικάνης



Εικόνα 35.17: α-συνουκλείνη και σχηματισμός σωματίων Lewy.

### ΜΟΤΙΒΟ ΕΞΑΠΛΩΣΗΣ ΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ Α-ΣΥΝΟΥΚΛΕΪΝΗΣ (ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΟΥ BRAAK)



**Εικόνα 35.18:** Σχηματική απεικόνιση του μοτίβου εξάπλωσης της παθολογικής α-συνουκλείνης σύμφωνα με το μοντέλο του Braak<sup>(193)</sup>. Η παθολογία της α-συνουκλείνης και των σωμάτων Lewy έχει προταθεί πως μεταδίδεται από το περιφερικό και εντερικό σύστημα στον προμήκη μυελό και εν συνεχεία σε μεσεγκεφαλικές περιοχές, συμπεριλαμβανομένης της μέλαινας ουσίας, καταλήγοντας σε φλοιικές περιοχές διαμέσου ενδιάμεσων νευρικών δικτύων.

στα ούρα, η οποία αποτελεί δείκτη μικροβιακής δυσβίωσης, έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένη σε ασθενείς με Parkinson σε σύγκριση με τους υγιείς<sup>(200)</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η α-συνουκλείνη εκτός της νόσου του Πάρκινσον συμμετέχει στην παθογένεια μιας πληθώρας νευροεκφυλιστικών διαταραχών, που συνολικά ονομάζονται συνουκλείνοπάθειες, όπως είναι η παραλλαγή της νόσου του Alzheimer με σωμάτια Lewy<sup>(201,202)</sup>, η άνοια με σωμάτια Lewy (DLB)<sup>(203,204)</sup>, η ατροφία πολλαπλών συστημάτων (MSA)<sup>(203-207)</sup> κ.ά., κάτι που ενδεχομένως να υποδεικνύει έναν ευρύτερο ρόλο της δυσβίωσης επί αυτών των νευροεκφυλιστικών διαταραχών.

#### Νόσος Alzheimer (AD)

Πολλά ερευνητικά δεδομένα καταδεικνύουν παθοφυσιολογική συσχέτιση μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος, της δυσβίωσης και της νόσου του Alzheimer. Πιο συγκεκριμένα τα βακτήρια του εντερικού μικροβιώματος:

1. Είναι ικανά για παραγωγή β-αμυλοειδούς.
2. Μέσω των λιποπολυσακχαριτών και των SCFAs

ρυθμίζουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, οι οποίες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου<sup>(208)</sup>.

3. Παράγουν εκτός του β-αμυλοειδούς και άλλου είδους εξωκυττάριας αμυλοειδείς πρωτεΐνες. Η διαταραχή στην παραγωγή των εν λόγω πρωτεϊνών (διαταραχή διαμόρφωσης της τεταρτοταγούς δομής τους) είναι δυνατόν να ενεργοποιήσουν μηχανισμούς μοριακής μίμησης και να αναγνωριστούν ως PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns), διεγείροντας τον TLR2 υποδοχέα και πυροδοτώντας φλεγμονώδη απάντηση. Η εν λόγω διαδικασία ενισχύει την αντίδραση του ανοσοποιητικού και έναντι ενδογενών αμυλοειδών, όπως του Αβ (διασταυρούμενη αντίδραση) επιταχύνοντας την εξέλιξη της νόσου. Αμυλοειδείς πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην ανωτέρω διεργασία παράγονται κατά κύριο λόγο από τα Firmicutes, Bacteroidetes και Proteobacteria<sup>(209-211)</sup>.
4. Συμμετέχουν στην πέψη των πολυφαινολών, παράγοντας μεταβολίτες [όπως το 3-υδροξυβενζοϊκό και 3-(3-υδροξυφαινυλ)-προπιονικό οξύ], οι οποίοι αλληλεπιδρούν με τα πεπτίδια του Αβ αμυλοειδούς,

αποτρέποντας την μετατροπή τους σε πεπτίδια με νευροτοξικές ιδιότητες <sup>(212)</sup>.

Επιπροσθέτως σε μελέτες σε επίμυες, η σύγκριση του μικροβιώματος και του επιπέδου των SCFAs μεταξύ AD επίμυων και υγιών μαρτύρων κατέδειξε σημαντικές διαφορές. Πιο συγκεκριμένα σε AD επίμυες παρατηρείται σημαντική αύξηση στους πληθυσμούς των Verrucomicrobia και Proteobacteria, καθώς και σημαντικές μειώσεις των Ruminococcus και Butyricicoccus, με συνοδό μείωση του επιπέδου των SCFAs, κάτι που καταδεικνύει τις μεταβολές σε πολλές περαιτέρω μεταβολικές οδούς <sup>(213)</sup>.

### Αυτισμός

Μια απρόσμενη, αν και εν αμφιβόλω παραμένουσα, συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος με νόσο, είναι η συσχέτιση με τις διαταραχές του αυτιστικού φάσματος. Η συσχέτιση αυτή υποστηρίζεται από τις ακόλουθες παρατηρήσεις:

1. Η εκδήλωση του αυτισμού συχνά ακολουθεί κάποια αντιμικροβιακή θεραπεία.
2. Υπάρχουν γαστρεντερικές ανωμαλίες κατά την εμφάνιση του αυτισμού, οι οποίες συχνά επιμένουν.
3. Τα αυτιστικά συμπτώματα μπορεί ορισμένες φορές να μειωθούν από χορήγηση βανκομυκίνης per os, ενώ συμβαίνει επανεκδήλωση των συμπτωμάτων μετά από την διακοπή της θεραπείας <sup>(214)</sup>.

Επιπροσθέτως παιδιά με αυτισμό παρουσιάζουν ελαττωμένη ποικιλία στην σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, μειωμένες συγκεντρώσεις των Prevotella, Coprococcus και Veillonellaceae και αυξημένες συγκεντρώσεις των Clostridium genus, Bacteroidetes, Firmicutes phyla, Bifidobacterium και Lactobacillus σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά <sup>(215-220)</sup>. Παράλληλα, αυξημένες συγκεντρώσεις στα κόπρανα των εν λόγω παιδιών έχουν καταγραφεί και για τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού (προπιονικό, βουτυρικό, οξικό) <sup>(221)</sup>.

Οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί συσχέτισης του μικροβιώματος με την παθογένεση των διαταραχών του αυτιστικού φάσματος περιλαμβάνουν την επίδραση που ασκεί:

1. στην διαδικασία συναπογένεσης,
2. στην παραγωγή νευροδιαβιβαστών (π.χ. σεροτονίνη),
3. στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την ανάπτυξη του εγκεφάλου (μέσω της παραγωγής των SCFAs),

4. και στην τροποποίηση της λειτουργίας συγκεκριμένων περιοχών του ΚΝΣ, όπως η αμυγδαλή (μέσω συγκεκριμένων λιποπολυσακχαριτών) <sup>(88,222,223)</sup>.

Θα πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι παράγοντες που επηρεάζουν την σύνθεση του μικροβιώματος, όπως ο τοκετός με καισαρική τομή και η σίτιση του νεογνού με μη μητρικό γάλα, δεν φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για αυτιστική διαταραχή. Το γεγονός αυτό θέτει εν αμφιβόλω την παθοφυσιολογική συσχέτιση του μικροβιώματος με διαταραχές του αυτιστικού φάσματος. Παρόμοια είναι και η επίδραση που ασκούν οι παράγοντες αυτοί στην εμφάνιση άλλων διαταραχών της συμπεριφοράς, όπως η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας <sup>(224,225)</sup>.

### Ψυχιατρικά νοσήματα

Η διαταραχή της ανοσιακής απόκρισης καθορίστηκε προσφάτως ως ένας από τους παθογενετικούς μηχανισμούς των ψυχιατρικών νοσημάτων <sup>(226,231)</sup>. Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στην συστηματική ρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης, σε συνδυασμό με τον ρόλο που διαδραματίζει στην φυσιολογική νευροανάπτυξη και λειτουργία του νευρικού συστήματος οδήγησε στην διεξαγωγή πολυάριθμων μελετών για τον καθορισμό της πιθανής αιτιοπαθογενετικής συσχέτισης μεταξύ της δυσβίωσης και των ψυχιατρικών νοσημάτων, με την πλειονότητα αυτών να αφορούν στις διαταραχές του συναισθήματος και την σχιζοφρένεια.

### Διαταραχές του συναισθήματος

Μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε πειραματόζωα με στείρο μικροβίων εντερικό σωλήνα έδειξαν ότι η απουσία εντερικής χλωρίδας σχετίζεται με συμπτώματα άγχους και προβλήματα κοινωνικοποίησης, ενώ παράλληλα διαπιστώθηκε διαταραχή στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την διαδικασία μυελινοποίησης στον προμετωπιαίο φλοιό. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αύξηση της έκφρασης γονιδίων που κωδικοποιούν δομικές πρωτεΐνες της μυελίνης, με τελικό αποτέλεσμα την υπερμυελινοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού. Οι διαφοροποιήσεις στην μυελινοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού είναι πιθανόν να συντελούν στην εμφάνιση διαταραχών του συναισθήματος <sup>(227)</sup>, καθώς σε φυσιολογικές συνθήκες η μυελινοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού λαμβάνει χώρα αργότερα από άλλες (π.χ. πρωτογενής αισθητικός και κινητικός φλοιός) και συντελείται σταδιακά καθοδηγούμενη κυρίως από περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Εκτός της φυσιολογικής νευροανάπτυξης, η δυσβίωση εμπλέκεται στην παθογένεση των διαταραχών του συναισθήματος και μέσω της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης που προκύπτει ως απόρροια της αυξημένης εντερικής διαπερατότητας, η οποία μπορεί με την σειρά της να επηρεάσει την λειτουργία του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων <sup>(235)</sup>.



**Σχιζοφρένεια**

Στο ιστορικό ασθενών με σχιζοφρένεια αναφέρεται συχνότερα τοκετός με καισαρική τομή – γνωστός παράγοντας τροποποίησης του εντερικού μικροβιώματος – ο οποίος προδιαθέτει επίσης σε εμφάνιση της νόσου σε μικρότερη ηλικία <sup>(228)</sup>. Σε κλινικό επίπεδο, μελέτες ασθενών-μαρτύρων έδειξαν σημαντικές διαφορές στην συγκέντρωση στο πλάσμα δεικτών βακτηριακής μετατόπισης, δηλαδή μετακίνηση της ενδογενούς κλωρίδας του εντέρου από τον εντερικό αυλό στους μεσεντέριους λεμφαδένες, μεταξύ ατόμων με σχιζοφρένεια και υγιών (συγκεκριμένα του διαλυτού CD14) <sup>(229)</sup>. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει την διαταραχή του εντερικού φραγμού και την αυξημένη εντερική διαπερατότητα σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια, κάτι που προδιαθέτει σε συστηματική φλεγμονώδη απόκριση. Επιπροσθέτως, σε μια σχετικά πρόσφατη έρευνα απεδείχθη ότι, ουσίες που έχουν χρησιμοποιηθεί σε πειραματόζωα για την

επαγωγή συμπτωμάτων σχιζοφρένειας (π.χ. φαινκυκλιδίνη) ασκούν την φαρμακολογική τους επίδραση μέσω τροποποίησης του εντερικού μικροβιώματος <sup>(230)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί, επίσης, ότι η συνύπαρξη της σχιζοφρένειας και γαστρεντερικής νοσηρότητας είναι πολύ συχνή <sup>(231)</sup>, καταδεικνύοντας την αμφίδρομη σχέση μεταξύ των δύο παθολογιών.

Πέραν των διαταραχών του συναισθήματος και της σχιζοφρένειας, ένας σημαντικός όγκος βιβλιογραφικών αναφορών στηρίζει την θεώρηση ότι η συστηματική φλεγμονώδης απόκριση που προκύπτει ως απόρροια της βακτηριακής μετατόπισης λόγω της αύξησης της εντερικής διαπερατότητας, διαταράσσει τον άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, προκαλώντας διαταραχή στην απόκριση στο στρες και προδιαθέτοντας για την εμφάνιση αγχώδων διαταραχών <sup>(232-235)</sup>.

## Προβιοτικά

### Εισαγωγή/Ορισμός

Η λέξη «προβιοτικό» είναι σύνθετη από το λατινικό «pro» που σημαίνει «υπέρ» και την ελληνική λέξη «βίος», ζωή. Σε ελεύθερη μετάφραση, λοιπόν, τα προβιοτικά είναι μικροοργανισμοί «υπέρ της ζωής».

Η ευεργετική επίδραση της εξωγενούς χορήγησης ζώντων μικροοργανισμών στον άνθρωπο, έχει μακρά ιστορία στην Ιατρική. Ήδη από τις αρχές του περασμένου αιώνα ο Ρώσος ερευνητής Elie Metchnikoff, υπέθεσε ότι η καλή υγεία και η μακροβιότητα των Βουλγάρων αγροτών οφειλόταν στην συχνή κατανάλωση γαλακτοκομικών που είχαν υποστεί ζύμωση. Πιο συγκεκριμένα πρότεινε ότι η αντικατάσταση πρωτεολυτικών βακτηρίων -όπως τα Clostridium- από βακτήρια που παράγουν γαλακτικό οξύ (όπως τα γένη Lactobacillus και Bifidobacterium), θα είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της παραγωγής των τοξικών παραγώγων του μεταβολισμού των πρωτεϊνών (όπως οι φαινόλες, οι ινδόλες, και η αμμωνία), συμβάλλοντας στην μείωση της «εντερικής αυτό-τοξικότητας» (Intestinal auto-intoxication). Για τον λόγο αυτό ανέπτυξε ένα ειδικό διαιτολόγιο με την προσθήκη γάλακτος που έχει υποστεί ζύμωση με ένα βακτήριο, το οποίο ονόμασε «Βουλγαρικό βάκιλο».

Το 1917, πριν από την ανακάλυψη της πενικιλίνης από τον Alexander Fleming, ο Γερμανός καθηγητής Alfred Nissle απομόνωσε ένα μη παθογόνο στέλεχος Escherichia coli από τα κόπρανα ενός στρατιώτη του Πρώτου Παγκοσμίου Πολέμου, ο οποίος δεν εμφάνισε εντεροκολίτιδα κατά μιας σοβαρής επιδημίας σιγκέλλωσης. Προς τιμή του ονόμασε το στέλεχος αυτό ως Escherichia coli Nissle 1917 και αποτελεί μέχρι και σήμερα ένα από τα ευρέως χρησιμοποιούμενα στελέχη σε σκευάσματα προβιοτικών.

Ο όρος «προβιοτικό» εισήχθη στην βιβλιογραφία για πρώτη φορά το 1965 από τους Lilly και Stillwell για την περιγραφή βακτηριακών παραγώγων, τα οποία εναντιθέσει με τα αντιβιοτικά, διέγερναν την ανάπτυξη άλλων βακτηρίων.

Το 1989 ο Fuller <sup>(236)</sup> εστίασε στην αναγκαιότητα της βιωσιμότητας των βακτηρίων και όρισε τα προβιοτικά ως «διατροφικά συμπληρώματα που αποτελούνται από ζώντα μη παθογόνα βακτήρια, τα οποία ασκούν ευεργετική επίδραση στον ξενιστή οργανισμό». Ο ορισμός αυτός αναδιατυπώθηκε το 2001, από τον WHO, διευρυνόμενος ώστε να περιλαμβάνει και μη βακτηριακούς οργανισμούς (π.χ. ζυμομύκητες, όπως ο Saccharomyces cerevisiae).

Σύμφωνα λοιπόν με τον WHO, «τα προβιοτικά είναι ζώ-

ντες μικροοργανισμοί, οι οποίοι όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες ωφελούν την υγεία του ξενιστή, με το όφελος αυτό να είναι μεγαλύτερο της απλής θρεπτικής τους αξίας» <sup>(237)</sup>.

Για να χαρακτηριστεί ένας μικροοργανισμός ως προβιοτικό, πρέπει:

- να είναι ζωντανός,
- να είναι μέλος του μικροβιώματος,
- να έχει την δυνατότητα να αποικίζει τον οργανισμό και να πολλαπλασιάζεται,
- και να ωφελεί αποδεδειγμένα την υγεία.

Αν και παλαιότερα η οδός χορήγησης των προβιοτικών αφορούσε αποκλειστικά στο γαστρεντερικό με στόχο την αποκατάσταση της ισορροπίας του εντερικού μικροβιώματος, την τελευταία δεκαετία κυκλοφόρησαν σκευάσματα προβιοτικών τα οποία αφορούν στην αποκατάσταση του μικροβιώματος του δέρματος (π.χ. δερμοκαλλυντικά με προβιοτικά στελέχη για την αντιμετώπιση της ροδόχρου ακμής) και του κόλπου (π.χ. κολπικά υπόθετα για την αντιμετώπιση μυκητιασικής κολπίτιδας). Στο παρόν κεφάλαιο περιγράφονται τα από του στόματος χορηγούμενα σκευάσματα προβιοτικών.

### Είδη Προβιοτικών

Στον **πίνακα 35.3** παρατίθενται οι μικροοργανισμοί που χαρακτηρίζονται ως προβιοτικά και χρησιμοποιούνται συχνότερα στις κλινικές μελέτες, καθώς και η ταξινόμηση τους ανάλογα με το είδος τους.

Τα γένη Lactobacillus και Bifidobacterium αποτελούν τον μεγαλύτερο πληθυσμό της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας σε ανθρώπους και ζώα <sup>(239)</sup> και ονομάζονται οξυγαλακτικά ή γαλακτικά βακτήρια (Lactic acid bacteria -LAB), γιατί έχουν την ικανότητα να διασπούν την λακτόζη και άλλα σάκχαρα σε γαλακτικό οξύ.

Η ιδιότητα τους αυτή είναι εξαιρετικά σημαντική για την φυσιολογική τους λειτουργία, καθώς το παραγόμενο γαλακτικό οξύ μετατρέπει το περιβάλλον σε όξινο κάτι που βοηθά στην αναστολή της ανάπτυξης των παθογόνων βακτηρίων.

### Γένος Lactobacillus

Το γένος αυτό ανήκει στο φύλο Firmicutes, κλάση Bacilli, τάξη Lactobacillales, οικογένεια Lactobacillaceae και αποτελείται από πάνω από 125 είδη. Στενά συγγενικά γένη είναι το γένος Paralactobacillus (L. salivarius) και το γένος Pediococcus (L. casei) <sup>(240-242)</sup>. Οι Lactobacilli είναι G(+) αναερόβια βακτήρια, δεν σχηματίζουν ενδο-

σπόρια και η αυτόνομη κίνηση δεν αποτελεί σύνθετες χαρακτηριστικό τους.

Πλν του γαστρεντερικού ανευρίσκονται στο αναπνευστικό, γεννητικό σύστημα και στο δέρμα και το κύριο μεταβολικό χαρακτηριστικό τους είναι η ζύμωση των υδατανθράκων με το γαλακτικό οξύ να αντιστοιχεί στο ήμισυ των παραγομένων μεταβολιτών τους.

## Γένος *Bifidobacterium*

Το γένος αυτό ανήκει στο φύλο Actinobacteria, κλάση Actinobacteria, τάξη Bifidobacteriales, οικογένεια Bifidobacteriaceae. Στενά συγγενικά στελέχη είναι η *Gardnerella*, η *Scardovia*, η *Parascardovia*. Τα *Bifidobacteria* οφείλουν την ονομασία τους στο ότι χρησιμοποιούν ένα μεταβολικό μονοπάτι για την διάσπαση των εξοζών, το επονομαζόμενο «bifid shunt».

Είναι G(+) βάκιλοι σχήματος Y ή V, αρνητικοί στην κατατάση, δεν παρουσιάζουν αυτόνομη κίνηση και δεν οδηγούν στον σχηματισμό ενδοσπορίων. Είναι υποχρεωτικά αναερόβιοι μικροοργανισμοί, αν και μερικοί εξ αυτών έχουν καλή ανοχή στο οξυγόνο. Από τα δισχιδή αυτά βακτήρια έχουν απομονωθεί 34 είδη <sup>(238)</sup>. Όλα τα *Bifidobacteria* ζυμώνουν την λακτόζη <sup>(240)</sup>.

## *Saccharomyces cerevisiae boulardii*

Ο *Saccharomyces cerevisiae boulardii* αποτελεί το μοναδικό μη βακτηριακό προβιοτικό στέλεχος, καθώς υπάγεται στους ζυμομύκητες. Παλαιότερα ο *Saccharomyces boulardii* και ο *Saccharomyces cerevisiae* θεωρούντο διαφορετικά είδη. Σήμερα ο *Saccharomyces boulardii* θεωρείται ως στέλεχος του

είδους *cerevisiae*, καθώς παρουσιάζει σημαντικές γενετικές και δομικές ομοιότητες με τον *Saccharomyces cerevisiae* <sup>(243-245)</sup> (Πίνακας 35.4).

Ο *Saccharomyces cerevisiae boulardii* αποτελεί τον μοναδικό ζυμομύκητα που έχει αναγνωριστεί ως προβιοτικό και αποτελεί ένα από τα προβιοτικά με την μεγαλύτερη πληθώρα βιβλιογραφικών αναφορών.

## Μηχανισμοί βιολογικής δράσης των Προβιοτικών

Οι βιολογικές δράσεις των, από του στόματος χορηγούμενων προβιοτικών, προκύπτουν ως απόρροια της αλληλεπίδρασης τους με τα βακτήρια του εντερικού μικροβιώματος και της αποκατάστασης ή ενίσχυσης των φυσιολογικών λειτουργιών του. Ως εκ τούτου, οι βιολογικές τους δράσεις θα μπορούσαν να ταξινομηθούν εν παραλλήλω με τις αντίστοιχες του μικροβιώματος.

## Διασφάλιση της δομικής ακεραιότητας του βλεννογόνιου εντερικού φραγμού

Η επίδραση των προβιοτικών επί της ενίσχυσης της ακεραιότητας του βλεννογόνιου εντερικού φραγμού είναι πολυσχιδής, καθώς:

1. Επηρεάζουν την σύνθεση και απελευθέρωση της βλεννίνης. Αυτό επιτυγχάνεται είτε άμεσα με μεταβολή της έκφρασης του γονιδίου της μουκίνης είτε έμμεσα μέσω διέγερσης των ανοσοκυττάρων <sup>(246)</sup>.
2. Επιταχύνουν την αναγέννηση των επιθηλιακών κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου και επάγουν την

### ΣΥΝΗΘΕΣΤΕΡΟΙ ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΟΙ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ

Είδη <i>Lactobacillus</i>	Είδη <i>Bifidobacterium</i>	Λοιπα γαλακτικά βακτήρια	Μη γαλακτικά βακτήρια	Ζυμομύκητες
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>L. casei shirota</i></li> <li>• <i>L. rhamnosus</i></li> <li>• <i>L. acidophilus</i></li> <li>• <i>L. plantarum</i></li> <li>• <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgarius</i></li> <li>• <i>L. amylovorous</i></li> <li>• <i>L. crispatus</i></li> <li>• <i>L. gasseri</i></li> <li>• <i>L. paracasei</i></li> <li>• <i>L. GG</i></li> <li>• <i>L. johnsonii</i></li> <li>• <i>L. reuteri</i></li> <li>• <i>L. rhamnosus</i></li> <li>• <i>L. salivarius</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>B. lactis</i></li> <li>• <i>B. breve</i></li> <li>• <i>B. longum</i></li> <li>• <i>B. infantis</i></li> <li>• <i>B. bifidum</i></li> <li>• <i>B. adolescentis</i></li> <li>• <i>B. animalis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactococcus lactis</i></li> <li>• <i>Sporolactobacillus inulinus</i></li> <li>• <i>Pediococcus acidilactici</i></li> <li>• <i>Enterococcus faecalis</i></li> <li>• <i>Leuconostoc mesenteroides</i></li> <li>• <i>Enterococcus faecalis</i></li> <li>• <i>Streptococcus thermophilus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bacillus cereus</i> var <i>toyo</i></li> <li>• <i>Escherichia coli</i> strain <i>nissle</i></li> <li>• <i>Propionibacterium freudenreichii</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Saccharomyces cerevisiae boulardii</i></li> </ul>

Πίνακας 35.3: Συνηθέστεροι μικροοργανισμοί που χρησιμοποιούνται ως Προβιοτικά <sup>(238)</sup>.

απόπτωση <sup>(34,239,247)</sup>.

3. Ενισχύουν τις στενές κυτταρικές συνδέσεις μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου και μειώνουν τα μεσοκυττάρια διαστήματα <sup>(248-251)</sup>.

### Αντιμικροβιακή προστασία

Η δράση των προβιοτικών έναντι των παθογόνων βακτηρίων επιτυγχάνεται με ποικίλους τρόπους:

1. **Μέσω παραγωγής αντιβακτηριδιακών ουσιών:** οι αντιβακτηριδιακές ουσίες που παράγουν τα προβιοτικά είναι τα οργανικά οξέα, οι βακτηριοσίνες, οι ντεφενσίνες, τα SCFAs, το μονοξειδίο του αζώτου (NO), το υπεροξειδίο του υδρογόνου και το διοξειδίο του άνθρακα <sup>(252,253)</sup>. Οι σημαντικότερες εξ αυτών είναι οι βακτηριοσίνες, οι οποίες αποτελούν πρωτεϊνικά μόρια τα οποία ταξινομούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: στις χαμηλού μοριακού βάρους βακτηριοσίνες (LMWB) και στις υψηλού μοριακού βάρους βακτηριοσίνες (τάξη III). Οι βακτηριοσίνες δρουν έναντι των Gram(+) μικροβίων, παρεμβαίνοντας επί της ριβοσωμιακής σύνθεσης. Η βακτηριοσίνη που παράγεται από αποικίες *Lactobacillus* συμβάλλει έμμεσα στην πρόληψη και θεραπεία της διάρροιας από *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* και *Clostridium difficile*. Στην δράση αυτή της βακτηριοσίνης στηρίζεται η χορήγηση του στελέχους *L. GG* στους ασθενείς με διάρροια των ταξιδιωτών και με διάρροια εξ αντιβιοτικών <sup>(254-257)</sup>. Το υπεροξειδίο του υδρογόνου που παράγεται από τους γαλακτοβάκιλλους, δρα μέσω του γάλακτο-υπεροξειδάση θειοκυανικού συστήματος, και παράγει υδροκυανικό οξύ, το οποίο καταστρέφει τα παθογόνα βακτήρια των τροφών. Το NO δρα βακτηριοστατικά, ελέγχοντας δραστικά την ανάπτυξη των *Candida albicans*, *E.coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Helicobacter pylori*, αμοιβάδων και παρασίτων με παρόμοια δράση στο λεπτό και παχύ έντερο, ενώ ταυτόχρονα συνεισφέρει στην ακεραιότητα του εντερικού φραγμού και του γαστρικού βλεννογόνου, αυξάνει την σπλαγχνική κυκλοφορία και την κινητικότητα του εντέρου και ενεργοποιεί την ανοσιακή απόκριση <sup>(250,258)</sup>.

2. **Μέσω παραγωγής ανοσοσφαιρινών:** ορισμένα στελέχη προβιοτικών (όπως ο *Saccharomyces Cerevisiae boulardii*) διεγείρουν την IgA ανοσιακή απόκριση <sup>(259,260)</sup>

3. **Μέσω του ανταγωνισμού τους με τα παθογόνα:** τα προβιοτικά ανταγωνίζονται με τα παθογόνα:

- Ως προς τους υποδοχείς προσκόλλησης των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων, αποκλείοντας μηχανικά τους υποδοχείς προσκόλλησης των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων και αναστέλλοντας την προσκόλληση των παθογόνων επί του βλεννογόνου. Εκτός του άμεσου ανταγωνισμού επί των θέσεων προσκόλλησης, τα προβιοτικά αναστέλλουν και έμμεσα την προσκόλληση των παθογόνων μέσω της διάσπασης (εστερική υδρόλυση) των θέσεων προσκόλλησης των επιθηλιακών εντερικών κυττάρων <sup>(31)</sup>, της αύξησης παραγωγής βλεννίνης <sup>(251,253,261)</sup> και της αύξησης της κινητικότητας του γαστρεντερικού αυλού <sup>(262)</sup>.
- Ως προς τα διατροφικά στοιχεία τα οποία είναι απαραίτητα για τον πολλαπλασιασμό τους (πχ σίδηρος). Επί παραδείγματι κάποια προβιοτικά, όπως ο *L. acidophilus* και ο *L. delbrueckii* συνθέτουν υδροξειδία του σιδήρου στην επιφάνειά τους, καταναλώνοντας το διαθέσιμο σίδηρο <sup>(263)</sup>.

### Επίδραση επί των μεταβολικών λειτουργιών του ξενιστή

Τα προβιοτικά επιδρούν επί πολλαπλών μεταβολικών λειτουργιών του ξενιστή καθώς μέσω της αποκατάστασης του μικροβιώματος συμβάλλουν:

1. στην πέψη και τον μεταβολισμό μακροθρεπτικών συστατικών,
2. στη σύνθεση βιταμινών και CLA,
3. στο μεταβολισμό ουσιών που διέρχονται δια μέσου της εντεροπατικής κυκλοφορίας,

ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ SACCHAROMYCES CEREVISIAE BOULARDII		
Γένος	Είδος	Στέλεχος
Saccharomyces	Cerevisiae	Boulardii

Πίνακας 35.4: Σύγχρονη ταξινόμηση *Saccharomyces cerevisiae boulardii*.

4. στο μεταβολισμό ξеноβιοτικών και φαρμάκων,
5. στη συστηματική ρύθμιση του μεταβολισμού του ξενιστή.

### Επίδραση επί της λειτουργίας του ανοσοποιητικού

Τα προβιοτικά επιδρούν τόσο στην εγγενή (έμφυτο), όσο και στην επίκτητο ανοσία. Η επίδραση τους επί της εγγενούς και επίκτητου ανοσίας εξαρτάται ποιοτικά και ποσοτικά από το στέλεχος του προβιοτικού <sup>(264)</sup>, συμβαίνει τόσο τοπικά, στους βλεννογόνους, όσο και συστηματικά <sup>(265)</sup> και περιλαμβάνει μια μεγάλη ποικιλία μοριακών και κυτταρικών μηχανισμών.

### Επίδραση Προβιοτικών επί της εγγενούς (εμφύτου) ανοσίας

Εκτός του ρόλου των προβιοτικών στην ακεραιότητα του εντερικού φραγμού, ορισμένα στελέχη προβιοτικών αυξάνουν την φαγοκυτταρική ικανότητα των μακροφάγων και των πολυμορφοπύρηνων, επάγουν την παραγωγή νιτρικού οξειδίου και φλεγμονωδών κυτταροκινών ενισχύοντας την αντιική τους δράση, επάγουν την ενεργοποίηση των NK κυττάρων και ενεργοποιούν τον πολλαπλασιασμό των CD4 κυττάρων και την λυμφολυτική ικανότητα τους στις πλάκες του Peyer. <sup>(266,267)</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι η ενίσχυση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας είναι υψηλότερη στα πολυμορφοπύρρηνα σε σχέση με τα μονοκύτταρα, και παραμένει ακόμα και τρεις μήνες μετά την διακοπή της λήψης των προβιοτικών σκευασμάτων.

### Επίδραση Προβιοτικών επί της επίκτητου ανοσίας

**Κυτταρική ανοσία:** Η δράση των προβιοτικών στα T-λεμφοκύτταρα μεσολαβείται από τα δένδριτικά κύτταρα, τα οποία ενισχύουν ή καταστέλλουν την ανάπτυξη των ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων <sup>(250)</sup> επάγοντας μια Th1 ανοσιακή απόκριση <sup>(268,269)</sup>.

**Χυμική ανοσία:** Η λήψη προβιοτικών προάγει την παραγωγή των ανοσοσφαιρινών IgA <sup>(259,260)</sup>, IgM και IgG στον εντερικό βλεννογόνο και την συστηματική παραγωγή IgA. Η παραγωγή IgA από το έντερο παίζει κυρίαρχο ρόλο στην τοπική άμυνα και λειτουργεί ως σημαντικός φραγμός στην είσοδο παθογόνων βακτηρίων, τοξινών, ιών και διαιτητικών αντιγόνων.

### Επίδραση επί της λειτουργίας του άξονα εγκεφάλου-εντέρου (Εγκεφαλο-εντερικός άξονας/Gut-Brain Axis)

Η επίδραση των προβιοτικών στην λειτουργία του εγκεφαλο-εντερικού άξονα γίνεται τόσο μέσω προϊόντων

της μεταβολικής δραστηριότητας των βακτηρίων (π.χ. λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου), όσο και μέσω της ανοσορυθμιστικής τους δράσης, αποτελώντας ένα πεδίο εκτεταμένης μελλοντικής έρευνας.

### Κριτήρια ταξινόμησης ενός μικροοργανισμού ως Προβιοτικού

Για να χαρακτηριστεί ένας μικροοργανισμός ως προβιοτικός οφείλει να πληροί συγκεκριμένα κριτήρια που έχουν θεσπιστεί και τα οποία αφορούν τα τεχνολογικά χαρακτηριστικά, την δράση και την ασφάλεια των μικροοργανισμών <sup>(268-271)</sup>.

Τα πιο προσφάτως καθοριζόμενα κριτήρια είναι των Brochers et al., 2009 <sup>(268)</sup>, σύμφωνα με τα οποία:

1. Ο μικροοργανισμός πρέπει να έχει πλήρως καθοριστεί ως προς το γένος, το είδος και το στέλεχος.
2. Ο μικροοργανισμός πρέπει να είναι ασφαλής για τον άνθρωπο:
  - Δεν πρέπει να είναι παθογόνος.
  - Δεν πρέπει να είναι ανθεκτικός στα αντιβιοτικά ή να φέρει μετάθετα γονίδια ανθεκτικότητας σε αντιβιοτικά.
3. Ο μικροοργανισμός πρέπει να επιβιώνει της διέλευσης του από το χαμηλό pH του στομάχου και από τα χολικά οξέα.
4. Ο μικροοργανισμός πρέπει να διαθέτει ικανότητα προσκόλλησης στον εντερικό βλεννογόνο και ικανότητα αποικισμού του εντέρου.
5. Ο μικροοργανισμός πρέπει να διαθέτει αποδεδειγμένα οφέλη υγείας:
  - Να διαθέτει αντιμικροβιακές ιδιότητες και ιδιότητες ανταγωνισμού των παθογόνων βακτηρίων.
  - Να έχει μια τουλάχιστον κλινική μελέτη φάσης 2.
6. Ο μικροοργανισμός πρέπει να παραμένει ζωντανός κατά την παρασκευή και την αποθήκευσή του.

### Προβιοτικά στην κλινική πράξη

Ο σημαντικός ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στην ομοιοστασία του οργανισμού, σε συνδυασμό με τον ρόλο της δυσβίωσης στην παθοφυσιολογία ενός μεγάλου αριθμού νοσημάτων, οδήγησε την τελευταία εικοσαετία σε μια «έκρηξη» των βιβλιογραφικών αναφορών σχετικά

με τον πιθανό ρόλο που διαδραματίζουν τα προβιοτικά στην τροποποίηση της φυσικής πορείας των νοσημάτων αυτών μέσω της δυνητικής αντιμετώπισης της δυσβίωσης και της αποκατάστασης του εντερικού μικροβιώματος (Εικόνα 35.19).

### Προβιοτικά και νοσήματα του γαστρεντερικού

Η μερίδα του λέοντος των βιβλιογραφικών αναφορών σχετικά με τον ρόλο που διαδραματίζουν τα προβιοτικά στην πρόληψη ή/και την τροποποίηση της νόσου, αφορούν στα νοσήματα του γαστρεντερικού.

Παρά την πληθώρα των γαστρεντερικών νοσημάτων, στα οποία η χορήγηση των προβιοτικών συνοδεύτηκε από ενθαρρυντικά αποτελέσματα, η Αμερικάνικη Εταιρεία Γαστρεντερολογίας στις προσφάτως αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες (2020) <sup>(276)</sup> συνιστά την χορήγηση προβιοτικών μόνο στις κάτωθι καταστάσεις (Πίνακας 35.5).

Στην συνέχεια του κεφαλαίου περιγράφονται οι λοιπές γαστρεντερικές παθήσεις στις οποίες η χορήγηση προβιοτικών έχει πιθανό ρόλο στην πρόληψη ή βελτίωση της πρόγνωσης τους.

### Διάρροια

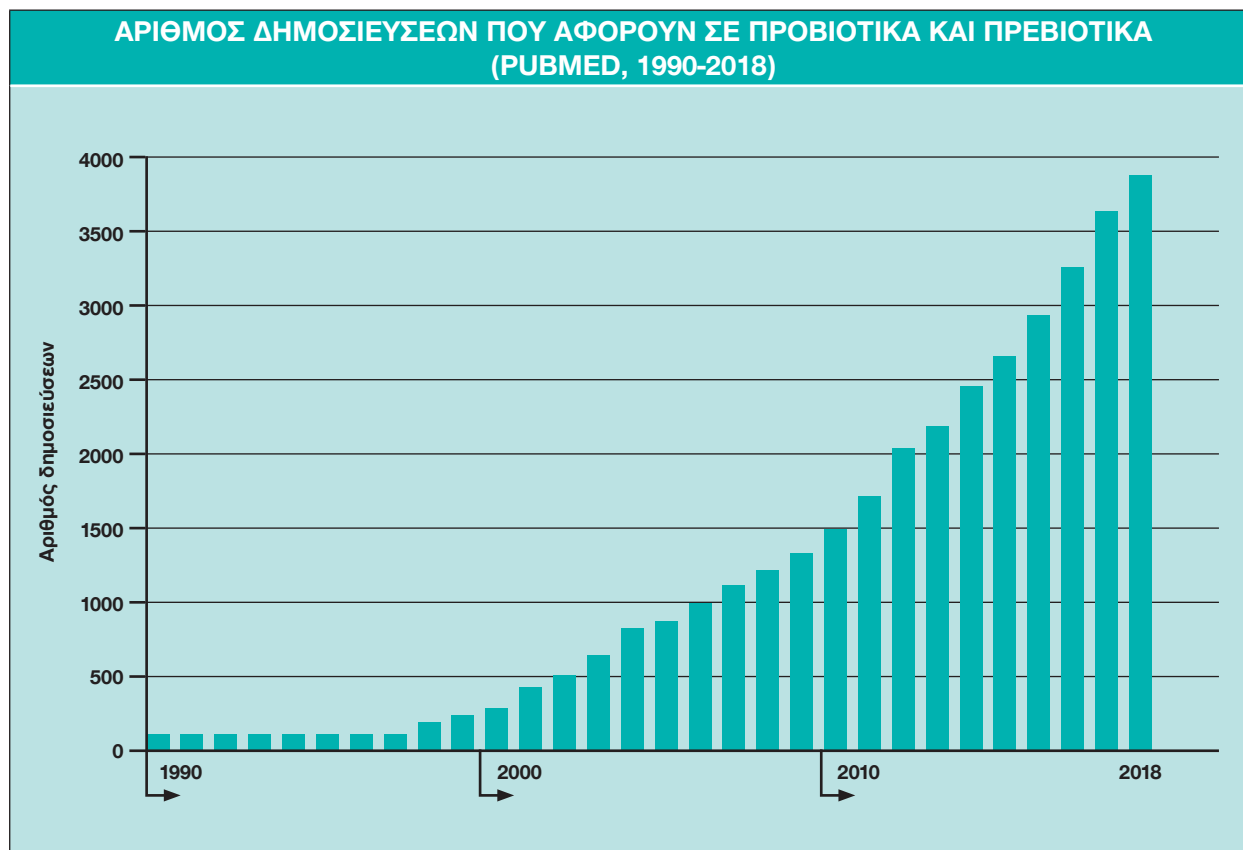
#### Πρόληψη οξείας διάρροιας

Για την πρόληψη της οξείας διάρροιας σε παιδιά και ενήλικους υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι τα προβιοτικά στελέχη *Lactobacillus GG*, *L. casei* DN-114 001 και *S. boulardii* είναι αποτελεσματικά, υπό προϋποθέσεις <sup>(277,278)</sup>.

#### Θεραπεία οξείας διάρροιας

Διαφορετικά προβιοτικά στελέχη συμπεριλαμβανομένων του *L. reuteri* ATCC 55730, του *L. rhamnosus GG*, του *L. casei* DN-114 001 και του *Saccharomyces cerevisiae boulardii* αποδείχθηκαν αποτελεσματικά στην μείωση της βαρύτητας και της διάρκειας της οξείας λοιμώδους διάρροιας στα παιδιά <sup>(279,280)</sup>.

Τα δεδομένα από την αποτελεσματικότητα χορήγησης των προβιοτικών επί ιογενούς διάρροιας είναι περισσότερα και πιο αξιόπιστα εν συγκρίσει με τα αντίστοιχα δεδομένα που αφορούν στην αποτελεσματικότητα χορήγησης των προβιοτικών σε διάρροια μικροβιακής ή παρασιτικής αιτιολογίας.



Εικόνα 35.19: Αριθμός δημοσιεύσεων που αφορούν σε Προβιοτικά και Πρεβιοτικά στην πλατφόρμα του PubMed κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ 1990 και 2018: Διακρίνεται η εκθετική αύξηση των δημοσιεύσεων μετά το 2000. (Προσαρμογή από Hutkins, 2019).

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ

Ένδειξη	Προτεινόμενο Προβιοτικό Στέλεχος
<p><b>Πρόληψη νεκρωτικής εντεροκολίτιδας σε νεογνά &lt;37 εβδομάδων κύησης και χαμηλού βάρους γέννησης (&lt;2.500 γραμμάρια)</b></p>	<p>Συνιστάται:</p> <p><b>συνδυασμός προβιοτικών του γένους <i>Lactobacillus</i> και <i>Bifidobacterium</i>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>L. rhamnosus</i> ATCC 53103 και <i>B. longum</i> subsp <i>infantis</i> ή</li> <li>• <i>L. casei</i> και <i>B. breve</i> ή</li> <li>• <i>L. rhamnosus</i>, <i>L. acidophilus</i>, <i>L. casei</i>, <i>B. longum</i> subsp <i>infantis</i>, <i>B. bifidum</i> και <i>B. longum</i> subsp <i>longum</i> ή</li> <li>• <i>L. acidophilus</i> και <i>B. longum</i> subsp <i>infantis</i> ή</li> <li>• <i>L. acidophilus</i> και <i>B. bifidum</i> ή</li> <li>• <i>L. rhamnosus</i> ATCC 53103 και <i>B. longum</i> Reuter ATCC BAA-999 ή</li> <li>• <i>L. acidophilus</i>, <i>B. bifidum</i>, <i>B. animalis</i> subsp <i>lactis</i> και <i>B. longum</i> subsp <i>longum</i></li> </ul> <p><b>ή μονοθεραπεία με:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>B. animalis</i> subsp <i>lactis</i> (συμπεριλαμβανομένου του DSM 15954), ή</li> <li>• <i>L. reuteri</i> (DSM 17938 ή ATCC 55730), ή</li> <li>• <i>L. rhamnosus</i> (ATCC 53103 ή ATC A07FA ή LCR 35)</li> </ul>
<p><b>Πρόληψη εντεροκολίτιδας από <i>Clostridium difficile</i> σε παιδιά και ενήλικες που λαμβάνουν αντιβιοτικά</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S.boulevardii</i> ή</li> <li>• Διπλός συνδυασμός: <i>L. acidophilus</i> CL1285 και <i>L. casei</i> LBC80R ή</li> <li>• Τριπλός συνδυασμός: <i>L. acidophilus</i>, <i>L. delbrueckii</i> subsp <i>bulgaricus</i>, και <i>B. bifidum</i> ή</li> <li>• Τετραπλός συνδυασμός: <i>L.acidophilus</i>, <i>L.delbrueckii</i> subsp <i>bulgaricus</i>, <i>B.bifidum</i>, και <i>Streptococcus salivarius</i> subsp <i>thermophilus</i></li> </ul>
<p><b>Αντιμετώπιση της ληκυθίτιδας, σε παιδιά και ενήλικες</b></p>	<p>Οκταπλός συνδυασμός :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>L. paracasei</i> subsp <i>paracasei</i> DSM 24733,</li> <li>2. <i>L. plantarum</i> DSM 24730,</li> <li>3. <i>L. acidophilus</i> DSM 24735,</li> <li>4. <i>L. delbrueckii</i> subsp <i>bulgaricus</i> DSM 24734,</li> <li>5. <i>B. longum</i> subsp <i>longum</i> DSM 24736,</li> <li>6. <i>B. breve</i> DSM 24732,</li> <li>7. <i>B. longum</i> subsp <i>infantis</i> DSM 24737,</li> <li>8. <i>S. salivarius</i> subsp <i>thermophilus</i> DSM 24731</li> </ol>

Πηγή: AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2020;159:697–705

Πίνακας 35.5: Ενδείξεις χορήγησης προβιοτικών στα νοσήματα του γαστρεντερικού (Αμερικάνικη Εταιρεία Γαστρεντερολογίας, 2020).

Αξίζει να σημειωθεί ότι κάθε προβιοτικό στέλεχος έχει διαφορετικό μηχανισμό δράσης. Σημαντικός είναι επίσης ο χρόνος χορήγησης των προβιοτικών <sup>(279)</sup>.

### **Διάρροια σχετιζόμενη με αντιβιοτικά**

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις, ότι τα προβιοτικά στελέχη *S. boulardii* και *L. rhamnosus* GG είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη και αντιμετώπιση της διάρροιας που σχετίζεται με αντιβιοτικά σε ενήλικες και παιδιά <sup>(277)</sup>.

### **Διάρροια από ακτινοθεραπεία**

Υπάρχουν ορισμένα, μη επαρκή δεδομένα ότι η χορήγηση του VSL#3 (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *Streptococcus thermophilus*), μπορεί να είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της επαγόμενης από ακτινοθεραπεία διάρροιας.

### **Εκρίζωση *H. pylori***

Ο ρόλος των προβιοτικών στην θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori* είναι διπλός:

1. Αρκετά προβιοτικά είδη του γένους των *Lactobacillus* και των *Bifidobacterium*, όπως και ο *S. boulardii*, φαίνεται ότι μειώνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες της αντιβιοτικής θεραπείας εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου, αυξάνοντας με τον τρόπο αυτό την προσήλωση του ασθενούς στην θεραπευτική αγωγή.
2. Ορισμένα προβιοτικά στελέχη, όταν συγχρησιμοποιούνται με την κλασική θεραπεία, αυξάνουν το συνολικό ποσοστό εκρίζωσης και μειώνουν τις συνολικές παρενέργειες της αγωγής <sup>(281)</sup>.

### **Φλεγμονώδης νόσος εντέρου**

#### **Νόσος Crohn (CD)**

Η βιβλιογραφία σχετικά με την επαγωγή και την διατήρηση της ύφεσης σε πάσχοντες από CD είναι ετερογενής και δύσκολο να ερμηνευθεί. Εν μέρει, αυτό οφείλεται στον ασαφή ορισμό της έκτασης της φλεγμονής στους πάσχοντες και στον μικρό αριθμό ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στις δοκιμές. Επιπροσθέτως, πολύ λίγες μελέτες εξέτασαν την προσθετική επίδραση που μπορεί να έχουν τα προβιοτικά στην ενεργό CD. Οι καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες αφορούν στον ρόλο που διαδραματίζουν τα προβιοτικά στην διατήρηση της ύφεσης σε πάσχοντες από CD και στις οποίες δεν φαίνεται ότι παρέχουν κάποια σημαντικά κλινικά οφέλη <sup>(282,283)</sup>.

#### **Ελκώδης κολίτιδα**

Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση

χορήγησης των προβιοτικών σε πάσχοντες από ελκώδη κολίτιδα. Η πλειονότητα εξ αυτών, αφορούσε σε περιορισμένο αριθμό ασθενών, ενώ μόνο λίγες ήταν τυχαίοι και ελεγχόμενες. Σε ορισμένες πάντως εξ αυτών η χορήγηση προβιοτικών συνοδεύτηκε από μείωση της βαρύτητας της νόσου <sup>(284-286)</sup>. Η επίδραση της χορήγησης των προβιοτικών στην μείωση της βαρύτητας της νόσου επιβεβαιώθηκε και από δύο μεγάλες μετα-αναλύσεις <sup>(287,288)</sup>.

Άξιο αναφοράς είναι και το γεγονός ότι η χορήγηση προβιοτικών (*E. coli* Nissle 1917 <sup>(289)</sup> και *Lactobacillus* GG <sup>(290)</sup>) απεδείχθη ως εξίσου αποτελεσματική με την μεσαλαζίνη στην διατήρηση της ύφεσης της νόσου.

Όπως προαναφέρθηκε, η βασική ένδειξη χορήγησης προβιοτικών στην ελκώδη κολίτιδα <sup>(276)</sup> είναι η αντιμετώπιση της ληκυθίτιδας, σε παιδιά και ενήλικες με επιπλεγμένη νόσο.

### **Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου**

Η χορήγηση του προβιοτικού στελέχους *Bifidobacterium infantis* 35624 σε πάσχοντες από ΣΕΕ, συνοδεύεται από στατιστικά σημαντική μείωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου (κοιλιακό άλγος, φούσκωμα, ατελής κένωση, αυξημένη παραγωγή αερίων, διαταραχή λειτουργικότητας εντέρου) <sup>(291)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι εναντιθέσει με τα ευεργετικά αποτελέσματα της χορήγησης προβιοτικών του γένους *Bifidobacteria*, τα προβιοτικά του γένους *Lactobacilli* δεν φαίνεται να έχουν ευεργετική επίδραση επί των συμπτωμάτων του συνδρόμου <sup>(292)</sup>. Η ευεργετική επίδραση των *Bifidobacteria*, φαίνεται ότι επάγεται από ένα συστηματικό μηχανισμό, όπως προδίδει η αύξηση του λόγου IL-10/IL-12 στον ορό, που προκαλείται από την χορήγηση του *B. infantis* σε πάσχοντες από ΣΕΕ <sup>(293)</sup>. Ο λόγος IL-10/IL-12 είναι μειωμένος τόσο στον ορό, όσο και στον εντερικό βλεννογόνο σε πάσχοντες από ΣΕΕ, αντικατοπτρίζοντας ένα πιθανό βιοδείκτη της βαρύτητας του συνδρόμου <sup>(294)</sup>.

### **Δυσανεξία στην λακτόζη**

Η δυσανεξία στη λακτόζη εμφανίζεται σε περιπτώσεις συγγενούς ή επίκτητης μειωμένης ή μηδενικής παραγωγής λακτάσης από το λεπτό έντερο. Στους πάσχοντες, η αδιάσπαστη λακτόζη οδηγείται στο παχύ έντερο όπου ζυμώνεται, οδηγώντας στην παραγωγή υδρογόνου, διοξειδίου του άνθρακα και οργανικών οξέων με αποτέλεσμα την πρόκληση σύσπασης του εντερικού τοιχώματος των επίμυων, την παραγωγή αερίων και την πρόκληση διάρροιας. Η βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων εξαρτάται από τον βαθμό ανεπάρκειας του ενζύμου.

Η αναγκαιότητα περιορισμού της λακτόζης της διαίτας οδηγεί αυτούς τους ασθενείς σε περιορισμένη κατα-



νάλωση γαλακτοκομικών. Εν αντιθέσει πάντως με το γάλα, η κατανάλωση γιαουρτιού δεν προκαλεί έντονη συμπτωματολογία, καθώς η λακτόζη έχει ήδη υποστεί εν μέρει ζύμωση, μέσω της βακτηριακής β-γαλακτοσιδάσης. Η μελέτη της επίδρασης χορήγησης των προβιοτικών μικροοργανισμών σε πάσχοντες από δυσανεξία στην λακτόζη αφορά μελέτες που αφορούσαν κατανάλωση γιαουρτιού στο οποίο προστέθηκαν καλλιέργειες *S. thermophilus* and *L. delbrueckii* ssp. *Bulgaricus* <sup>(295,296)</sup>. Η κατανάλωση του συγκεκριμένου γιαουρτιού συνοδεύτηκε από βελτίωση της πέψης της λακτόζης και ύφεση της συμπτωματολογίας λόγω αυξημένης δραστηριότητας της βακτηριακής β-γαλακτοσιδάσης.

### Κοιλιοκάκη

Η κύρια θεραπευτική προσέγγιση της κοιλιοκάκης είναι ο πλήρης αποκλεισμός των διατροφικών πηγών που περιέχουν γλουτένη <sup>(297,298)</sup>. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην παρακολούθηση μιας δίαιτας χωρίς γλουτένη, με την συμμόρφωση στην θεραπεία να ποικίλλει ευρέως, από 80% περίπου σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί πριν από την ηλικία των 4 ετών έως <40% σε αυτούς που έχουν διαγνωστεί μετά την ηλικία των 4 ετών <sup>(299)</sup>.

Οι πρόσφατες εξελίξεις στην αναγνώριση της παθοφυσιολογίας της νόσου έχουν συμβάλει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών επιλογών, όπως η γενετικά τροποποιημένη γλουτένη, οι αναστολείς ζονουλίνης, οι αναστολείς τρανσγλουταμινάσης ιστού και, προσφάτως, τα προβιοτικά <sup>(300)</sup>.

Ο ρόλος των προβιοτικών ως συμπληρωματική αγωγή σε πάσχοντες από κοιλιοκάκη έχει μελετηθεί κυρίως *in vitro* και περιλαμβάνει, **(Εικόνα 35.20)**:

- 1. Την βελτίωση της πέψης των πεπτιδίων γλιαδίνης:** Οι De Angelis και συν. <sup>(301)</sup> εξέτασαν την επίδραση του προβιοτικού παρασκευάσματος VSL#3 (συνδυασμός οκτώ προβιοτικών στελεχών: *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*, and *Streptococcus thermophilus*) στην υδρόλυση των πεπτιδίων γλιαδίνης. Το συγκεκριμένο σκεύασμα ήταν εξαιρετικά αποτελεσματικό στην υδρόλυση των πεπτιδίων γλιαδίνης, ενώ άξιο αναφοράς είναι το γεγονός ότι η ξεχωριστή χορήγηση των οκτώ προβιοτικών στελεχών δεν επέδειξε ανάλογη επίδραση, γεγονός που καταδεικνύει συνεργιστική δράση των οκτώ στελεχών στην πέψη των πεπτιδίων.
- 2. Τη βελτίωση της αυξημένης εντερικής διαπερατότητας:** Ορισμένα στελέχη (*B. bifidum* IATA-ES2, *B. lactis*) <sup>(302,303)</sup> έχουν συσχετιστεί με βελτίωση της εντερικής διαπερατότητας κάτι που σχετίζεται με

μείωση της φλεγμονώδους απόκρισης και μείωση της βλάβης του εντερικού βλεννογόνου.

- 3. Τη μείωση της φλεγμονώδους απόκρισης:** Ορισμένα στελέχη (*B. longum* CECT 7347, *L. casei* ATCC 9595) <sup>(304,305)</sup>, έχουν άμεση αντιφλεγμονώδη δράση, τροποποιώντας την βαρύτητα της Th1 φλεγμονώδους απόκρισης και μειώνοντας την βαρύτητα της βλάβης του εντερικού βλεννογόνου.

Εν αντιθέσει με την πληθώρα των *in vitro* μελετών, μόνο λίγες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε ανθρώπους. Στην καλύτερα σχεδιασμένη εξ αυτών, η χορήγηση *B. infantis* σε πάσχοντες από κοιλιοκάκη συνοδεύτηκε από βελτίωση της συμπτωματολογίας από το γαστρεντερικό (βελτίωση πέψης, μείωση κοιλιακού άλγους και δυσκοιλιότητας) <sup>(306)</sup>.

Παραδόξως σε αυτούς τους ασθενείς δεν περιγράφηκε βελτίωση της εντερικής διαπερατότητας και μείωση των δεικτών φλεγμονής, υποδηλώνοντας κάποιον διαφορετικό μηχανισμό βελτίωσης της παθοφυσιολογίας της νόσου (πιθανώς μέσω της τροποποίησης της έμφυτης ανοσίας).

### Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος (Non Alcoholic Fatty Liver Disease-NAFLD)

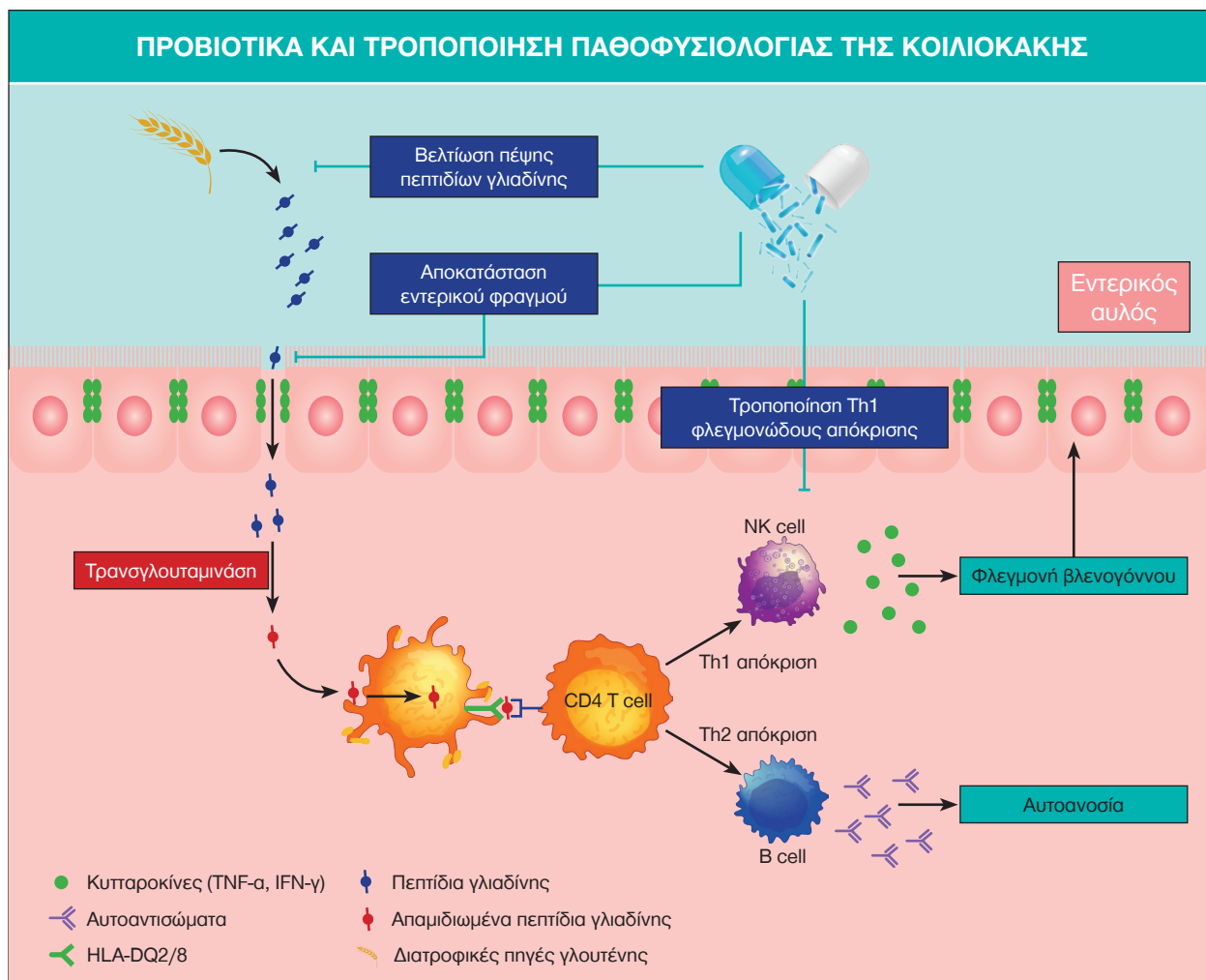
Ο πιθανός θεραπευτικός ρόλος της χορήγησης προβιοτικών στην NAFLD, στήριχθηκε στην αποκατάσταση της δυσβίωσης και ως εκ τούτου στην αποκατάσταση των παθοφυσιολογικών συμβάντων που αυτή επιφέρει **(Εικόνα 35.21)**.

Πράγματι μια πληθώρα μελετών σε πειραματικά ζωικά μοντέλα NAFLD οδήγησε στην συλλογή πολλά υποσχόμενων δεδομένων σχετικά με τον πιθανό θεραπευτικό ρόλο της χορήγησης προβιοτικών (βελτίωση ευαισθησίας στην ινσουλίνη, μείωση ALT, βελτίωση λιπιδαιμικού προφίλ, αποκατάσταση ηπατικής ιστοπαθολογίας) <sup>(308-312)</sup>, τα οποία με την σειρά τους οδήγησαν σε διεξαγωγή μελετών σε ανθρώπους.

Στις μελέτες αυτές η χορήγηση προβιοτικών σε πάσχοντες από NAFL συνοδεύτηκε από:

1. μείωση των ALT & AST <sup>(313-316)</sup>,
2. σημαντική μείωση της ηπατικής στεάτωσης <sup>(314-316)</sup>,
3. μείωση των δεικτών συστηματικής φλεγμονής <sup>(314)</sup>,
4. βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ <sup>(316)</sup>,
5. και μείωση του δείκτη HOMA-IR <sup>(316)</sup>

Τα χορηγούμενα προβιοτικά στελέχη στις ανωτέρω μελέτες ήταν ο *Lactobacillus acidophilus* <sup>(313)</sup>, ο συνδυασμός *Lactobacillus acidophilus* ATCC B3208, *Bifidobacterium lactis* DSMZ 32269, *Bifidobacterium bifidum* ATCC SD6576 και *Lactobacillus rhamnosus*



**Εικόνα 35.20: Σχηματική απεικόνιση προτεινόμενων μηχανισμών με τους οποίους τα προβιοτικά τροποποιούν την παθοφυσιολογία της κοιλιοκάκης. 1) βελτίωση της πέψης των πεπτιδίων γλιαδίνης, 2) βελτίωση της αυξημένης εντερικής διαπερατότητας και 3) μείωση της φλεγμονώδους απόκρισης.**

DSMZ 21690 <sup>(314)</sup>, ο συνδυασμός *Lactobacillus rhamnosus* PXN<sup>®</sup> 54<sup>TM</sup>, *Bifidobacterium bifidum* PXN<sup>®</sup> 23<sup>TM</sup>, *Lactobacillus acidophilus* PXN<sup>®</sup> 35<sup>TM</sup>, *Lactobacillus plantarum* PXN<sup>®</sup> 47<sup>TM</sup> και *Lactobacillus bulgaricus* PXN<sup>®</sup> 39<sup>TM</sup> <sup>(315)</sup>, και συνδυασμός προβιοτικών των γενών *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* και *Streptococcus* <sup>(316)</sup>.

Όπως προαναφέρθηκε επί δυσβίωσης προκαλείται αυξημένη εντερική διαπερατότητα μέσω της χαλάρωσης των σφικτών συνδέσεων των επιθηλιακών κυττάρων του βλενογόνου, της μείωσης του πάχους της βλέννας, της μείωσης παραγωγής αντιμικροβιακών πεπτιδίων και της μείωσης έκκρισης της IgA. Η αυξημένη διαπερατότητα, διεγείρει μια χρόνια φλεγμονώδη απόκριση και μια συστηματική μετατόπιση παθογόνων βακτηρίων και μοριακών προτύπων παθογόνων (PAMPs), όπως οι λιποπολυσακχαρίτες και οι πρωτεογλυκάνες. Η είσοδος των παθογόνων και των PAMPs στο ήπαρ μέσω

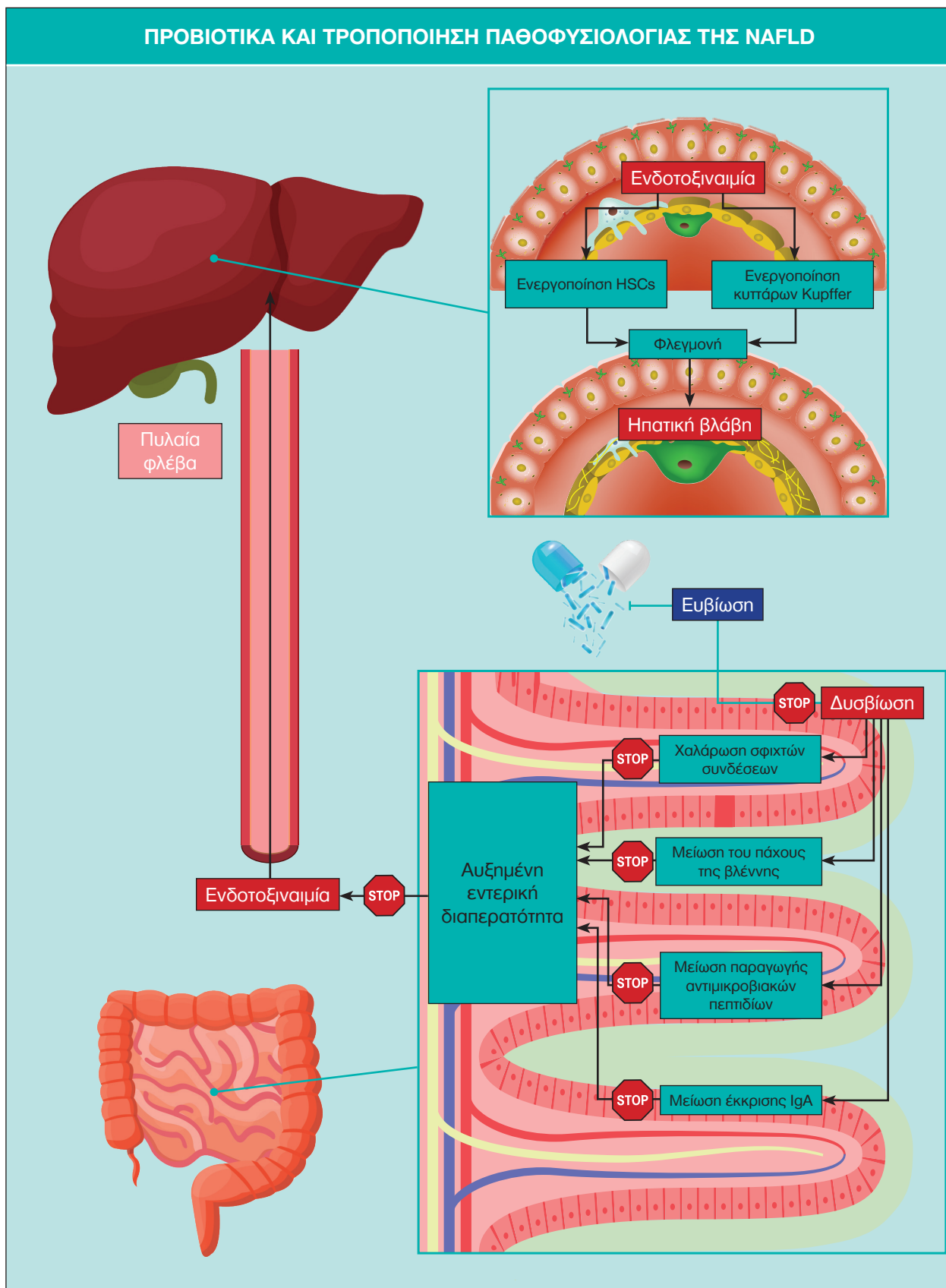
της πυλαίας φλέβας, επάγει μια φλεγμονώδη απόκριση στην οποία εμπλέκονται τα ηπατοκύτταρα, τα κύτταρα Kupffer και τα κύτταρα HSCs με τελικό αποτέλεσμα την επιδείνωση της ηπατικής βλάβης.

Η χορήγηση προβιοτικών αποκαθιστά την ακεραιότητα του εντερικού βλενογόνιου φραγμού μειώνοντας την ενδοτοξιναιμία και την ηπατική φλεγμονή. Επιπροσθέτως μέσω των Tregs ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση.

Η παθοφυσιολογική συσχέτιση της δυσβίωσης με την πρόκληση και εξέλιξη της NAFLD καθώς και οι προτεινόμενοι μηχανισμοί με τους οποίους τα προβιοτικά τροποποιούν την παθοφυσιολογία της νόσου απεικονίζονται σχηματικά στην **εικόνα 35.21**.

**Κίρρωση ήπατος, ηπατική εγκεφαλοπάθεια και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα**

Η θεραπευτική χορήγηση προβιοτικών στην κίρρωση,



Εικόνα 35.21: Προτεινόμενοι μηχανισμοί με τους οποίους τα προβιοτικά τροποποιούν την παθοφυσιολογία της NAFLD.

στηρίχθηκε στην συχνή εμφάνιση αλλαγών του μικροβιώματος (με μείωση των *Bifidobacteria*) και ανάπτυξης του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης στους κίρρωτικούς ασθενείς. Αν και οι διεξαχθείσες μελέτες συνοδεύονται από αντικρουόμενα αποτελέσματα, η αποκατάσταση του μικροβιώματος, η μείωση της ενδοτοξιναιμίας και των δεικτών συστηματικής φλεγμονής<sup>(317)</sup>, η βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας και η μείωση των πτώσεων<sup>(318)</sup>, και η ενίσχυση της φαγοκυτταρικής ικανότητας των πολυμορφοπύρηνων<sup>(319)</sup> αποτελούν υποσχόμενα ευρήματα που καθιστούν αναγκαία την διεξαγωγή μελλοντικών μελετών.

Σε ότι αφορά στην χορήγηση προβιοτικών σε πάσχοντες από ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, οι διεξαχθείσες μελέτες είναι περιορισμένες. Στην σημαντικότερη εξ αυτών η προεγχειρητική και μετεγχειρητική χορήγηση προβιοτικών σε πάσχοντες από ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα συνοδεύτηκε από καλύτερη αποκατάσταση της ηπατικής λειτουργίας και μειωμένη συχνότητα διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών<sup>(320)</sup>.

### Καρκίνος παχέος εντέρου

#### *Προβιοτικά και πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου*

Ο ρόλος των προβιοτικών στην πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου αφορά:

- 1. Στην αποκατάσταση της δυσβίωσης και ως εκ τούτου στην αποκατάσταση της αυξημένης εντερικής διαπερατότητας και στην αποκατάσταση της χρόνιας φλεγμονής.** Η αποκατάσταση της αυξημένης εντερικής διαπερατότητας είναι σημαντική καθώς μειώνεται ο αριθμός των πιθανών καρκινογόνων που απορροφώνται από το εντερικό επιθήλιο<sup>(321,322)</sup>. Εξίσου σημαντικός είναι και ο ρόλος της χρόνιας φλεγμονής στην καρκινογένεση, καθώς η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών προκαλεί διαταραχή της απόπτωσης<sup>(323,324)</sup>.
- 2. Στην μείωση παραγωγής καρκινογόνων μεταβολιτών μέσω της μείωσης της δραστηριότητας των ενζύμων που εμπλέκονται στην παραγωγή τους<sup>(325)</sup>.** Είναι γνωστό ότι ορισμένα ένζυμα, όπως η β-γλυκοσιδάση, η β-γλυκουρονιδάση, η νιτρική αναγωγάση, η αζορεδοκτάση, μετατρέπουν τους αρωματικούς υδρογονάνθρακες και τις αμίνες σε καρκινογόνους μεταβολίτες όπως οι φαινόλες, οι κρεσόλες, οι αμίνες και η αμμωνία. Η επαγόμενη από τα προβιοτικά μείωση της δραστηριότητας αυτών των ενζύμων μειώνει την παραγωγή καρκινογόνων μεταβολιτών.
- 3. Στην τροποποίηση της ανοσιακής απόκρισης με τελικό αποτέλεσμα την ενίσχυση της ανο-**

**σοεπιτήρησης και την επαγωγή απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων<sup>(326-329)</sup>.** Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι οι ανοσοτροποιστικές ιδιότητες των προβιοτικών εξαρτώνται από το χορηγούμενο στέλεχος. Επιπροσθέτως οι Galdeano και συν.<sup>(326)</sup> επισήμαναν την σημασία της δόσολογίας (περίπου 10<sup>9</sup> CFUs ημερησίως) και του χρόνου παραμονής του προβιοτικού στελέχους στο έντερο, (που κυμαινόταν μεταξύ 48 και 72 ωρών), ως τα βέλτιστα χαρακτηριστικά για την πρόκληση ανοσοδιέγερσης στον ξενιστή.

#### *Προβιοτικά και θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου*

Τα δεδομένα σχετικά με τον ρόλο των προβιοτικών στην θεραπεία της νόσου, αν και περιορισμένα, είναι πολλά υποσχόμενα. Αρκετά δεδομένα καταδεικνύουν ένα σημαντικό ρόλο των βακτηρίων του μικροβιώματος επί της ρύθμισης της ανοσιακής απόκρισης, κάτι που με την σειρά του επηρεάζει την ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και ανοσοθεραπεία<sup>(330-332)</sup>. Επιπροσθέτως αρκετά δεδομένα τόσο από μελέτες σε ζώα, όσο και σε ανθρώπους, καταδεικνύουν ότι η χορήγηση προβιοτικών επικουρικά της κλασσικής θεραπείας μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής (π.χ. βλεννογονίτιδα, διάρροια από ακτινοθεραπεία κλπ)<sup>(333-340)</sup>.

#### **Λειτουργική δυσκοιλιότητα**

Οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους τα προβιοτικά συμβάλλουν στην αντιμετώπιση της λειτουργικής δυσκοιλιότητας περιλαμβάνουν:

1. την τροποποίηση του μικροβιώματος, το οποίο σε πάσχοντες από λειτουργική δυσκοιλιότητα παρουσιάζει διαταραχές
2. και την αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος και SCFAs, τα οποία μειώνουν το ενδοαυλικό pH και ως εκ τούτου αυξάνουν την περισταλτικότητα του εντέρου, μειώνοντας τον χρόνο διάβασης των κοπράνων<sup>(341-344)</sup>

Σε μια μετα-ανάλυση του 2014, 14 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών, η χορήγηση προβιοτικών σε πάσχοντες από λειτουργική δυσκοιλιότητα συνοδεύτηκε από μείωση του χρόνου διέλευσης, βελτίωση της μορφής των κοπράνων και αύξηση του αριθμού των κενώσεων<sup>(345)</sup>.

Η ετερογένεια πάντως των διεξαχθεισών μελετών, όσον αφορά στα χρησιμοποιούμενα στέλεχη, στον χρόνο χορήγησης τους, στην δόση χορήγησής τους και στα κλινικά κριτήρια που θεσπίστηκαν για την αξιολόγηση του θεραπευτικού οφέλους, καθιστούν αναγκαία την διεξαγωγή καλύτερα σχεδιασμένων μελετών για τον ακριβή

καθορισμό και την ποσοτικοποίηση του οφέλους.

### Βρεφικοί κολικοί

Οι βρεφικοί κολικοί αποτελούν μια ιδιαίτερα συχνή κατάσταση στα βρέφη (10-20% του συνόλου των βρεφών). Εκδηλώνονται κλινικά με κλάμα, ευερεθιστότητα και καθυστέρηση κενώσεων, από την ηλικία των 3 εβδομάδων, με συχνότητα εμφάνισης > των 3 ημερών/εβδομάδα και υποχωρούν μετά από την ηλικία των 3 μηνών («κανόνας των τριών»<sup>(387)</sup>). Αν και δεν υπάρχει σαφής αιτιοπαθογένεια, φαίνεται ότι σε βρέφη με κολικούς εμφανίζεται δυσβίωση<sup>(388-390)</sup> η οποία προδιαθέτει σε φλεγμονή του εντέρου<sup>(391)</sup>.

Ως εκ τούτου τα προβιοτικά θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή.

Πράγματι αρκετές μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι το προβιοτικό *L. reuteri*, μειώνει τον χρόνο κλάματος και την ευερεθιστότητα βρεφών με κολικούς<sup>(392-394)</sup>.

### Προβιοτικά και νοσήματα του μεταβολισμού

Η επιβεβαιωμένη πλέον συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος με τον μεταβολισμό και της δυσβίωσης με τις διαταραχές αυτού, οδήγησαν στην εξέταση του πιθανού ρόλου που διαδραματίζει η χορήγηση των προβιοτικών στην αντιμετώπιση νοσημάτων του μεταβολισμού, όπως η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο και ο σακχαρώδης διαβήτης.

#### Παχυσαρκία

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση του 2020<sup>(346)</sup> περιγράφηκε ότι η χορήγηση προβιοτικών μπορεί να επηρεάσει το σωματικό βάρος και τον ΔΜΣ. Η επίδραση αυτή είναι ισχυρότερη όταν χορηγείται συνδυασμός στελεχών, εν συγκρίσει με την χορήγηση μεμονωμένων προβιοτικών, εντατικοποιείται δε, όταν τα προβιοτικά στελέχη συγχορηγούνται με πρεβιοτικά και όταν η χορήγηση τους συνδυάζεται με άσκηση και αλλαγές στην διατροφή. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί με τους οποίους τα προβιοτικά επεμβαίνουν στον μεταβολισμό, μέσω της αποκατάστασης του μικροβιώματος, περιλαμβάνουν:

1. Την μείωση των βακτηριακών στελεχών που παράγουν υψηλότερο αριθμό θερμίδων<sup>(145,146)</sup>.
2. Την αύξηση παραγωγής των SCFAs, τα οποία με την σειρά τους ασκούν ρυθμιστική δράση στην παραγωγή μεταβολικών δραστηρίων ορμονικών πεπτιδίων από τα ενδοκρινικά κύτταρα του εντέρου<sup>(347)</sup>.
3. Την αύξηση παραγωγής συζευγμένου λινολεϊκού οξέος (CLA - conjugated linoleic acid), το οποίο

δρώντας στον λιπώδη ιστό, μειώνει την λιπογένεση και αυξάνει την λιπόλυση<sup>(348)</sup>.

4. Την αποκατάσταση του εντερικού φραγμού και την μείωση της μεταβολικής ενδοτοξιναιμίας και της χρόνιας φλεγμονής, η οποία είναι γνωστό ότι προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη και την λεπτίνη, και προδιαθέτει σε υπερφαγία και παχυσαρκία<sup>(150,349)</sup>.
5. Τη μείωση του μεγέθους των λιποκυττάρων, μέσω της μείωσης της απορρόφησης των λιπαρών οξέων και της αύξησης της έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με την οξειδωση των λιπαρών οξέων<sup>(350)</sup>.

#### Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II

Αρκετές μετα-αναλύσεις της τελευταίας δεκαετίας<sup>(351-355)</sup> καταδεικνύουν τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζουν τα προβιοτικά στον γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Οι προτεινόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι εν πολλοίς κοινοί με τους μηχανισμούς που αφορούν στην επίδραση της χορήγησης προβιοτικών στην παχυσαρκία (αποκατάσταση του εντερικού φραγμού και μείωση μεταβολικής ενδοτοξιναιμίας, ρυθμιστική δράση επί της έκκρισης μεταβολικών δραστηρίων ορμονικών πεπτιδίων από τα ενδοκρινικά κύτταρα του εντέρου).

Στην πιο πρόσφατη διεξαχθείσα μετα-ανάλυση<sup>(351)</sup> επισημαίνεται η αποτελεσματικότητα της χορήγησης ενός συνδυασμού προβιοτικών στελεχών που περιλαμβάνει τα *L. acidophilus*, *S. thermophilus*, *L. bulgaricus* και/ή *B. lactis*, σε ημερήσια δόση  $7 \times 10^3$  έως  $100 \times 10^6$  CFUs για 6 έως 12 εβδομάδες, στους δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου, συμπεριλαμβανομένης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, της γλυκόζης νηστείας του πλάσματος, της ινσουλίνης νηστείας του πλάσματος και του δείκτη HOMA IR<sup>(356-364)</sup>.

#### Προβιοτικά και νοσήματα διαταραχής της ανοσιακής απόκρισης

Η τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος μέσω των προβιοτικών επηρεάζει τόσο την τοπική, όσο και την συστηματική ανοσιακή απόκριση. Αυτή η ανοσορυθμιστική τους δράση απετέλεσε το έναυσμα για την διεξαγωγή πληθώρας μελετών, σχετικά με τον ρόλο που δύναται να διαδραματίσει η χορήγηση τους στην πρόληψη και αντιμετώπιση νοσημάτων διαταραχής της ανοσιακής απόκρισης, όπως οι αλλεργίες, τα αυτοάνοσα και τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα<sup>(365)</sup>.

#### Αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα

Η χορήγηση προβιοτικών είτε ως συμπλήρωμα διατροφής, είτε στα πλαίσια της διατροφής (γάλα ή γιαούρτι) σε πάσχοντες από αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα, συ-

νοδεύεται από βελτίωση της βαρύτητας της συμπτωματολογίας<sup>(366)</sup>. Η κλινική βελτίωση αντικατοπτρίζει μια αντίστοιχη μεταβολή στο προφίλ των κυτταροκινών των πασχόντων από άσθμα και ρινίτιδα (αύξηση IL-10 και TGF-beta<sup>(367)</sup> και IFN-γ<sup>(368)</sup>). Τα στελέχη που έχουν μελετηθεί στην αλλεργική ρινίτιδα και το άσθμα είναι ο *L. acidophilus*, ο *L. delbrueckii sub bulgaricus*, ο *S. thermophilus*, το *B. clausii* και το *B. longum*<sup>(366-368)</sup>.

### Ατοπική δερματίτιδα

Ο ρόλος της χορήγησης προβιοτικών στην ατοπική δερματίτιδα έχει μελετηθεί τόσο σε ζωικά μοντέλα, όσο και στον άνθρωπο. Η χορήγηση προβιοτικών σε ζωικά μοντέλα, είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της βαρύτητας της νόσου και την αλλαγή του ανοσολογικού προφίλ των πειραματόζωων<sup>(369-372)</sup>.

Οι μελέτες που έγιναν σε ανθρώπους αφορούσαν στην προληπτική χορήγηση προβιοτικών σε εγκυμονούσες με ιστορικό ατοπίας. Πιο συγκεκριμένα η κατανάλωση προβιοτικών κατά την διάρκεια της κύησης από γυναίκες με ιστορικό ατοπίας (ρινίτιδα, άσθμα ή/και έκζεμα) συνοδεύτηκε από μείωση της επίπτωσης εμφάνισης ατοπικής δερματίτιδας στο παιδί<sup>(373-375)</sup>.

### Ρευματοειδής αρθρίτιδα (PA)

Σε πρώιμα ζωικά μοντέλα έχει περιγραφεί συσχέτιση μεταξύ της διαταραχής του εντερικού μικροβιώματος και της βαρύτητας της φλεγμονώδους απόκρισης στον αρθρικό χόνδρο<sup>(376)</sup>. Το εύρημα επιβεβαιώνεται και σε πάσχοντες από PA, όπου η διαταραχή του μικροβιώματος (μείωση της βακτηριακής ποικιλομορφίας) σχετίστηκε με την διάρκεια και την βαρύτητα της νόσου, καθώς και με τα επίπεδα του ρευματοειδούς παράγοντα<sup>(377)</sup>.

Αν και σε παλαιότερες μελέτες η χορήγηση προβιοτικών δεν σχετίστηκε με μείωση της βαρύτητας της PA<sup>(378)</sup>, πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν τα αντίθετα αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα η χορήγηση προβιοτικών σχετίστηκε με βελτίωση της βαρύτητας της νόσου<sup>(379)</sup>, μείωση της CRP και αλλαγή στο προφίλ των κυκλοφορούντων κυτταροκινών (μείωση IL-6, IL-10, IL-12, και TNF-α)<sup>(380,381)</sup>.

### Συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος

Σύμφωνα με την κλασική «υπόθεση του Stevens» ο αιτιολογικός παράγοντας του ΣΕΛ είναι ένας βακτηριακός πολυσακχαρίτης, ο οποίος ανευρίσκεται στον στοματοφάρυγγα, τον κόλπο ή το έντερο και επάγει μια αυτοάνοση απόκριση, η οποία προκαλεί την νόσο<sup>(382)</sup>. Σε πάσχοντες από ΣΕΛ, η αύξηση της INF-γ είναι ανάλογη της αναλογίας Firmicutes/bacteroides των κοπράνων, υποδηλώνοντας ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του μικροβιώματος και της βαρύτητας της φλεγμονώδους

απόκρισης και επιβεβαιώνοντας εν μέρει την «υπόθεση του Stevens»<sup>(383)</sup>.

Παρά την φαινομενική ύπαρξη μιας αιτιώδους συσχέτισης, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες που να αφορούν στην μελέτη της επίδρασης χορήγησης των προβιοτικών ως τροποποιητικά του ΣΕΛ. Αντιθέτως σε αρκετά ζωικά μοντέλα η χορήγηση επιλεγμένων προβιοτικών (*B. bifidum*, *Ruminococcus obeum*, *Blautia coccoides* και *L. casei* στέλεχος Shirota<sup>(384)</sup> και συνδυασμοί λακτοβάκιλλων ή μονοθεραπείας με *L. reuteri*<sup>(385)</sup>) συνοδεύτηκε από μείωση της βαρύτητας της φλεγμονώδους απόκρισης<sup>(384)</sup>, αλλαγή της σχέσης Treg/Th17 προς την επικράτηση των Treg<sup>(385,386)</sup>, μείωση των Anti-ssDNA IgG<sup>(385)</sup>, μείωση της πρωτεϊνουρίας<sup>(385)</sup> και αύξηση της επιβίωσης<sup>(385)</sup>.

### Ψωρίαση

Αν και τα δεδομένα μεταξύ της συσχέτισης του εντερικού μικροβιώματος, της χορήγησης προβιοτικών και της ψωρίασης είναι σχετικά περιορισμένα, είναι πολλά υποσχόμενα. Η ψωρίαση σχετίζεται παθοφυσιολογικά με την φλεγμονώδη νόσο του εντέρου<sup>(395)</sup>, ενώ και οι δυο παθήσεις σχετίζονται παθοφυσιολογικά με την δυσβίωση<sup>(396)</sup>.

Ο ρόλος της χορήγησης προβιοτικών στην ψωρίαση έχει μελετηθεί σε ζωικά μοντέλα ψωρίασης, επαγόμενης από μικοιμύδη. Σε αυτά, η χορήγηση *Lactobacillus reuterus* GMNL-77 είχε ως αποτέλεσμα την κλινικά σημαντική βελτίωση των βλαβών, με μείωση του ερυθρίματος, της απολέπισης και της διήθησης<sup>(397)</sup>. Ο μηχανισμός πίσω από την βελτίωση των βλαβών, φαίνεται ότι είναι η μείωση του TNF-α, της IL-6 και των προφλεγμονωδών κυτταροκινών του άξονα IL-23/IL-17<sup>(398)</sup>, μέσω της καταστολής των δένδριτικών CD103<sup>+</sup> κυττάρων τα οποία ασκούν ρυθμιστική δράση επί των Treg του γαστρεντερικού αυλού<sup>(399)</sup>.

Σε ανθρώπους, η επίδραση της χορήγησης προβιοτικών επί των προφλεγμονωδών κυτταροκινών επιβεβαιώθηκε σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας, όπου η χορήγηση *Bifidobacterium infantis* 35624 οδήγησε σε σημαντική μείωση των επιπέδων του TNF-α στο πλάσμα των ασθενών σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου<sup>(399)</sup>.

Η αποτελεσματικότητα της προβιοτικής θεραπείας περιγράφηκε σε μια περίπτωση σοβαρής, μη ανταποκρινόμενης στα στεροειδή, την δαψόνη και την μεθοτρεξάτη, φλυκταινώδους ψωρίασης. Μετά από δύο εβδομάδες λήψης του προβιοτικού (*Lactobacillus sporogenes*, 3 φορές ημερησίως) η ασθενής παρουσίασε σημαντική κλινική βελτίωση, με σχεδόν πλήρη ύφεση μετά από τέσσερις εβδομάδες<sup>(400)</sup>.

## Προβιοτικά και νευροψυχιατρικά νοσήματα

Η πιθανή χρησιμότητα των προβιοτικών στην πρόληψη ή την τροποποίηση της πορείας των νευροψυχιατρικών παθήσεων αποτελεί αντικείμενο υψηλού ενδιαφέροντος, κατά την τελευταία δεκαετία, μετά τον καθορισμό του ρόλου του άξονα εντέρου-εγκεφάλου στην ομοιοστασία του νευρικού συστήματος και της δυσβίωσης ως πιθανό παθοφυσιολογικό μηχανισμό.

### Πολλαπλή σκλήρυνση (MS)

Οι μελέτες που αφορούν στην εξέταση της αποτελεσματικότητας χορήγησης προβιοτικών σε MS, είναι σχετικά περιορισμένες, παρά την πληθώρα των ευρημάτων που περιγράφουν δυσβίωση σε πάσχοντες από MS και τον ρόλο αυτής στην παθογένεση της νόσου<sup>(168-178)</sup>. Σε μοντέλα πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας σε επίμυες (EAE), η χορήγηση *L. reuteri* βελτίωσε την σοβαρότητα της EAE, βελτίωσε την μικροβιακή βιοποικιλότητα και μείωσε τα επίπεδα των Th1 και Th17 προφλεγμονωδών κυτταροκινών στον ορό και στο έντερο<sup>(402)</sup>. Σε ανθρώπους η χορήγηση *L. reuteri* βελτίωσε την συμπτωματολογία και την ποιότητα ζωής πασχόντων από MS<sup>(403)</sup>.

### Νόσος του Parkinson (PD)

Η χορήγηση προβιοτικών σε πάσχοντες από PD έχει περιγραφεί ότι μειώνει το UPDRS score (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)<sup>(404)</sup>, μειώνει το οξειδωτικό στρες<sup>(404)</sup>, αυξάνει τα επίπεδα γλουταθειόνης<sup>(404)</sup>, μειώνει την έκφραση των IL-1, IL-8 και TNF- $\alpha$ <sup>(405)</sup> και αυξάνει την έκφραση των TGF- $\beta$  και PPAR- $\gamma$ <sup>(405)</sup>. Επιπροσθέτως συνοδεύεται από βελτίωση της, σχετιζόμενης με την νόσο, δυσκοιλιότητας<sup>(406,408)</sup> και λοιπών γαστρεντερικών ενочλημάτων, όπως ο κοιλιακός πόνος και η κοιλιακή διάταση<sup>(407)</sup>.

### Νόσος Alzheimer (AD)

Με βάση ευρήματα από μελέτες τόσο σε επίμυες, όσο και σε ανθρώπους, η χορήγηση προβιοτικών στην AD συνοδεύεται από βελτίωση της μνήμης και των γνωστικών ελλειμμάτων<sup>(409-412)</sup>. Ένας πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός που προτάθηκε είναι μέσω του SIRT1 pathway<sup>(413)</sup>.

### Αυτισμός

Η πλειονότητα των δημοσιευμένων μελετών σχετικά με τον ρόλο επίδρασης της χορήγησης προβιοτικών σε νευρολογικές παθήσεις της παιδικής ηλικίας αφορούν τις Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος (ASD) (Πίνακας 35.6).

Παρά τα αρκούντως ενθαρρυντικά αποτελέσματα όμως, όλες οι μελέτες μοιράζονται πολλούς περιορισμούς που σχετίζονται με το σχεδιασμό, το μέγεθος του δείγματος, τα κριτήρια εισόδου και την αξιολόγηση των κλινικών βαθμολογιών. Επιπλέον, καμία εξ αυτών δεν σχεδιάστηκε για τον προσδιορισμό των διαφορών στα νευρολογικά scores ή για την αναγνώριση των ανεπιθύμητων ενεργειών των προβιοτικών συμπληρωμάτων<sup>(414)</sup>.

### Ψυχιατρικές παθήσεις

Όσον αφορά στην χρήση των προβιοτικών στην Ψυχιατρική, εισήχθη προσφάτως ένας νέος όρος στην βιβλιογραφία, αυτός των «ψυχοβιοτικών» (Psychobiotics). Ο όρος περιγράφει την επίδραση των προβιοτικών επί της ψυχικής υγείας μέσω της τροποποίησης του εντερικού μικροβιώματος του ξενιστή<sup>(401)</sup>. Ένα αυξανόμενο σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών, τόσο από μελέτες σε ζώα, όσο και σε ανθρώπους καταδεικνύουν όφελος από την χρήση των ψυχοβιοτικών στην ψυχική υγεία (κυρίως στο στρες, στο άγχος και στην κατάθλιψη) με μηχανισμούς που εμπλέκουν την ρύθμιση της λειτουργίας του εγκεφαλοεντερικού άξονα και τον άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε επίμυες:

1. Η χορήγηση του *Lactobacillus plantarum* PS128 (PS128) αύξησε τα επίπεδα και της σεροτονίνης στον προμετωπιαίο φλοιό και το ραβδωτό σώμα, μείωσε την κορτιζόλη και τους συστηματικούς δείκτες φλεγμονής και συνοδεύτηκε από υποχώρηση των συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης<sup>(419,420)</sup>.
2. Η χορήγηση του απλού στελέχους *Lactobacillus helveticus* NS8 αύξησε τα επίπεδα σεροτονίνης, νορεπινεφρίνης (NE) και νευροτροφικού παράγοντα BDNF στον ιππόκαμπο και βελτίωσε τα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης και την γνωστική δυσλειτουργία<sup>(421)</sup>.
3. Η χορήγηση του στελέχους *Bifidobacterium longum* 1714 βελτίωσε τα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης<sup>(422)</sup>.
4. Η χορήγηση του στελέχους *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) βελτίωσε τα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης μέσω μεταβολών στην έκφραση των GABA υποδοχέων στον εγκέφαλο και μείωσης των επιπέδων της κορτιζόλης του πλάσματος<sup>(423)</sup>.
5. Η χορήγηση του στελέχους *Bifidobacterium longum* NCC3001 βελτίωσε τα συμπτώματα άγχους και αύξησε τα επίπεδα του BDNF στον ιππόκαμπο<sup>(424)</sup>.
6. Η χορήγηση του στελέχους *Bacterium infantis*

ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ (ASD)					
Μελέτη και σχεδιασμός		Ηλικία Παιδιών	Προβιοτικό στέλεχος	Διάρκεια χορήγησης	Κλινικά αποτελέσματα
Parracho et al. <sup>(415)</sup>	Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	3-16 ετών	<i>L. plantarum</i> WCFS1	3 εβδομάδες	Βελτίωση αντικοινωνικής συμπεριφοράς, άγχους και προβλημάτων επικοινωνίας στο σκέλος χορήγησης προβιοτικών.
Kaluzna-Czaplinska et al. <sup>(416)</sup>	Μελέτη Κοορτής	4-10 ετών	<i>L. acidophilus</i> strain Rosell-11	2 μήνες	Βελτίωση της ικανότητας συγκέντρωσης και της ακούθησης εντολών.
Partty et al. <sup>(417)</sup>	Τυχαιοποιημένη	Νεογνά	<i>L. rhamnosus</i> GG	Για τους πρώτους 6 μήνες της ζωής	Στην ηλικία των 13 ετών, 6 από τα 35 παιδιά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (17,1%) διαγνώστηκαν με ASD ή διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας, εν αντιθέσει με κανένα στο σκέλος χορήγησης προβιοτικών.
Romeo et al. <sup>(418)</sup>	Τυχαιοποιημένη	Πρώρα νεογνά	<i>L. reuteri</i> ATCC 55730 ή <i>L. rhamnosus</i> ATCC 53103	Για 6 εβδομάδες	Υψηλότερη επίπτωση υποβέλτιστων νευρολογικών βαθμολογιών στην ομάδα ελέγχου από ό,τι και στις δύο ομάδες χορήγησης προβιοτικών σε ηλικία 1 έτους.

Πίνακας 35.6: Μελέτες αξιολόγησης της κλινικής αποτελεσματικότητας των Προβιοτικών στις διαταραχές του αυτιστικού φάσματος (ASD).

35624 βελτίωσε τα συμπτώματα κατάθλιψης <sup>(425)</sup>.

Εκτός από τις πολλά υποσχόμενες μελέτες που διεξήχθησαν σε ζώα, αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί και σε ανθρώπους.

Οι σημαντικότερες εξ αυτών περιγράφουν την επίδραση των προβιοτικών στην ψυχική σφαίρα υγιών εθελοντών. Πιο συγκεκριμένα:

1. Η χορήγηση του στελέχους *Bifidobacterium longum* 1714 για τέσσερις εβδομάδες σε υγιείς εθελοντές συνοδεύτηκε από μείωση του στρες και βελτίωση της μνήμης <sup>(426)</sup>.
2. Η λήψη προβιοτικών είτε μέσω βρώσης γιαουρτιού (*Lactobacillus acidophilus* LA5 και *Bifidobacterium lactis* BB12), είτε μέσω πρόσληψης συμπληρώμα-

τος προβιοτικών (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* and *Streptococcus thermophilus*) συνοδεύτηκε από βελτίωση παραμέτρων ψυχικής υγείας, όπως αυτές αξιολογήθηκαν από το ερωτηματολόγιο μέτρησης των αρνητικών συναισθημάτων του άγχους, της κατάθλιψης και του στρες (Depression Anxiety Stress Scale - DASS) <sup>(427)</sup>.

3. Η χορήγηση του συνδυασμού *Lactobacillus helveticus* R0052 & *Bifidobacterium longum* R0175 σε υγιείς εθελοντές συνοδεύτηκε από υποχώρηση των συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης <sup>(428)</sup> και μείωση των επιπέδων της κορτιζόλης του πλάσματος <sup>(429)</sup>.

Οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μέσω των



οποίων τα προβιοτικά ασκούν ψυχοτρόπο δράση, περιλαμβάνουν την επίδραση τους επί των τριών συστημάτων του εγκεφαλοεντερικού άξονα (νευροανατομική, νευροενδοκρινική και νευροανοσολογική συστημάση) και επί του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (430).

## Ενστάσεις σχετικά με την χρήση των Προβιοτικών στην κλινική πράξη

Παρά τις πολυάριθμες in vitro & in vivo μελέτες που έχουν διεξαχθεί και καταδεικνύουν κλινικό όφελος από την χορήγηση προβιοτικών σε μια πληθώρα κλινικών καταστάσεων, η χρήση τους από την Ιατρική κοινότητα δεν έχει τύχει ευρείας αποδοχής.

Το γεγονός αυτό οφείλεται σε ενστάσεις που αφορούν τόσο στην κλινική αποτελεσματικότητα, όσο και στην ασφάλεια χρήσης τους.

## Ενστάσεις σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα των Προβιοτικών

Οι ενστάσεις που αφορούν στην κλινική αποτελεσματικότητα των προβιοτικών, αποδεικνύονται από το γεγονός ότι τόσο το FDA όσο και η EFSA δεν έχουν εγκρίνει ισχυρισμούς υγείας που να αφορούν στην χρήση τους.

Ο σκεπτικισμός που συνοδεύει την χρήση τους στην κλινική πράξη είναι αποτέλεσμα μιας πληθώρας παραγόντων:

1. **Αριθμός αποικιών (CFUs) και κλινική αποτελεσματικότητα:** Η συχνότερη ερώτηση που τίθεται σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα των προβιοτικών είναι η ακόλουθη: «*Πώς μπορούν 1-100 δισεκατομμύρια CFUs ενός προβιοτικού να υπερτερούν και να επηρεάζουν τις βιολογικές δράσεις των 10-75 τρισεκατομμυρίων βακτηρίων του μικροβιώματος (αναλογία προβιοτικών προς κοινά βακτήρια 1:1.000);*» (431). Η απάντηση στο ερώτημα αυτό δίνεται εμμέσως από τον ορισμό των προβιοτικών, σύμφωνα με τον οποίο για να θεωρηθεί ένα βακτήριο ως προβιοτικό, θα πρέπει αποδεδειγμένα να μπορεί να αποικίζει το εντερικό βλεννογόνο. Αυτή η δυνατότητα αποικισμού και πολλαπλασιασμού του στελέχους στον εντερικό βλεννογόνο είναι ικανή να επάγει βιολογικές δράσεις. Το γεγονός αυτό αποδεικνύεται από το ότι το παθογόνο *E. coli* 0157:H7 (εντεροαιμορραγικό κολοβακτηρίδιο) προκαλεί αιματηρή διάρροια και δυνητικά θανατηφόρο Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο σε δόση μόλις 50 CFUs, καθώς ακόμη και σε αυτή την εξαιρετικά μικρή δόση μπορεί και προκαλεί αποικισμό

του εντέρου (432).

2. **Βέλτιστος αριθμός αποικιών (CFUs) και κλινική αποτελεσματικότητα:** Τα εμπορικά διαθέσιμα προβιοτικά σκευάσματα παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλομορφία σε ότι αφορά τον αριθμό των αποικιών των προβιοτικών μικροοργανισμών (κυμαίνονται από  $10^6$  έως και  $10^{12}$  CFUs, ανά δόση). Ως εκ τούτου προκύπτει το ερώτημα σε ποια δόση διασφαλίζεται κλινική αποτελεσματικότητα. Επιπροσθέτως οι δόσεις που χρησιμοποιούνται στους ανθρώπους βασίζονται σε αντίστοιχες μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ζώα παρά τις σημαντικές ανατομικές διαφορές στο έντερο των ζώων και των ανθρώπων και ταυτόχρονα η πλειονότητα των δημοσιευμένων μελετών στους ανθρώπους δεν έχουν σχεδιαστεί ως μελέτες δόσης-απόκρισης (Dose response studies), εγείροντας επιπλέον ερωτήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα. Τέλος φαίνεται ότι η κλινική αποτελεσματική δόση είναι συνάρτηση και του χορηγούμενου στελέχους. Επί παραδείγματι, η χορήγηση *Bifidobacterium infantis* στο σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου συνοδεύτηκε από ύφεση της κλινικής συμπτωματολογίας στην ημερήσια δόση των 100 εκατομμυρίων CFUs, ενώ για την επίτευξη του αντίστοιχου κλινικού αποτελέσματος με χορήγηση VSL#3 απαιτήθηκαν πολύ υψηλότερες δόσεις (300-450 δισεκατομμύρια CFUs, 3 φορές ημερησίως). Με βάση τα παραπάνω δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί μια γενική δόση, ως κλινικά αποτελεσματική. Ως εκ τούτου η επιλογή των CFUs του εκάστοτε στελέχους, πρέπει να στηρίζεται σε διεξαχθείσες κλινικές μελέτες σε ανθρώπους, στις οποίες η χορήγηση του στελέχους σε συγκεκριμένη δόση CFUs, συνοδεύτηκε από κλινικό όφελος. Σαν γενικός κανόνας πάντως και με βάση τις διεξαχθείσες μελέτες σε ανθρώπους η χορηγούμενη δόση των αποικιών πρέπει να είναι  $>10^9$  ημερησίως τουλάχιστον.
3. **Ιδανική φαρμακοτεχνική μορφή που διασφαλίζει βιωσιμότητα των προβιοτικών μικροοργανισμών:** Όπως προαναφέρθηκε η απαραίτητη προϋπόθεση για την επίτευξη της βιολογικής δράσης των προβιοτικών μικροοργανισμών, είναι ο αποικισμός του εντερικού βλεννογόνου. Για να επιτευχθεί αυτό πρέπει ο μικροοργανισμός να επιβιώσει του όξινου pH του στομάχου και των χολικών οξέων. Ως εκ τούτου εγείρεται το ερώτημα, σχετικά με την καταλληλότερη φαρμακοτεχνική μορφή η οποία διασφαλίζει την βιωσιμότητα των μικροοργανισμών και ως εκ τούτου την κλινική αποτελεσματικότητα. Στο εμπόριο κυκλοφορεί ένας μεγάλος αριθμός προβιοτικών σκευασμάτων με αντίστοιχη μεγάλη ποικιλία φαρμακοτεχνικών μορφών, γεγονός που εντείνει τον σκεπτικισμό του επαγγελματία

υγείας. Φαίνεται ότι η καταλληλότερη εξ αυτών είναι αυτή των οξεάντοχων εντεροδιαλυτών καψουλών, η οποία διασφαλίζει την ασφαλή διέλευση των μικροοργανισμών και τον αποικισμό του εντέρου. Η σημασία της επιλογής κατάλληλης φαρμακοτεχνικής μορφής στα προβιοτικά σκευάσματα, φαίνεται και από την λήψη προβιοτικών από τρόφιμα. Επί παραδείγματι το γιαούρτι παρέχει υψηλότερο αριθμό βιώσιμων αποικιών εν συγκρίσει με το γάλα, καθώς το όξινο περιβάλλον του γιαουρτιού διασφαλίζει φιλικότερο περιβάλλον για την διέλευση των μικροοργανισμών μέσω του στομάχου <sup>(272)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί πάντως ότι ορισμένα προβιοτικά έχουν υψηλότερη ανθεκτικότητα εν συγκρίσει με άλλα, ακόμη και αν ανήκουν στο ίδιο είδος <sup>(272,273)</sup>, ενώ ορισμένα προβιοτικά μπορεί να επάγουν βιολογικές δράσεις και ως μη ζώντες μικροοργανισμοί, καθιστώντας μη αναγκαία την βιωσιμότητα τους ως προϋπόθεση βιολογικής αποτελεσματικότητας. Οι δράσεις αυτών των στελεχών οφείλονται σε συστατικά του κυτταρικού τους τοιχώματος <sup>(268)</sup>. Το γεγονός αυτό οδήγησε στην εισαγωγή ενός νέου όρου στην βιβλιογραφία, αυτόν των Μεταβιοτικών (Postbiotics). Τα μεταβιοτικά σε αντίθεση με τα προβιοτικά, δεν είναι ζώντες μικροοργανισμοί, αλλά περιλαμβάνουν κυτταρικά τοιχώματα, λοιπές κυτταρικές δομές και μεταβολίτες (πρωτεΐνες, λιπίδια, υδατάνθρακες, βιταμίνες, οργανικά οξέα και άλλα συστατικά του κυττάρου) που απελευθερώνονται κατά την διεργασία της ζύμωσης των τροφίμων από μικροοργανισμούς.

4. **Επιλογή κατάλληλου στελέχους:** Οι βιολογικές δράσεις των προβιοτικών διαφέρουν αναλόγως του γένους, του είδους και του στελέχους του μικροοργανισμού <sup>(274)</sup>. Επιπροσθέτως λόγω του ότι η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες (ηλικία, γεωγραφική θέση διαμονής, κανόνες υγιεινής, διατροφή, υποκείμενα νοσήματα), είναι πιθανόν η χορήγηση των προβιοτικών να συνοδεύεται από διαφορετικό κλινικό όφελος σε διαφορετικούς πληθυσμούς, ακόμη και αν πρόκειται για την ίδια νόσο <sup>(275)</sup>.
5. **Επιλογή σκευασμάτων με ένα στέλεχος ή συνδυασμούς στελεχών:** Τα σκευάσματα που περιέχουν συνδυασμούς προβιοτικών μικροοργανισμών μπορεί να αλληλεπιδράσουν με διαφορετικό τρόπο με το εντερικό μικροβίωμα του ξενιστή, επάγοντας διαφορετικές βιολογικές δράσεις, εν συγκρίσει με την χορήγηση τους ως μεμονωμένα παρασκευάσματα <sup>(434)</sup>.
6. **Διάρκεια αγωγής:** Η βέλτιστη διάρκεια της προβιοτικής αγωγής, δηλαδή το χρονικό διάστημα που απαιτείται ώστε ένα συγκεκριμένο προβιοτικό να αποικίσει το έντερο, να τροποποιήσει το μικροβί-

ωμα και να επάγει τις βιολογικές του δράσεις παραμένει ασαφής. Η σημαντική ετερογένεια που παρουσιάζεται στην διάρκεια της θεραπείας στις μελέτες σε ανθρώπους, συμβάλλει και στην σημαντική ετερογένεια των κλινικών αποτελεσμάτων. Άγνωστη παραμένει επίσης και η διάρκεια της απόκρισης στην θεραπεία, καθώς αυτή φαίνεται ότι αποτελεί συνάρτηση της διάρκειας της αγωγής. Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι στην πλειοψηφία των διεξαχθεισών μελετών στις οποίες περιγράφηκε κλινικό όφελος η διάρκεια χορήγησης των προβιοτικών ήταν > 2 εβδομάδων.

7. **Αξιοπιστία κυκλοφορούντων σκευασμάτων:** Η πλειονότητα των προβιοτικών που κυκλοφορούν στο εμπόριο παρασκευάζονται από εταιρείες συμπληρωμάτων διατροφής, χωρίς ωστόσο να ακολουθούν ένα συγκεκριμένο, γενικά καθοριζόμενο, ρυθμιστικό πρότυπο διασφάλισης ποιότητας. Ως εκ τούτου έχουν περιγραφεί αρκετές περιπτώσεις λανθασμένης επισήμανσης στις επικέτες κυκλοφορούντων σκευασμάτων (αναγραφή λάθος στελεχών, αναγραφή λάθους αριθμού βακτηρίων των περιεχομένων κ.λπ.), τα οποία εγείρουν αμφιβολίες σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα χρήσης των.

## Ενστάσεις σχετικά με την ασφάλεια χρήσης των Προβιοτικών

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από την χρήση προβιοτικών αφορούν είτε στην πιθανότητα πρόκλησης λοίμωξης από τα χορηγούμενα βακτηριακά στελέχη, είτε στην πιθανότητα ανεπιθύμητης και απρόβλεπτης ενεργοποίησης της ανοσιακής απόκρισης.

Σε υγιή άτομα η κατανάλωση προβιοτικών μέσω τροφίμων, είτε μέσω συμπληρωμάτων διατροφής, δεν έχει περιγραφεί να προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες. Πιο συγκεκριμένα σε μια Φινλανδική Επιδημιολογική μελέτη η αυξημένη κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν *Lactobacillus*, δεν συνοδεύτηκε από αντίστοιχη αύξηση λοιμώξεων από *Lactobacillus* <sup>(435)</sup>. Επιπροσθέτως η χορήγηση συμπληρωμάτων προβιοτικών σε υγιείς εθελοντές αν και ενισχύει την μη ειδική ανοσοαπόκριση, εντούτοις η επίδραση στην κυτταρική και χυμική ανοσοαπόκριση φαίνεται ότι είναι αμελητέα <sup>(436)</sup>.

Οι κύριες ενστάσεις σχετικά με την ασφάλεια χρήσης των προβιοτικών αφορούν στην χορήγηση τους στους πάσχοντες από υποκείμενο νόσημα, όπου και έχουν περιγραφεί περιπτώσεις βακτηριαμίας <sup>(437,438)</sup>, ενδοκαρδίτιδας <sup>(439,440)</sup>, ηπατικού αποστήματος <sup>(441)</sup> και σήψης <sup>(442,443)</sup> από το προβιοτικό βακτήριο. Επιπροσθέτως

έχουν περιγραφεί αρκετές περιπτώσεις μυκηταιμίας από *Saccharomyces boulardii* <sup>(443-457)</sup> τόσο σε ανοσοεπαρκείς, όσο και σε ανοσοκατεσταλμένους, συμπεριλαμβανόμενων δύο περιπτώσεων <sup>(447,452)</sup>, στις οποίες η μυκηταιμία δεν αφορούσε ασθενείς που λάμβαναν την προβιοτική ζύμη, αλλά στους οποίους η διασπορά του μύκητα έγινε από γειτονικούς ασθενείς μέσω επιμόλυνσης του κεντρικού καθετήρα. Από τις περιγραφείσες περιπτώσεις μυκηταιμίας, μόνο μια απέβη μοιραία <sup>(446)</sup>. Η περίπτωση αυτή αφορούσε ανοσοκατεσταλμένο ασθενή με υποκείμενες συνοσπρότητες.

Επίσης, σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη η οποία αφορούσε στην από του στόματος, προφυλακτική χορήγηση προβιοτικού σκευάσματος με έξι διαφορετικά στελέχη βακτηρίων (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. salivarius*, *L. lactis*, *B. bifidum* και *B. lactis*) σε δόση 10<sup>10</sup> βακτηρίων, 2 φορές ημερησίως, για 28 ημέρες, σε νοσηλευόμενους ασθενείς με σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα, η ομάδα λήψης του προβιοτικού εμφάνισε αυξημένη θνησιμότητα (16%) εν συγκρίσει με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (6%). Η αυξημένη θνησιμότητα οφείλετο κυρίως στο ότι, 9 από τους 152 ασθενείς στην ομάδα λήψης του προβιοτικού εμφάνισαν ισχαιμία του εντέρου, 8 εκ των οποίων κατέληξαν, σε σύγκριση με κανέναν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου <sup>(458)</sup>. Η δεύτερη μεγάλη ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης των προβιοτικών, αφορά στην πιθανότητα εμφάνισης απρόβλεπτης ανοσολογικά επαγόμενης ανεπιθύμητης ενέργειας, ως αποτέλεσμα της αλλαγής του μικροβιώματος. Αν και βιβλιογραφικά, έχουν περιγραφεί ορισμένες τέτοιες περιπτώσεις, όπως επί παραδείγματι η επιδείνωση της νόσου του Crohn σε ανθρώπους <sup>(283)</sup> ή η επιδείνωση της επαγόμενης από ινδομεθακίνη εντεροπάθειας σε πειραματόζωα <sup>(459)</sup>, φαίνεται εντούτοις ότι ο κίνδυνος συνολικά είναι μικρός.

Συνολικά πάντως και παρά το γεγονός ότι οι ανωτέρω ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες, είναι αναγκαίος ο μελλοντικός καθορισμός του προφίλ ασφαλείας του

εκάστοτε προβιοτικού στελέχους, ειδικά σε νοσηλευόμενους ασθενείς.

### Ποιότητα παρασκευής Προβιοτικών σκευασμάτων

Μια νεότερη ένσταση σχετικά με την ασφάλεια χρήσης των προβιοτικών, αφορά στην ποιότητα παρασκευής τους. Όπως προαναφέρθηκε η πλειονότητα των προβιοτικών που κυκλοφορούν στο εμπόριο παρασκευάζονται από εταιρείες συμπληρωμάτων διατροφής, χωρίς ωστόσο να ακολουθούν ένα συγκεκριμένο γενικά καθοριζόμενο ρυθμιστικό πρότυπο διασφάλισης ποιότητας (διασφάλιση ποιότητας πρώτων υλών, διασφάλιση απουσίας επιμολύνσεων, GMP κ.λπ.). Χαρακτηριστικό είναι το περιστατικό θανατηφόρου διηθητικής γαστρεντερικής μουκορμύκωσης σε πρόωρο νεογνό, κατόπιν χορήγησης επιμολυσμένου με μύκητα (*Rhizopus oryzae*) προβιοτικού στα πλαίσια πρόληψης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας των πρόωρων <sup>(460)</sup>.

### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Αποτελώντας ζωντανούς μικροοργανισμούς, τα προβιοτικά βακτήρια συνίστανται να χορηγούνται σε απόσταση τουλάχιστον 2-3 ωρών από την λήψη από του στόματος αντιβιοτικών <sup>(461,462)</sup>, προκειμένου να παραμείνουν βιώσιμα. Αντίστοιχο χρονικό διάστημα, πρέπει να μεσολαβεί όταν λαμβάνεται ο προβιοτικός σακχαρομύκητας *Saccharomyces boulardii* μαζί με από του στόματος αντιμυκητιασικά δισκία <sup>(433)</sup>. Η βιολογική δράση των προβιοτικών ενισχύεται όταν συχορηγούνται με πρεβιοτικά. Σε θεωρητικό επίπεδο η χορήγηση προβιοτικών μπορεί να επηρεάσει την δραστηριότητα των αντιμεταβολιτών της βιταμίνης Κ (κουμαρινικά αντιπηκτικά και βαρφαρίνη), καθώς ένα μέρος της βιταμίνης Κ συντίθεται από τα βακτήρια του μικροβιώματος. Αν και ο κίνδυνος της αλληλεπίδρασης είναι θεωρητικός, είναι συνετό, άτομα που λαμβάνουν αντιμεταβολίτες της βιταμίνης Κ να ελέγχουν συχνότερα την πηκτικότητα του αίματος κατά την έναρξη θεραπείας με προβιοτικά.

## Πρεβιοτικά

### Εισαγωγή/Ορισμός

Ο όρος πρεβιοτικά εισήχθη στην βιβλιογραφία το 1995 από τους Gibson και Roberfroid <sup>(433)</sup>, οι οποίοι αντικατέστησαν το πρόθεμα «προ-» (=υπέρ) της λέξης προβιοτικά με το πρόθεμα «πρε-»(=προτού), για να περιγράψουν τα μη πεπτόμενα και δυσαπορρόφητα συστατικά των τροφών, τα οποία επηρεάζουν θετικά τον ξενιστή οργανισμό.

Το 2008, στην 6η Συνάντηση της Διεθνούς Επιστημονικής Ένωσης για τα Προβιοτικά και Πρεβιοτικά (ISAPP), τα πρεβιοτικά ορίστηκαν ως «επιλεκτικά ζυμούμενα συστατικά, τα οποία οδηγούν σε εξειδικευμένες μεταβολές της σύστασης ή και της δραστηριότητας της εντερικής χλωρίδας προς όφελος του ξενιστή» <sup>(439)</sup>.

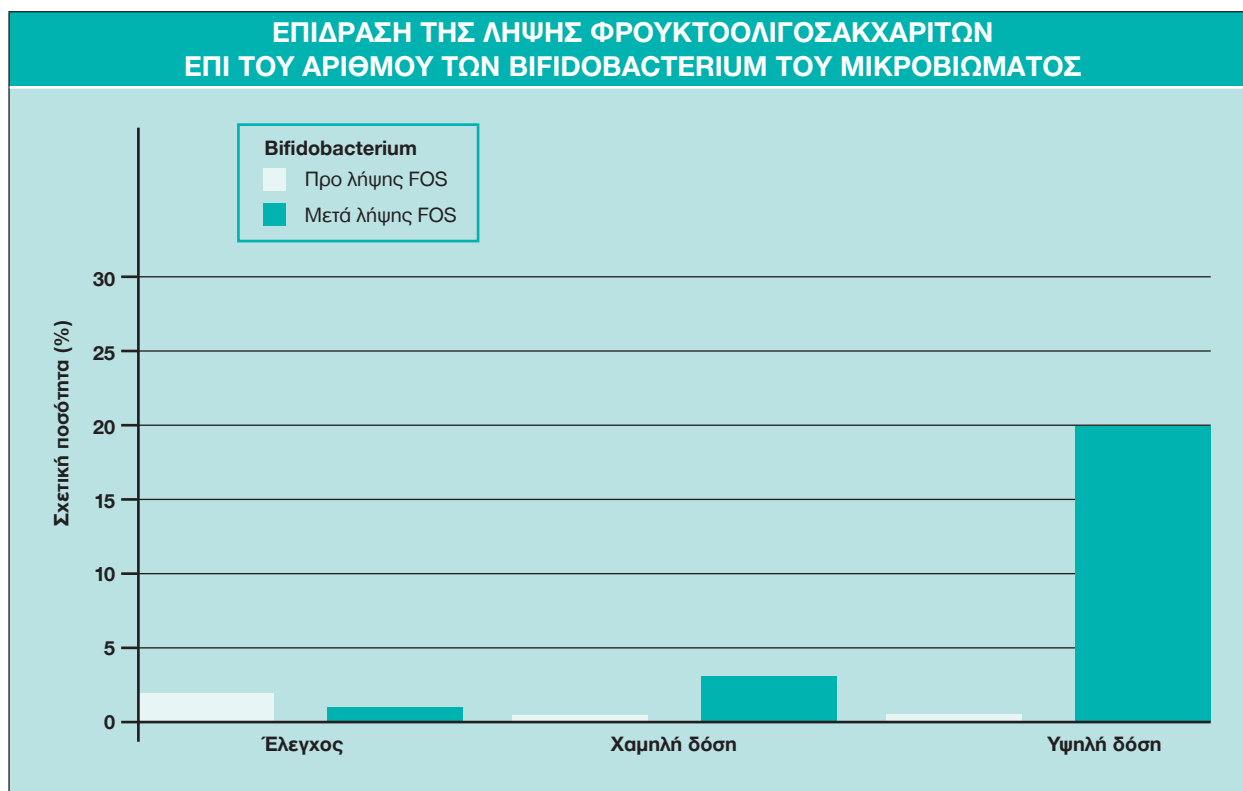
Για να χαρακτηριστεί μια ουσία ως πρεβιοτική θα πρέπει:

1. Να διαθέτει την ιδιότητα να φθάνει στο παχύ έντερο, ανθιστάμενη στο χαμηλό pH του στομάχου, χωρίς να υπόκειται σε υδρόλυση από τα ένζυμα του πεπτικού σωλήνα και χωρίς να απορροφάται από τα ανώτερα τμήματα του γαστρεντερικού αυλού <sup>(434,435)</sup>.

2. Να διαθέτει την ιδιότητα να υπόκειται σε πέψη από τα μη παθογόνα/φιλικά βακτήρια του μικροβιώματος, όπως είναι τα Bifidobacteria και οι Lactobacilli <sup>(434,435)</sup>.
3. Να ευνοεί επιλεκτικά την ανάπτυξη και την μεταβολική δραστηριότητα των μη παθογόνων/φιλικών βακτηρίων του μικροβιώματος, όπως είναι τα Bifidobacteria και οι Lactobacilli και όχι των παθογόνων όπως είναι π.χ. το Clostridium perfringens <sup>(435-437)</sup> **(Εικόνα 35.22)**.

Εκτός του κλασσικού ορισμού των πρεβιοτικών του 2008, δημοσιεύτηκαν και άλλοι αναθεωρημένοι ορισμοί στην βιβλιογραφία <sup>(440)</sup>. Ως γενικά αποδεκτός ορισμός πάντως, παραμένει ο ορισμός του 2008, του οποίου το σημαντικότερο μέρος αφορά στο όφελος του ξενιστή, στην ικανότητα δηλαδή των πρεβιοτικών να προάγουν την υγεία.

Ο όρος «επιλεκτικά ζυμούμενα συστατικά», παραπέμπει στην ιδιότητα των πρεβιοτικών να υπόκεινται επιλεκτική ζύμωση από ένα συγκεκριμένο είδος βακτηρίων του μικροβιώματος. Το χαρακτηριστικό αυτό τέθηκε προσφάτως εν αμφιβόλω <sup>(441)</sup>, καθώς περιγράφηκε ότι υπάρχει διασταυρούμενη σίτιση (cross-feeding) πρεβιοτικών και βακτηρίων του μικροβιώματος, δηλαδή μια πρεβιοτική ουσία μπορεί να αποτελεί θρεπτικό υπόστρωμα για πε-



Εικόνα 35.22: Γραφική απεικόνιση της αύξησης του αριθμού των Bifidobacterium κατόπιν λήψης δύο διαφορετικών δόσεων (Low & High) Φρουκτοολιγοσακχαριτών (FOS). Bing yong Mao et al.

ρισσότερα του ενός είδους βακτηρίων <sup>(442)</sup>.

## Είδη Πρεβιοτικών

Από άποψη χημικής δομής, η συντριπτική πλειοψηφία των πρεβιοτικών είναι υδατάνθρακες, με την πλειονότητα εξ αυτών να είναι ολιγοσακχαρίτες (Oligosaccharide Carbohydrates (OSCs)). Ένα πολύ μικρό ποσοστό των πρεβιοτικών δεν ταξινομείται στους υδατάνθρακες (Non-Carbohydrate Oligosaccharides), όπως οι πολυφαινόλες (π.χ. φλαβονόλες του κακάου) και τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα <sup>(438)</sup>

Αναλόγως της προέλευσης τους διακρίνουμε δύο είδη πρεβιοτικών: Φυσικά Πρεβιοτικά (ανευρίσκονται φυσικά στα φυτά ή σε τροφές, όπως το γάλα και το γιαούρτι) και Συνθετικά Πρεβιοτικά (προέρχονται από την ενζυματική διάσπαση πολυσακχαριτών) (Εικόνα 35.23).

Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι ορισμένα φυσικά πρεβιοτικά όπως οι GOS (Γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες) και οι FOS (Φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες), λόγω της ευρείας

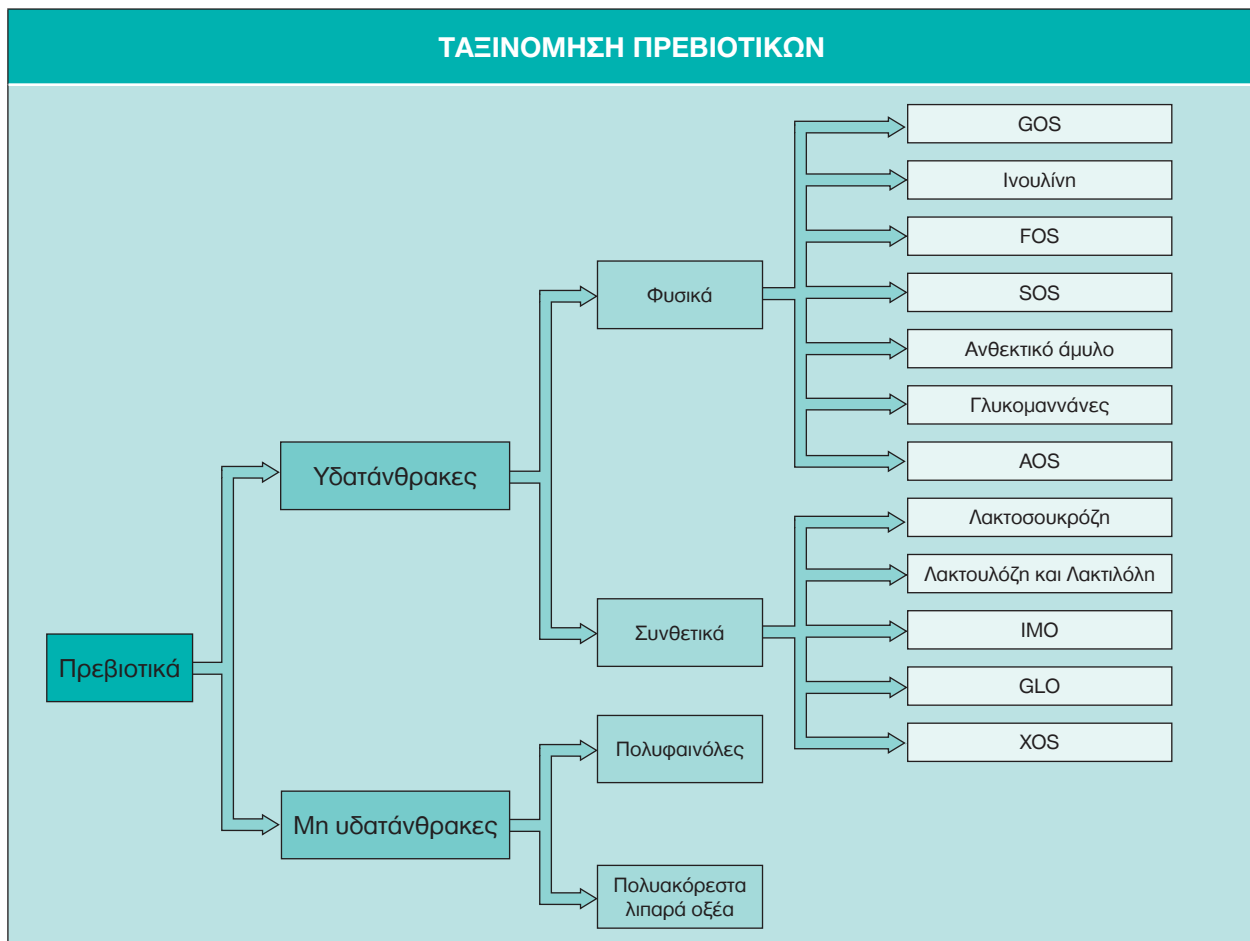
χρήσης τους στην βιομηχανία των τροφίμων, συντίθενται και εργαστηριακά σε μεγάλες ποσότητες.

## Φυσικά Πρεβιοτικά

### Γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες (Galacto-oligosaccharides / GOS)

Οι γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες αποτελούν ολιγοσακχαρίτες που περιέχουν γαλακτόζη στην ακόλουθη δομή: Glu α 1-4 [β Gal 1-6]<sub>n</sub>, όπου n = 2-5. Λαμβάνονται είτε αυτούσιοι μέσω της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων (όπως το αγελαδινό γάλα και το γιαούρτι), είτε μπορεί να συντεθούν από την λακτόζη με την δράση της β-γαλακτοσιδάσης (τρανς γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες).

Οι GOS δεν υπόκεινται σε πέψη από τα ένζυμα του γαστρεντερικού αυλού κατά την διέλευση τους από αυτόν. Φθάνοντας στο παχύ έντερο υπόκεινται σε υδρόλυση από τα βακτήρια του μικροβιώματος παράγοντας λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, αέρια (όπως H<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, και CO<sub>2</sub>) και λοιπές ουσίες, όπως π.χ. γαλακτικό οξύ, οι



Εικόνα 35.23: Ταξινόμηση Πρεβιοτικών. GOS: Γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες, FOS: Φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες, SOS: Ολιγοσακχαρίτες σόγιας, AOS: Αραβινο-ολιγοσακχαρίτες, IMO: Ισομαλτο-ολιγοσακχαρίτες, GLO: Γλυκο-ολιγοσακχαρίτες, XOS: Ξυλο-ολιγοσακχαρίτες.

οποίες συμβάλλουν στην ανάπτυξη και τη μεταβολική δραστηριότητα τους <sup>(443)</sup>.

**Φρουκτάνες (Ινουλίνη και Φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες / FOS)**

Οι φρουκτάνες αποτελούν κατηγορία φυσικών πρεβιοτικών, που ανευρίσκονται σε πληθώρα τροφών φυτικής προελεύσεως (Πίνακας 35.7) και συνίστανται από την ινουλίνη και τους φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες (FOS). Ουσιαστικά πρόκειται για πολυσακχαρίτες, καθώς η δομή τους είναι μια γραμμική αλυσίδα φρουκτόζης με β(2-1) δεσμούς. Διαφέρουν ως προς τον βαθμό πολυμερισμού με της ινουλίνης να είναι έως 60, ενώ των FOS να είναι <10 <sup>(443)</sup>.

Η ινουλίνη και οι FOS διαλύονται εύκολα σε ζεστό νερό (στους 80°C περίπου), αλλά μόνο εν μέρει σε κρύο νερό και στο αλκοόλ. Οι ιδιότητες τους αυτές σε συνδυασμό με την γλυκιά τους γεύση τις καθιστούν ως συχνά χρησιμοποιούμενα πρόσθετα στην βιομηχανία τροφίμων για την βελτίωση της εμφάνισης και των ιδιοτήτων ορισμένων προϊόντων. Για παράδειγμα, βοηθούν στην δια-

τήρηση της φρεσκάδας και της υγρασίας στα κέικ και της φυσικής σταθερότητας στα ποτά.

Παλαιότερα θεωρείτο, ότι οι φρουκτάνες διεγείρουν επιλεκτικά την ανάπτυξη των οξυγαλακτικών βακτηρίων. Τα τελευταία χρόνια, ωστόσο, καταδεικνύεται ότι το μήκος της αλυσίδας των φρουκτανών αποτελεί σημαντικό κριτήριο για να προσδιοριστεί από ποια βακτήρια μπορεί να υποστεί ζύμωση <sup>(444)</sup>, κάτι που σημαίνει διαφορετική επίδραση επί της ανάπτυξης των βακτηρίων του μικροβιώματος, αναλόγως του μήκους της αλυσίδας φρουκτόζης.

Οι φρουκτάνες και οι γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες αποτελούν τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα πρεβιοτικά τόσο σε ερευνητικό επίπεδο, όσο και στην κλινική πράξη. Λόγω του γεγονότος αυτού συντίθενται και εργαστηριακά.

**Ολιγοσακχαρίτες σόγιας (Soybean oligosaccharides / SOS)**

Οι SOS είναι ολιγοσακχαρίτες που ανευρίσκονται στην σόγια, στα κοινά φασόλια, τα μπιζέλια και τον αρακά,

ΦΥΤΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΙΝΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΦΡΟΥΚΤΟ - ΟΛΙΓΟΣΑΚΧΑΡΙΤΩΝ		
Πηγή	Ινουλίνη (% του βάρους)	Φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες (% του βάρους)
Κρεμμύδι	2-6	2-6
Αγκινάρα Ιερουσαλήμ	16-20	10-15
Ραδίκια	15-20	5-10
Πράσο	3-10	2-5
Σκόρδο	9-16	3-6
Αγκινάρα	3-10	<1
Μπανάνα	0,3-0,7	0,3-0,7
Σίκαλη	0,5-1	0,5-1
Πικραλίδα	12-15	NA
Άρκτιο (Burdock)	3,5-4	NA
Γιακόν	3-19	3-19
Σιτάρι	1-4	1-4
Σπαράγγι	1-30	5-10

*Πηγή: Van Loo et al. Functional food properties of non-digestible oligosaccharides. British Journal of Nutrition. Volume 82, Issue 4 October 1999, p.329*

Πίνακας 35.7: Φυτικές πηγές Ινουλίνης και Φρουκτο-ολιγοσακχαριτών.

και περιλαμβάνουν την ραφινόζη (τρισακχαρίτης) και την σταχυόζη (τετρασακχαρίτης) <sup>(445)</sup>. Οι SOS, όπως και οι λοιποί πρεβιοτικοί ολιγοσακχαρίτες δεν υπόκεινται σε πέψη από τα ένζυμα του γαστρεντερικού αυλού κατά την διέλευση τους από αυτόν και φθάνοντας στο παχύ έντερο αυξάνουν την ανάπτυξη των *Bifidobacteria* <sup>(446)</sup>.

### Ανθεκτικό άμυλο (Resistant starch / RS)

Το ανθεκτικό άμυλο ανευρίσκεται στους κόκκους δημητριακών και σε όλες τις τροφές που περιέχουν άμυλο. Αναλόγως της αντοχής του στην πέψη, το RS διακρίνεται σε 4 υποκατηγορίες <sup>(455,456)</sup>:

1. RS1: κυρίως σε μη επεξεργασμένα δημητριακά ολικής αλέσεως, σε δημητριακά και όσπρια. Αυτός ο τύπος του αμύλου είναι φυσικά ανθεκτικός στην πέψη από το λεπτό έντερο επειδή είναι φυσικά απροσπέλαστος. Αυτό συμβαίνει επειδή το άμυλο προστατεύεται από το σκληρό εξωτερικό επίχρισμα των σπόρων από τους οποίους αποτελούνται τα δημητριακά και τα όσπρια.
2. RS2: αποτελεί άμυλο το οποίο είναι ανθεκτικό στην φυσική του μορφή, διότι ο οργανισμός δεν παράγει ένζυμα ικανά να το διασπάσουν. Τρόφιμα που περιέχουν τον τύπο RS2 είναι οι πράσινες μπανάνες και οι ωμές πατάτες.
3. RS3: ανευρίσκεται σε αμυλώδη τρόφιμα που έχουν μαγειρευτεί και ψυχθεί. Αυτά περιλαμβάνουν προϊόντα άρτου που κατασκευάζονται από ολόκληρους κόκκους, ορισμένα είδη δημητριακών, καθώς και πατάτες και ζυμαρικά που έχουν ψυχθεί μετά το μαγείρεμα.
4. RS4: περιλαμβάνει ανθεκτικά άμυλα που δεν είναι φυσικά. Αυτά είναι τα άμυλα που έχουν τροποποιηθεί για να αυξηθεί η αντοχή τους στην πέψη.

Το ανθεκτικό άμυλο διαθέτει διφιδογόνο δράση, αυξάνοντας την συγκέντρωση των ειδών *Bifidobacteria*, *Bacteroidetes*, *Akkermansia* και *Allobactum* <sup>(456)</sup>, ενώ σε *in vitro* μελέτες και μελέτες σε επίμους φαίνεται ότι αυξάνει την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσού <sup>(457-459)</sup>.

### Γλυκομαννάνες

Οι γλυκομαννάνες είναι ουδέτεροι πολυσακχαρίτες που ανευρίσκονται σε ορισμένα φυτά, όπως η οικογένεια *Amorphophallus* (*Konjac* ή *Oncorhynchus*), η ορχιδέα και η ανατολική λευκή πεύκη. Οι γλυκομαννάνες, που παράγονται από το *konjac* (KGM), έχουν υψηλότερο βαθμό πολυμερισμού και χρησιμοποιούνται συνήθως στην βιομηχανία τροφίμων ως συστατικό τροφίμων (E425). Η συνηθέστερη χρήση τους στην κλινική πράξη αφορά

στην απώλεια βάρους, καθώς λόγω της ιδιότητας τους να απορροφούν νερό προκαλούν αίσθημα κορεσμού όταν λαμβάνονται προγευματικά. Εκτός αυτού φαίνεται ότι διαθέτουν πρεβιοτικές ιδιότητες, καθώς υπόκεινται σε ζύμωση από τα ωφέλιμα βακτήρια του εντερικού μικροβιώματος <sup>(460)</sup>.

### Αραβινο-ολιγοσακχαρίτες (AOS)

Οι AOS αποτελούν μια τάξη ολιγοσακχαριτών με πιθανό πρεβιοτικό ρόλο <sup>(461,462)</sup>. Η κύρια πηγή των AOS είναι οι πολυσακχαρίτες αραβινόζης (αραβινάνες, αραβινογαλακτάνες ή αραβινοξυλάνες), οι οποίοι αποτελούν δομικά στοιχεία του κυτταρικού τοιχώματος των φυτών. Οι πολυσακχαρίτες αυτοί δεν υπόκεινται σε πέψη από τα ανώτερα τμήματα του γαστρεντερικού και ως εκ τούτου μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως πρεβιοτικά από τα βακτήρια του παχέος εντέρου <sup>(461)</sup>. Η ισχύς της πρεβιοτικής δράσης των AOS εξαρτάται από την δομή τους <sup>(462)</sup>.

## Συνθετικά Πρεβιοτικά

### Λακτοσουκρόζη

Η λακτοσουκρόζη είναι ένας συνθετικός τρισακχαρίτης αποτελούμενος από D-γαλακτόζη, D-γλυκόζη (σ.σ: γαλακτόζη + γλυκόζη = λακτόζη) και D-φρουκτόζη, ανθεκτικός στην πέψη στον στόμαχο και στο λεπτό έντερο. Αξιοποιείται εκλεκτικά από ορισμένα είδη *Bifidobacterium*, προάγοντας σημαντικά την ανάπτυξη και την μεταβολική δραστηριότητά τους <sup>(447)</sup>.

### Λακτουλόζη και Λακτιλόλη

Η λακτουλόζη είναι ένας ημισυνθετικός δισακχαρίτης που αποτελείται από τα σάκχαρα D-λακτόζη και D-φρουκτόζη. Τα σάκχαρα στην λακτουλόζη συνδέονται με έναν βήτα-γλυκοζιτικό δεσμό, κάτι το οποίο καθιστά τον δισακχαρίτη αυτό ανθεκτικό στην υδρόλυση από τα πεπτικά ένζυμα. Παρόλα αυτά, η λακτουλόζη μεταβολίζεται από τα οξυγαλακτικά φιλικά βακτήρια του μικροβιώματος, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη τους. Χρησιμοποιείται συχνά ως φάρμακο για την θεραπεία της δυσκοιλιότητας και της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, ενώ η χρήση του ως πρεβιοτικό συμπλήρωμα βρίσκεται ακόμα σε πειραματικό επίπεδο <sup>(448,449)</sup>.

Ανάλογος δισακχαρίτης της λακτουλόζης είναι η λακτιλόλη. Η λακτιλόλη χρησιμοποιείται στην θεραπεία της δυσκοιλιότητας και της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας ενώ παράλληλα χρησιμοποιείται και ως πρεβιοτικό, καθώς είναι ιδιαίτερα ανθεκτικός στην διαδικασία πέψης που επιτελείται στο ανώτερο τμήμα του γαστρεντερικού συστήματος και μεταβολίζεται από τα οξυγαλακτικά φιλικά βακτήρια του μικροβιώματος, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη τους <sup>(454)</sup>.

### Ισομαλτο-ολιγοσακχαρίτες (IMO)

Οι ισομαλτο-ολιγοσακχαρίτες αποτελούνται από ένα μείγμα ολιγομερών γλυκόζης συνδεδεμένων με α-d-(1-6) δεσμούς και παράγονται από το άμυλο με την χρήση διαφόρων ενζυματικών διαδικασιών. Μέρος αυτών (π.χ. η ισομαλτόζη) μπορεί να υποστεί πέψη από το λεπτό έντερο <sup>(450)</sup>, ενώ ένα μέρος τους φθάνει στο παχύ έντερο συμβάλλοντας στην ανάπτυξη των Bifidobacteria <sup>(451)</sup>.

### Γλυκο-ολιγοσακχαρίτες (GLO)

Οι γλυκο-ολιγοσακχαρίτες συντίθενται με την δράση της γλυκοσυλοτρανσφεράσης από το *Leuconostoc mesenteroides* ή εξάγονται εργαστηριακά από τις β-γλυκάνες της βελανιδιάς. Ταξινομούνται στα λειτουργικά τρόφιμα και θεωρείται ότι διαθέτουν πρεβιοτικές ιδιότητες καθώς υπόκεινται σε ζύμωση από τα Bifidobacteria (πλην του *B. bifidum*). Οι Asahara και συν. εξέτασαν την επίδραση των GOS επί της δραστηριότητας του Bifidobacterium breve και διαπίστωσαν ότι μειώνουν την πιθανότητα μόλυνσης από Salmonella.

### Ξυλο-ολιγοσακχαρίτες (XOS)

Αποτελούνται από ολιγοσακχαρίτες που περιέχουν υπολείμματα ξυλόζης συνδεδεμένα μεταξύ τους με β(1-4) δεσμούς. Οι ξυλο-ολιγοσακχαρίτες προέρχονται από την ενζυματική υδρόλυση του πολυσακχαρίτη ξυλάνη ενώ ο βαθμός πολυμερισμού τους κυμαίνεται από 2-4. Σε πολλές χώρες (μεταξύ των οποίων η Ιαπωνία και οι Η.Π.Α.) χρησιμοποιούνται ευρέως ως πρεβιοτικά <sup>(448, 453)</sup>. Αξίζει μάλιστα να σημειωθεί ότι οι XOS είναι πιο αποτελεσματικοί από τους FOS στην αύξηση του αριθμού των Lactobacilli και των Bifidobacteria και στην μείωση των δυνητικά παθογόνων βακτηρίων.

## Μηχανισμοί βιολογικής δράσης των Πρεβιοτικών

Τα πρεβιοτικά επάγουν τις βιολογικές τους δράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό είτε άμεσα (ως αποτέλεσμα άμεσης τροποποίησης φυσιολογικών μηχανισμών), είτε έμμεσα (μέσω της τροποποίησης του πληθυσμού και της λειτουργίας του εντερικού μικροβιώματος) (**Εικόνα 35.24**).

### Άμεσοι μηχανισμοί δράσης Πρεβιοτικών

Ως άμεσοι μηχανισμοί βιολογικής δράσης των πρεβιοτικών ορίζονται οι δράσεις που δεν επάγονται μέσω του εντερικού μικροβιώματος.

#### Περιορισμός θερμιδικής πρόσληψης

Η ινουλίνη όταν χρησιμοποιείται σαν υποκατάστατο των

σακχάρων συμβάλλει στον περιορισμό της θερμιδικής πρόσληψης <sup>(463)</sup>.

#### Άμεση αντιοξειδωτική δράση

Τα πρεβιοτικά διαθέτουν άμεσες αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Η αντιοξειδωτική δράση των πρεβιοτικών αφορά κυρίως τις φρουκτάνες (ινουλίνη και FOS) <sup>(464,465)</sup>, εξαρτάται από τον βαθμό πολυμερισμού των μορίων τους (υψηλότερη αντιοξειδωτική ικανότητα σε μόρια με χαμηλό βαθμό πολυμερισμού) <sup>(437)</sup> και δεν επηρεάζεται από το μαγείρεμα και την διαδικασία της πέψης <sup>(466)</sup>. Η αντιοξειδωτική δράση των πρεβιοτικών οφείλεται στην αύξηση της έκφρασης των ενζύμων με αντιοξειδωτική δράση, όπως η αναγωγή της γλουταθειόνης <sup>(467)</sup>. Εκτός της άμεσης αντιοξειδωτικής τους δράσης τα πρεβιοτικά διαθέτουν και έμμεσες αντιοξειδωτικές ιδιότητες (μέσω της αύξησης παραγωγής λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου από τα βακτήρια του μικροβιώματος, τα οποία διαθέτουν ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες). Ο αντιοξειδωτικός μηχανισμός δράσης των πρεβιοτικών είναι εξαιρετικά σημαντικός τόσο στην αναστολή της ανάπτυξης και πολλαπλασιασμού των παθογόνων <sup>(464,468,469)</sup>, όσο και στην πρόληψη της επαγόμενης από τους LPS δυσλειτουργίας των λείων μυϊκών κυττάρων του εντερικού τοιχώματος <sup>(464)</sup>.

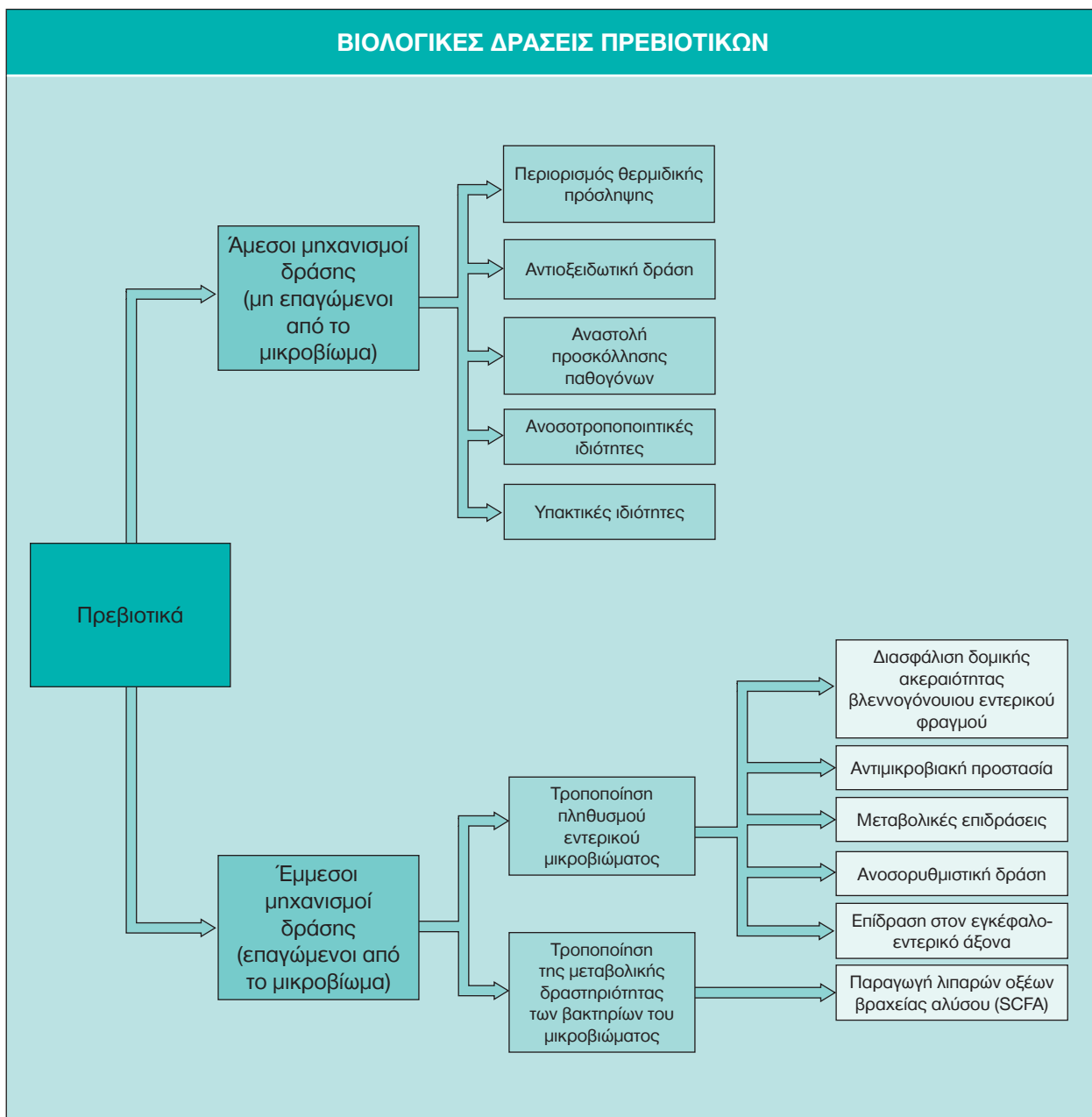
#### Αναστολή προσκόλλησης παθογόνων (δράση ως «υποδοχείς δόλωμα»)

Τα πρεβιοτικά (ιδίως οι GOS & οι FOS) μπορούν να αποτρέψουν την σύνδεση παθογόνων βακτηρίων στο εντερικό επιθήλιο ενεργώντας ως υποδοχείς δόλωμα (decoy receptors). Πιο συγκεκριμένα μιμούνται δομικά τις περιοχές δέσμωσης των παθογόνων στο εντερικό επιθήλιο, με αποτέλεσμα τα παθογόνα να συνδέονται μαζί τους και όχι με αντίστοιχους υποδοχείς του εντερικού επιθηλίου. Ως εκ τούτου αποτρέπεται η προσκόλληση και αναστέλλεται ο αποικισμός του εντερικού επιθηλίου <sup>(470,471)</sup>. Εκτός της άμεσης αναστολής, τα πρεβιοτικά αναστέλλουν την προσκόλληση των παθογόνων στο εντερικό επιθήλιο και με έμμεσους μηχανισμούς, οι οποίοι επάγονται από το εντερικό μικροβίωμα (μέσω της ενίσχυσης του βλεννογόνιου εντερικού φραγμού και των μηχανισμών αντιμικροβιακής προστασίας του).

#### Ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες

Αν και οι σημαντικότερες ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες των πρεβιοτικών (ιδίως των GOS & των FOS) επάγονται έμμεσα, μέσω της τροποποίησης του εντερικού μικροβιώματος (Ρύθμιση της έκφρασης των Tregs μέσω των SCFAs, των μικροβιακών πολυσακχαριτών και μεταβολιτών που προκύπτουν από την βακτηριακή ζύμωση θρεπτικών υποστρωμάτων / Επηρεασμός της Th1/Th2 απόκρισης / Ρυθμιστική δράση επί του GALT), φαίνεται ότι τα πρεβιοτικά διαθέτουν και άμεσες ανοσο-





Εικόνα 34.24: Βιολογικές δράσεις Πρεβιοτικών.

τροποποιητικές ιδιότητες. Πιο συγκεκριμένα τα πρεβιοτικά φαίνεται ότι διαθέτουν την ιδιότητα να διέρχονται μέσω του εντερικού τοιχώματος και να διεγείρουν άμεσα τα ανοσοποιητικά κύτταρα του GALT <sup>(472)</sup>.

#### Υπακτικές ιδιότητες

Ορισμένα πρεβιοτικά (όπως π.χ. η λακτουλόζη) διαθέτουν ωσμωτικές ιδιότητες, αυξάνοντας τον όγκο των κοπράνων. Επιπροσθέτως με έμμεσο τρόπο (παραγωγή μεταβολιτών που μειώνουν το εντερικό pH), αυξάνουν την κινητικότητα του εντέρου. Το γεγονός αυτό προσδίδει υπακτικές ιδιότητες στα πρεβιοτικά <sup>(473)</sup>.

#### Έμμεσοι μηχανισμοί δράσης Πρεβιοτικών

Οι έμμεσοι μηχανισμοί δράσης των πρεβιοτικών αφορούν στην ιδιότητα τους να τροποποιούν τον πληθυσμό και την μεταβολική δραστηριότητα των βακτηρίων του μικροβιώματος. Οι αλλαγές αυτές οφείλονται στο ότι τα πρεβιοτικά δρουν ως σημαντικές πηγές ενέργειας επί των φιλικών βακτηρίων του μικροβιώματος <sup>(474)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί επίσης, ότι σε ορισμένες περιπτώσεις ένας μεταβολίτης που προκύπτει από την ζύμωση ενός πρεβιοτικού από ένα είδος βακτηρίου, μπορεί να αποτε-

λέσει θρεπτική πηγή για ένα άλλο είδος. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται διασταυρούμενη σίτιση (cross-feeding)<sup>(475,476)</sup> και καταδεικνύει την πολυπλοκότητα των βιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται πίσω από τις δράσεις των πρεβιοτικών επί του μικροβιώματος.

### Τροποποίηση πληθυσμού εντερικού μικροβιώματος

Η χορήγηση πρεβιοτικών συνοδεύεται από σημαντικές αλλαγές επί του πληθυσμού του εντερικού μικροβιώματος. Πιο συγκεκριμένα η λήψη πρεβιοτικών συνοδεύεται από την ενίσχυση της ανάπτυξης των ωφέλιμων *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* της εντερικής χλωρίδας (**Εικόνα 35.22**) και την ταυτόχρονη μείωση των δυνητικά παθογόνων βακτηρίων όπως των *Bacteroides*, των *Clostridia*, των *Eubacteria*, των *Enterobacteria* και των *Enterococci*<sup>(477,478)</sup>.

Η επίδραση των πρεβιοτικών επί της μεταβολής του βακτηριακού πληθυσμού του εντερικού μικροβιώματος, εξαρτάται από την περιεκτικότητα σε σάκχαρα και το μοριακό βάρος του πρεβιοτικού. Επί παραδείγματι ο *L. rhamnosus* πολλαπλασιάζεται καλύτερα χρησιμοποιώντας ως θρεπτικό υπόστρωμα τους μονοσακχαρίτες και τους δισακχαρίτες, ενώ το *B. lactis* τους τρισακχαρίτες και τετρασακχαρίτες. Σαν γενικός κανόνας πάντως ισχύει ότι τα πρεβιοτικά που διαθέτουν την ισχυρότερη επίδραση επί της μεταβολής του βακτηριακού πληθυσμού του μικροβιώματος είναι οι φρουκτάνες (κυρίως οι FOS), οι GOS και η λακτουλόζη.

Η μεταβολή του εντερικού μικροβιώματος, με την αύξηση των ωφέλιμων και την ταυτόχρονη μείωση των παθογόνων βακτηρίων συνοδεύεται από τις αντίστοιχες ωφέλιμες επιδράσεις λόγω της βελτίωσης του εντερικού οικοσυστήματος, όπως είναι:

1. Η ενίσχυση του βλεννογόνιου εντερικού φραγμού.
2. Η ενίσχυση της αντιμικροβιακής προστασίας (μέσω της παραγωγής αντιβακτηριδιακών ουσιών και ανοσοσφαιρινών, και μέσω του άμεσου ανταγωνισμού των ωφέλιμων βακτηρίων του μικροβιώματος με τα παθογόνα).
3. Η επίδραση επί των μεταβολικών λειτουργιών του ξενιστή (πέψη και μεταβολισμός μακροθρεπτικών συστατικών, σύνθεση βιταμινών και CLA, μεταβολισμός ουσιών που διέρχονται δια μέσου της εντεροπατικής κυκλοφορίας, μεταβολισμός ξеноβιοτικών και φαρμάκων, συστηματική ρύθμιση του μεταβολισμού του ξενιστή).
4. Η ρυθμιστική δράση επί της εγγενούς και επίκτητου ανοσίας.
5. Η επίδραση στην λειτουργία του εγκεφαλοεντερικού άξονα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι εν συγκρίσει με τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά παρουσιάζουν πλεονεκτήματα ως προς την δυνατότητα μεταβολής του μικροβιώματος καθώς είναι ανθεκτικότερα στο χαμηλό pH του στομάχου, στα χολικά οξέα και στις παγκρεατικές εκκρίσεις και συνήθως έχουν μεγαλύτερη ευκολία συντήρησης και τεχνολογικής επεξεργασίας.

### Τροποποίηση της μεταβολικής δραστηριότητας των βακτηρίων του εντερικού μικροβιώματος

Τα κυριότερα μεταβολικά προϊόντα που προκύπτουν από την ζύμωση των πρεβιοτικών από τα βακτήρια του μικροβιώματος είναι τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFA) όπως είναι το βουτυρικό, το προπιονικό και το οξικό. Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου:

1. Αποτελούν σημαντικές πηγές ενέργειας για τον ξενιστή (παρέχουν πάνω από το 10% της συνολικής ενέργειας, που απαιτεί ο ανθρώπινος οργανισμός).
2. Αποτελούν σημαντική πηγή ενέργειας για τα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου (καλύπτουν 60%-70% των ενεργειακών αναγκών των επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου).
3. Ενισχύουν την έκκριση της βλέννης.
4. Μειώνουν το pH του εντερικού αυλού. Έχει αποδειχθεί ότι η μείωση κατά μία μονάδα του ενδοαυλικού pH του εντέρου από 6,5 σε 5,5 τροποποιεί σημαντικά την σύνθεση και την βιοποικιλότητα του μικροβιώματος, εμποδίζοντας την ανάπτυξη των δυνητικά παθογόνων ή παθογόνων βακτηρίων και διευκολύνοντας τον αποικισμό των μη παθογόνων βακτηρίων.
5. Ευνοούν την απέκκριση των δυνητικά καρκινογόνων ουσιών ή τοξικών προϊόντων του μεταβολισμού (όπως πχ το D-lactate).
6. Βελτιώνουν την απορρόφηση νερού και ιόντων ασβεστίου, μαγνησίου και σιδήρου στον εντερικό σωλήνα.
7. Διαθέτουν ανοσορυθμιστικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.
8. Ασκούν ρυθμιστική δράση επί των ενδοκρινικών κυττάρων του εντέρου, προάγοντας την έκκριση ορμονικών πεπτιδίων με συστηματική μεταβολική δράση.
9. Επηρεάζουν θετικά τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των εντερικών κυττάρων.
10. Μειώνουν την παραγωγή και απορρόφηση της αμμωνίας<sup>(6-8,48,49)</sup>.

## Πρεβιοτικά στην κλινική πράξη

Ο ρόλος της δυσβίωσης στην παθοφυσιολογία μιας πληθώρας νοσημάτων σε συνδυασμό με τον ρόλο που διαδραματίζουν τα πρεβιοτικά στην αποκατάσταση της ισορροπίας του εντερικού μικροβιώματος, οδήγησαν στην διεξαγωγή πληθώρας μελετών που αφορούσαν στην εξέταση της αποτελεσματικότητας χορήγησης των πρεβιοτικών στα νοσήματα αυτά.

### Πρεβιοτικά και νοσήματα του γαστρεντερικού

#### Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ)

Οι μελέτες που διεξήχθησαν σχετικά με την χορήγηση πρεβιοτικών στο ΣΕΕ, συνοδεύονται από αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε δύο εξ αυτών η χορήγηση 6-20 gr FOS ημερησίως δεν συνοδεύτηκε από κλινική βελτίωση <sup>(479-480)</sup>. Αντιθέτως σε δύο πιο πρόσφατες διπλές τυφλές κλινικές μελέτες η κατανάλωση 5 gr ημερησίως FOS για 6 εβδομάδες <sup>(481)</sup> ή 3,5 gr ημερησίως GOS για 12 εβδομάδες <sup>(482)</sup> συνοδεύτηκε από σημαντική κλινική βελτίωση.

#### Νόσος του Crohn (CD)

Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί με τους οποίους τα πρεβιοτικά τροποποιούν δυνπτικά την παθοφυσιολογία της νόσου του Crohn περιλαμβάνουν την εξουδετέρωση συγκεκριμένων βακτηριακών αντιγόνων, την ανοσορύθμιση και την επίδραση των SCFAs επί του εντερικού επιθηλίου <sup>(473)</sup>. Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε επίμυες και σε ανθρώπους η επαγόμενη από τα πρεβιοτικά αύξηση των Bifidobacteria σε πάσχοντες από CD, συνοδεύτηκε από μείωση των δεικτών φλεγμονής τόσο συστηματικά, όσο και στο εντερικό επιθήλιο <sup>(484)</sup>. Εντούτοις, τα κλινικά οφέλη της χορήγησης πρεβιοτικών, παραμένουν αντικρουόμενα. Σε παλαιότερη μελέτη, η χορήγηση πρεβιοτικών (15 gr ημερησίως FOS για 3 εβδομάδες) σε πάσχοντες από νόσο του Crohn έχει περιγραφεί ότι συνοδεύτηκε από αύξηση του πληθυσμού των Bifidobacteria στα κόπρανα και κλινική βελτίωση της νόσου· τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε νεότερες μελέτες <sup>(485,486)</sup>.

#### Καρκίνος παχέος εντέρου

Τα πρεβιοτικά μπορεί να δράσουν προληπτικά έναντι της ανάπτυξης του καρκίνου του παχέος εντέρου με πολλαπλούς μηχανισμούς:

1. Αποκαθιστώντας την δυσβίωση η οποία έχει ενοχοποιηθεί παθογενετικά στην καρκινογένεση.
2. Ασκώντας άμεση αντιοξειδωτική δράση επί του

εντερικού βλεννογόνου.

3. Ασκώντας άμεση και έμμεση ανοσορυθμιστική δράση με αποτέλεσμα την ενίσχυση της ανοσοεπιτήρησης και την επαγωγή απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων.
4. Συμβάλλοντας στην παραγωγή SCFAs τα οποία ασκούν ρυθμιστική δράση στον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου <sup>(487,488)</sup>.

Σε πειραματικό επίπεδο οι παραπάνω μηχανισμοί φαίνεται ότι επιβεβαιώνονται, καθώς η χορήγηση ενός συμβιοτικού συνδυασμού [Inulin (SYN1) & Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) & Bifidobacterium lactis Bb12 (BB12)] συνοδεύτηκε από μείωση παραμέτρων καρκινικής εξαλλαγής, τόσο σε σειρές ανθρώπινων κυττάρων <sup>(489)</sup>, όσο και σε ασθενείς με ιστορικό πολυποδεκτομής και καρκίνου του παχέος εντέρου <sup>(490)</sup>.

#### Νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK) αποτελεί πολυπαραγοντική νόσο που προκαλεί οξεία νεκρωτική ισχαιμία και μπορεί να προσβάλλει τόσο το λεπτό όσο και το παχύ έντερο. Είναι η πιο συχνή, σοβαρή και πολλές φορές θανατηφόρα νόσος του γαστρεντερικού συστήματος των πρόωρων νεογνών <sup>(491)</sup>. Παρά την συχνότητα της, η παθογένεση της δεν έχει καθ' ολοκληρίαν αποσαφηνιστεί. Η έρευνα σήμερα έχει επικεντρωθεί:

1. **Στον ρόλο του ανώριμου εντερικού βλεννογόνου:** Η ακεραιότητα και η μη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού διατηρείται μέσω σειράς μηχανικών και μη παραγόντων, που δρουν συνεργικά, με απώτερο σκοπό την προστασία του από την εισβολή των παθογόνων μικροοργανισμών. Οι παράγοντες αυτοί είναι οι σταθερές συνδέσεις, ο περισταλτισμός και τα συστατικά του στρώματος της βλέννης, περιλαμβανομένης της sIgA. Πολλοί από τους μηχανισμούς αυτούς είναι ανώριμοι στα πρόωρα νεογνά, καθιστώντας τα περισσότερο ευάλωτα στην εκδήλωση της NEK.
2. **Στην περιορισμένη ανοσιακή απάντηση στην εισβολή εντερικών παθογόνων:** ένας δεύτερος πιθανός ανοσολογικός μηχανισμός ενοχοποιεί την μειωμένη δραστηριότητα των Τ-Λεμφοκυττάρων, γεγονός που οδηγεί στην αδυναμία αναγνώρισης της βλάβης του εντερικού βλεννογόνου που προκαλείται από παθογόνους μικροοργανισμούς.

Ο πιθανός θεραπευτικός ρόλος των πρεβιοτικών στην νεκρωτική εντεροκολίτιδα <sup>(491)</sup> στηρίζεται στην ικανότητα τους:

- Να διεγείρουν την ανάπτυξη των ωφέλιμων βακτηρίων του μικροβιώματος και να μειώνουν τα παθολογικά βακτήρια στα πρόωρα νεογνά <sup>(492-494)</sup> και μέσω αυτών να βελτιώνουν τους χαρακτήρες του εντερικού βλεννογόνιου φραγμού.
- Να βελτιώνουν την ανοχή στην σίτιση επάγοντας μέσω της παραγωγής των SCFAs, τόσο την γαστρική κένωση όσο και την κινητικότητα του εντέρου <sup>(495-497)</sup>.
- Να ενισχύουν την ανοσιακή απόκριση.

Εν αντιθέσει πάντως με τα προβιοτικά, των οποίων ο ρόλος στην πρόληψη της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας είναι πλέον ευρέως αποδεκτός (**Πίνακας 35.5**), ο ρόλος των πρεβιοτικών παραμένει ασαφής. Σε μια σχετικά πρόσφατη μετα-ανάλυση τεσσάρων τυχαίοποιημένων μελετών, η χορήγηση πρεβιοτικών σε πρόωρα νεογνά, αν και αύξησε την συγκέντρωση των Bifidobacteria στα κόπρανα, δεν είχε σημαντική επίδραση στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου <sup>(495)</sup>, καθιστώντας αναγκαία την διεξαγωγή μελλοντικών μελετών για τον καθορισμό του ρόλου των πρεβιοτικών στην πρόληψη της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας.

### Λειτουργική δυσκοιλιότητα

Η λακτουλόζη αποτελεί το πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενο πρεβιοτικό για την αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας <sup>(473)</sup>. Αποτελεί συνθετικό δισακχαρίτη με πολλούς μηχανισμούς δράσης:

1. Είναι ωσμωτικά δρώσα ουσία με αποτέλεσμα την αύξηση του κατακρατούμενου ύδατος, κάτι που καθιστά τα κόπρανα μαλακότερα.
2. Δρώντας ως πρεβιοτικό καταβολίζεται από τα βακτήρια του μικροβιώματος με αποτέλεσμα την παραγωγή SCFAs, τα οποία αυξάνουν την κινητικότητα του εντέρου.
3. Μειώνει την παραγωγή της αμμωνίας από τα βακτήρια του μικροβιώματος (αυξάνει τα οξεόφιλα βακτηρίδια εις βάρος των πρωτεολυτικών βακτηριδίων) και την απορρόφηση της από τον εντερικό βλεννογόνο. Η ιδιότητα της αυτή βρίσκει εφαρμογή στην αντιμετώπιση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (δείτε: Πρεβιοτικά και νευρολογικές παθήσεις).

Από τα υπόλοιπα πρεβιοτικά το σημαντικότερο όφελος στην αντιμετώπιση της λειτουργικής δυσκοιλιότητας (αύξηση της συχνότητας των κενώσεων, βελτίωση μορφής των κοπράνων, ευκολία αφόδευσης, μείωση κοιλιακού άλγους) περιγράφεται με την λήψη GOS <sup>(496)</sup>. Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι ακόμη μεγαλύτερο κλινικό όφελος περιγράφεται με την χρήση συμβιοτικών στα

οποία το πρεβιοτικό ήταν οι FOS <sup>(496)</sup>.

### Πρεβιοτικά και ανοσορύθμιση

Τα πρεβιοτικά διαθέτουν τόσο άμεσες, όσο και έμμεσες (επαγόμενες από την ικανότητα τους να τροποποιούν τον πληθυσμό και τις μεταβολικές ιδιότητες των βακτηρίων του μικροβιώματος) ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Πιο συγκεκριμένα:

1. **Ινουλίνη:** Η χορήγηση ινουλίνης σε βρέφη βελτιώνει την απόκριση του ανοσοποιητικού, όπως αυτή καθορίζεται από την παραγωγή αντισωμάτων, κατόπιν ενεργητικής ανοσοποίησης (εμβολιασμού) <sup>(497)</sup>.
2. **FOS:** Η χορήγηση FOS βελτιώνει την παραγωγή αντισωμάτων κατόπιν εμβολιασμού με το εμβόλιο της γρίπης σε ενήλικες 45-63 και 65 ετών <sup>(498,499)</sup>. Επιπροσθέτως η χορήγηση FOS σε μη θηλάζοντα βρέφη 4-24 μηνών συνοδεύτηκε από μείωση του σχετιζόμενου με διάρροια πυρετού, μείωση της επίπτωσης πυρετικών σπασμών, μείωση της διάρκειας χορήγησης αντιβίωσης <sup>(500,501)</sup> και σε νεογνά από μείωση της επίπτωσης εμφάνισης ατοπικής δερματίτιδας <sup>(502,503)</sup>. Σε υγιείς εθελοντές η χορήγηση FOS συνοδεύεται από αύξηση της IL-4 ορού, των CD282<sup>+</sup>/TLR2<sup>+</sup> μυελοειδών δενδριτικών κυττάρων και της επαγόμενης από τον Toll-like receptor 2 ανοσολογικής απόκρισης <sup>(504)</sup>.
3. **GOS:** Η χορήγηση GOS σε νεογνά συνοδεύεται από μείωση της επίπτωσης εμφάνισης ατοπικής δερματίτιδας <sup>(502,503)</sup>.

### Πρεβιοτικά και νευρολογικές παθήσεις

Η περιγραφή του φυσιολογικού ρόλου του εγκεφαλοεντερικού άξονα, σε συνδυασμό με την επίδραση του εντερικού μικροβιώματος επί των τριών συστημάτων του (νευροανατομική, νευροενδοκρινική και νευροανοσολογική συστασά) και τον πιθανό παθοφυσιολογικό ρόλο της δυσβίωσης στην παθογένεση νοσημάτων του νευρικού συστήματος, κατέστησαν τα πρεβιοτικά το επίκεντρο έρευνας σχετικά με τον ρόλο που πιθανόν να διαδραματίζουν στην πρόληψη και θεραπεία των νοσημάτων αυτών.

Τα πρεβιοτικά φαίνεται ότι επηρεάζουν φυσιολογικούς μηχανισμούς που αφορούν και τις τρεις συστασές του εγκεφαλοεντερικού άξονα:

- **Πρεβιοτικά και νευροανατομική συστασά:** Οι μεταβολίτες που προκύπτουν ως απόρροια της ζύμωσης των πρεβιοτικών από τα βακτήρια του μικροβιώματος επηρεάζουν την λειτουργία του εγκεφάλου μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου <sup>(505)</sup>. Επιπροσθέτως ορισμένα πρεβιοτικά, όπως οι

FOS και οι GOS, ασκούν ρυθμιστικές επιδράσεις σε νευροτροφικούς παράγοντες που προέρχονται από τον εγκέφαλο, στους νευροδιαβιβαστές (π.χ. στην d-σερίνη) και στις συναπτικές πρωτεΐνες (π.χ. συναποφυσίνη και στις υπομονάδες του NMDA υποδοχέα) <sup>(506,507)</sup>.

- **Πρεβιοτικά και νευροενδοκρινική συνιστώσα:** Οι FOS και οι GOS, ασκούν ρυθμιστικές επιδράσεις στην παραγωγή πεπτιδίων με νευροορμονική δράση όπως το πεπτίδιο ΥΥ <sup>(506)</sup>.
- **Πρεβιοτικά και νευροανοσολογική συνιστώσα:** Όπως προαναφέρθηκε τα πρεβιοτικά διαθέτουν τόσο άμεσες, όσο και έμμεσες (επαγόμενες από την ικανότητα τους να τροποποιούν τον πληθυσμό και τις μεταβολικές ιδιότητες των βακτηρίων του μικροβιώματος) ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες, μέσω των οποίων επηρεάζουν την λειτουργία του νευρικού συστήματος <sup>(508)</sup>.

Παρά τα παραπάνω σημαντικά στοιχεία οι διεξαχθείσες μελέτες είναι εξαιρετικά περιορισμένες, εν συγκρίσει με τις αντίστοιχες που αφορούν στον ρόλο των προβιοτικών και σχεδόν όλες αφορούν σε υγιείς εθελοντές.

Στις σημαντικότερες εξ αυτών:

- Η χορήγηση μη αμυλούχων πολυσακχαριτών σε υγιείς μεσήλικες (Non-starch polysaccharides - NSPs) συνοδεύτηκε από βελτίωση της αναγνώρισης <sup>(509)</sup>, της μνήμης εργασίας <sup>(509)</sup> και της γνωστικής λειτουργίας <sup>(510)</sup>.
- Η χορήγηση ινουλίνης σε υγιείς εθελοντές 19-30 ετών συνοδεύτηκε από βελτίωση της διάθεσης, της αναγνώρισης, της άμεσης μνήμης και της ικανότητας ανάκλησης <sup>(511)</sup>.
- Η χορήγηση GOS σε υγιείς εθελοντές 18-45 ετών συνοδεύτηκε από βελτίωση της συγκέντρωσης, μειωμένη απόκριση κορτιζόλης στην αφύπνιση και μειωμένη εστίαση στις αρνητικές έναντι των θετικών πληροφοριών <sup>(512)</sup>.

### Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Μια νευρολογική επιπλοκή στην οποία η χρήση πρεβιοτικών έχει σημαίνοντα ρόλο είναι η ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια (HE) αποτελεί μια επιπλοκή που παρατηρείται σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και πυλαία υπέρταση, αν και έχει περιγραφεί και σε ασθενείς με πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις (ιδιοπαθείς ή χειρουργικές) χωρίς την ύπαρξη ηπατικής κίρρωσης. Η HE προκαλείται από την είσοδο νευροτοξικών ουσιών στην συστηματική κυκλοφορία λόγω παράκαμψης της ηπατικής κυκλοφορίας και χαρακτηρίζεται

κλινικά από αλλαγή προσωπικότητας, διαταραχή διανοητικής λειτουργίας και μειωμένο επίπεδο συνείδησης.

Η αμμωνία αποτελεί την νευροτοξική ουσία που διαδραματίζει τον σημαντικότερο ρόλο στην παθογένεια της HE. Η αμμωνία παράγεται στον πεπτικό σωλήνα μετά από βακτηριακή αποδόμηση αμινών, αμινοξέων, πουρινών και της ουρίας. Τα εντεροκύτταρα επίσης μετατρέπουν την γλουταμίνη σε γλουταμινικό και αμμωνία με την βοήθεια της γλουταμινάσης.

Το 1966, περιγράφηκε ότι η λακτουλόζη μπορούσε να δράσει θεραπευτικά στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια μειώνοντας τα επίπεδα της συστηματικά κυκλοφορούσας αμμωνίας <sup>(562)</sup>. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η λακτουλόζη επιδρά στον μεταβολισμό της αμμωνίας είναι πολλαπλοί <sup>(548)</sup>:

1. Το μεταβολικό προϊόν της ζύμωσης της λακτουλόζης είναι το γαλακτικό οξύ, το οποίο μειώνει το pH του αυλού του παχέος εντέρου απελευθερώνοντας H<sup>+</sup>. Η αμμωνία (NH<sub>3</sub>) που παράγεται στο έντερο αντιδρά με το H<sup>+</sup> και παράγει αμμώνιο (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), σύμφωνα με την αντίδραση: H<sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>→NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Το γεγονός αυτό προκαλεί διαφορά συγκέντρωσης μεταξύ γαστρεντερικού αυλού και συστηματικής κυκλοφορίας, κάτι που οδηγεί στην αύξηση επαναπρόσληψης της αμμωνίας από το αίμα στον γαστρεντερικό αυλό, μειώνοντας την συγκέντρωσή της στην συστηματική κυκλοφορία.
2. Επί της παρουσίας λακτουλόζης στον εντερικό αυλό τα βακτήρια χρησιμοποιούν ως πηγή ενέργειας την ζύμωση της λακτουλόζης αντί του καταβολισμού των αμινοξέων, κάτι που μειώνει την παραγωγή της αμμωνίας.
3. Αυξάνει τα οξεόφιλα βακτηρίδια εις βάρος των πρωτεολυτικών βακτηριδίων, με αποτέλεσμα την μείωση καταβολισμού των αμινοξέων και την μείωση παραγωγής της αμμωνίας.
4. Αναστέλλει την γλουταμινάση με αποτέλεσμα την μείωση της παραγωγής αμμωνίας από την γλουταμίνη
5. Δρα υπακτικά, μειώνοντας τον χρόνο παραμονής των κοπράνων στον αυλό και ως εκ τούτου μειώνοντας τον χρόνο παραμονής των θρεπτικών υποστρωμάτων από τα οποία μπορεί να παραχθεί αμμωνία ως αποτέλεσμα του καταβολισμού τους.

Η συνθέστερα χορηγούμενη δόση λακτουλόζης σε πάσχοντες από HE είναι 30 mL per os δύο ή τρεις φορές ημερησίως. Η δόση μπορεί να τροποποιηθεί ώστε ο ασθενής να έχει δύο μαλακής σύστασης κενώσεις ημερησίως.

## Υπολιπιδαιμική δράση Πρεβιοτικών

Η επίδραση των πρεβιοτικών στον μεταβολισμό των λιπιδίων έχει αξιολογηθεί σε μια πληθώρα μελετών, η πλειονότητα των οποίων πάντως έχει διεξαχθεί σε ζωικά μοντέλα. Το πρεβιοτικό που έχει μελετηθεί επισταμένως είναι η ινουλίνη, αν και ορισμένες μελέτες διεξήχθησαν και με άλλα πρεβιοτικά μόρια ή συνδυασμούς αυτών όπως οι FOS, ο συνδυασμός ινουλίνης με FOS, οι XOS, οι SOS και η λακτουλόζη. Σχεδόν σε όλες τις διεξαχθείσες μελέτες στα ζώα η χορήγηση των πρεβιοτικών συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων του ορού <sup>(513-521)</sup>, ενώ σε ορισμένες εξ αυτών περιγράφηκε και μείωση της LDL και αύξηση της HDL χοληστερόλης <sup>(513,519,521)</sup>.

Εν αντιθέσει με τα θετικά αποτελέσματα των μελετών που διεξήχθησαν στα ζώα, οι μελέτες που διεξήχθησαν στους ανθρώπους συνοδεύονται από αντικρουόμενα αποτελέσματα. Κατ' αντιστοιχία με τις μελέτες που διεξήχθησαν σε ζωικά μοντέλα, το πρεβιοτικό που χρησιμοποιήθηκε στην πλειονότητα αυτών ήταν η ινουλίνη, ενώ σε ορισμένες χρησιμοποιήθηκαν οι GOS, οι FOS, η λακτουλόζη και η L-rhamnose. Στην πλειονότητα των μελετών η χορήγηση των πρεβιοτικών συνοδεύτηκε από μείωση των τριγλυκεριδίων του ορού <sup>(522-530)</sup>, σε αρκετές περιγράφηκε επίσης μείωση της ολικής και της LDL χοληστερόλης <sup>(523,524,526,528,529,531)</sup>, ενώ μόνο σε δύο περιγράφηκε αύξηση της HDL χοληστερόλης <sup>(524,531)</sup>.

Σε ό,τι αφορά στην αξιολόγηση της υπολιπιδαιμικής δράσης αναλόγως του χορηγούμενου πρεβιοτικού, ως τα πλέον αποτελεσματικά αξιολογήθηκαν η ινουλίνη και οι FOS <sup>(532)</sup>.

Αν και έχουν προταθεί πολλαπλοί μηχανισμοί, ο κυριότερος μηχανισμός της υπολιπιδαιμικής δράσης των πρεβιοτικών φαίνεται ότι είναι η αναστολή της de novo ηπατικής λιπογένεσης <sup>(533)</sup>. Η αναστολή της de novo ηπατικής λιπογένεσης φαίνεται ότι επάγεται μέσω μείωσης της έκφρασης των γονιδίων που κωδικοποιούν τα ένζυμα τα οποία συμμετέχουν στην βιοχημική διαδικασία της λιπογένεσης <sup>(534)</sup>. Λοιποί μηχανισμοί που έχουν προταθεί περιλαμβάνουν την μειωμένη σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ απόρροια της δράσης των SCFAs <sup>(535)</sup>, την ρυθμιστική δράση των πρεβιοτικών επί της γλυκόζης ή/και της ινσουλίνης <sup>(536)</sup> και την μείωση της απορρόφησης της διατροφικής χοληστερόλης απόρροια της, επαγόμενης από τα πρεβιοτικά, αλλαγής του μικροβιώματος.

## Πρεβιοτικά και οστικός μεταβολισμός

### Πρεβιοτικά και απορρόφηση ασβεστίου

Τα πρεβιοτικά φαίνεται ότι αυξάνουν την απορρόφηση

ση του ασβεστίου της διατροφής. Η επαγόμενη από τα πρεβιοτικά αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου λαμβάνει χώρα πρωτίστως στο τυφλό. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί αφορούν στην επίδραση των πρεβιοτικών σε τρία ανατομικά επίπεδα: σε επίπεδο γαστρεντερικού αυλού, σε επίπεδο εντερικής λάχνης και σε επίπεδο εντεροκυττάρου <sup>(537)</sup> (Εικόνα 35.25).

Σε επίπεδο γαστρεντερικού αυλού, η μείωση του ενδοαυλικού pH λόγω της παραγωγής SCFAs αποτρέπει την σύνδεση των ιόντων ασβεστίου με άλλα ανιόντα (όπως τα φωσφορικά και τα οξαλικά). Επιπροσθέτως η αύξηση του όγκου των κοπράνων αυξάνει την συνολική διαλυτότητα του ασβεστίου.

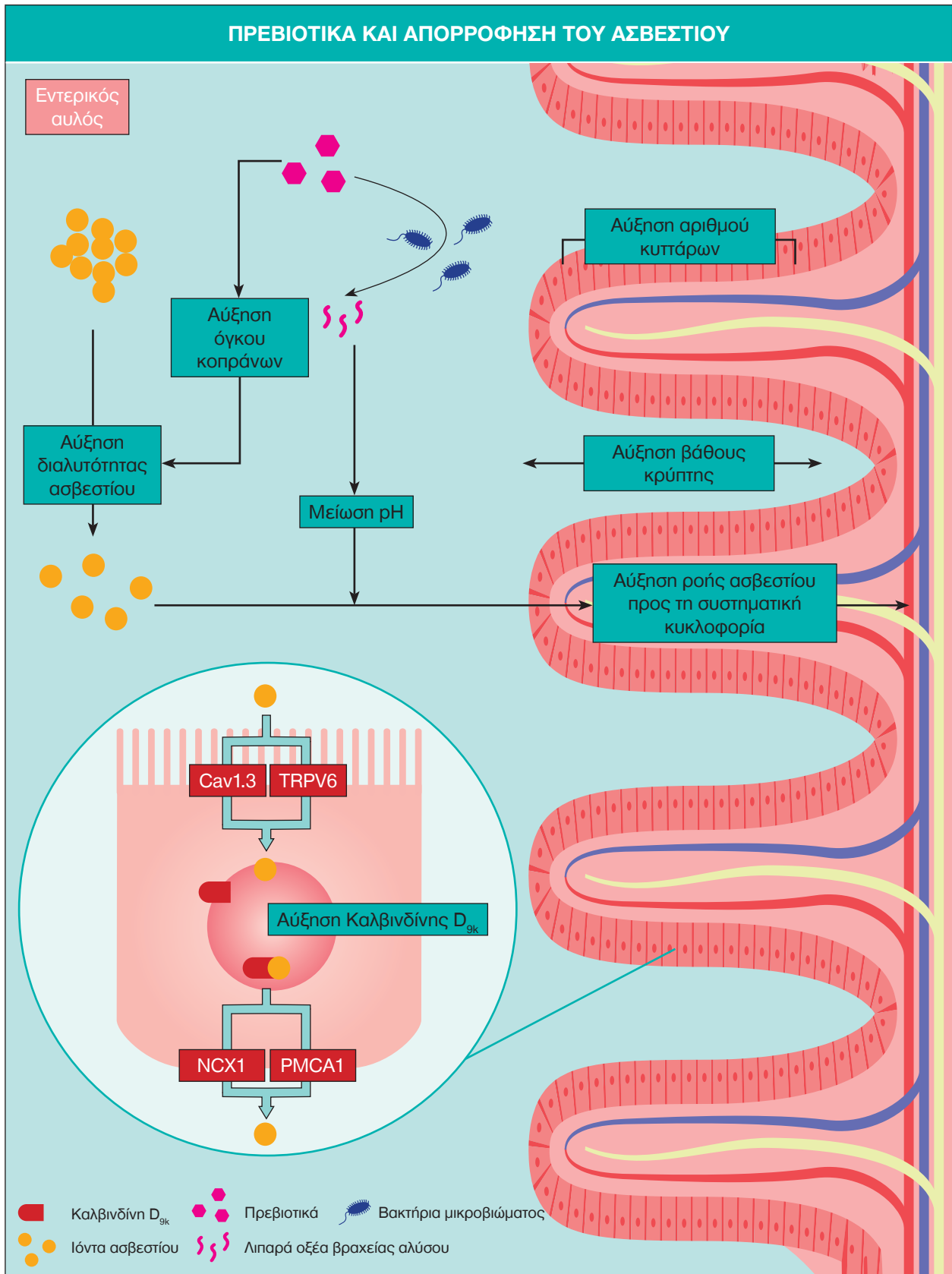
Σε επίπεδο εντερικής λάχνης, τα πρεβιοτικά επιδρούν σε σηματοδοτικά μονοπάτια, που επάγουν δομικές αλλαγές στο επιθήλιο του εντέρου. Πιο συγκεκριμένα αυξάνουν το ύψος των κρυπών μεταξύ των εντερικών λαχνών και τον αριθμό των επιθηλιακών κυττάρων ανά λάχνη, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο την απορροφητική επιφάνεια). Επιπροσθέτως αυξάνουν την αιματική ροή και την ροή ασβεστίου από τον βλεννογόνο προς την συστηματική κυκλοφορία (αύξηση παθητικής διάχυσης).

Σε κυτταρικό επίπεδο, τα πρεβιοτικά αυξάνουν την έκφραση της καλβινδίνης (calbindin-D9k), η οποία αποτελεί ενδοκυττάρια πρωτεΐνη-μεταφορέα του ασβεστίου

Αν και οι παραπάνω μηχανισμοί επιβεβαιώνονται με την αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου που έχει περιγραφεί σε αρκετές μελέτες σε ζωικά μοντέλα, τα αντίστοιχα αποτελέσματα από την διεξαγωγή μελετών σε ανθρώπους είναι αντικρουόμενα <sup>(538)</sup>. Σε ορισμένες εξ αυτών η κατανάλωση λακτουλόζης, TOS ή ινουλίνης + FOS σε δόσεις, που κυμαινόνταν μεταξύ 5 έως 20 gr ημερησίως, συνέβαλε σημαντικά στην αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου <sup>(539-541)</sup>. Αντιθέτως, ένα τέτοιο φαινόμενο δεν παρατηρήθηκε επί χορήγησης GOS ή FOS (ως μονοθεραπεία) <sup>(542)</sup>.

### Πρεβιοτικά, οστική πυκνότητα και δείκτες οστικού μεταβολισμού

Λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει την επίδραση των πρεβιοτικών στην οστική πυκνότητα, λόγω της δυσκολίας σχεδιασμού τους (ανάγκη παρακολούθησης των συμμετεχόντων για μεγάλα χρονικά διαστήματα, πριν την εμφάνιση ορατών αποτελεσμάτων επί της οστικής πυκνότητας όπως αυτά καθορίζονται από την μέθοδο της διπλής ενεργειακής απορρόφησης (DXA-Dual energy X-ray absorptiometry)). Σε μια εξ αυτών η συνεχόμενη για ένα χρόνο πρόσληψη ινουλίνης από ενήλικες συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση της ολικής περιεκτικότητας οστικών αλάτων και της οστικής πυκνότητας κατά 35 gr και 0,015 gr/cm<sup>2</sup>, αντίστοιχα <sup>(544)</sup>.



Εικόνα 35.25: Μηχανισμοί επίδρασης των πρεβιοτικών επί της απορρόφησης του ασβεστίου.

Αντιθέτως είναι ευκολότερη, ερευνητικά, η μελέτη της επίδρασης των πρεβιοτικών στον οστικό μεταβολισμό με την χρησιμοποίηση βιοχημικών δεικτών οστικού μεταβολισμού, καθώς αυτή επιτρέπει τον σχεδιασμό βραχυπρόθεσμων μελετών. Σε ορισμένες εξ αυτών, η λήψη πρεβιοτικών από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συνοδεύτηκε από μείωση της δεοξυπυριδινολίνης των ούρων<sup>(546)</sup>, της οστεοκαλσίνης<sup>(546)</sup> και του αμινοτελικού τελοπεπτιδίου κολλαγόνου I<sup>(546)</sup> και αύξηση του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης<sup>(545)</sup>.

Τα ευρήματα της επίδρασης των πρεβιοτικών επί του οστικού μεταβολισμού καθιστούν αναγκαίο τον σχεδιασμό μελλοντικών μελετών στις οποίες να εξετάζεται το πιθανό όφελος της χορήγησης τους, επί του κινδύνου εμφάνισης οστεοπόρωσης και οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Πέραν της αύξησης της απορρόφησης του ασβεστίου, τα πρεβιοτικά φαίνεται να επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό και μέσω ανοσολογικά επαγόμενων μηχανισμών ως απόρροια της ικανότητας τους να επηρεάζουν την σύσταση του μικροβιώματος<sup>(543)</sup>.

## Παράγοντες που επηρεάζουν την κλινική αποτελεσματικότητα των Πρεβιοτικών

Από τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί σχετικά με την χρήση των πρεβιοτικών στην κλινική πράξη γίνεται σαφές, ότι ακόμη και στην ίδια νόσο μπορεί να περιγράφεται διαφορετικό κλινικό όφελος, γεγονός που υποδεικνύει την ύπαρξη παραγόντων που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της πρεβιοτικής θεραπείας. Οι παράγοντες αυτοί είναι:

1. το είδος του χορηγούμενου πρεβιοτικού,
2. η χορηγούμενη δόση,
3. και η υποκείμενη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος

## Ασφάλεια λήψης Πρεβιοτικών

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα πρεβιοτικά δεν προκαλούν σημαντικές ή απειλητικές για την ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι συννηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες προκύπτουν ως απόρροια της βιολογικής δράσης των πρεβιοτικών, δηλαδή της ιδιότητάς τους να υπόκεινται ζύμωση από τα βακτήρια του παχέος εντέρου και περιλαμβάνουν οσμωτική διάρροια, μετεωρισμό και παραγωγή αερίων.

Το μήκος της αλυσίδας των πρεβιοτικών αποτελεί μια σημαντική παράμετρο για την ανάπτυξη των παρενεργ-

γιών τους. Τα πρεβιοτικά με μικρότερο μήκος αλυσίδας χαρακτηρίζονται από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, κάτι που οφείλεται στο γεγονός ότι ζυμώνονται πιο γρήγορα (κυρίως στο εγγύς κόλον), εν αντιθέσει με τα πρεβιοτικά με μεγαλύτερο μήκος αλυσίδας, τα οποία ζυμώνονται στο άπω κόλον. Εκτός από το μήκος της αλυσίδας, η δόση μπορεί να επηρεάσει το προφίλ ασφάλειας. Επί παραδείγματι σε χαμηλή δόση (2,5 - 10 gr ημερησίως) είναι συχνότερη η εμφάνιση μετεωρισμού, ενώ σε υψηλή δόση (40 - 50 gr ημερησίως) είναι συχνότερη η πρόκληση οσμωτικής διάρροιας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η συνιστώμενη ημερήσια δόση της πλειονότητας των πρεβιοτικών που κυκλοφορούν ως συμπληρώματα διατροφής κυμαίνεται μεταξύ 2,5 και 10 gr καθιστώντας τον μετεωρισμό ως την πιθανότερη ανεπιθύμητη ενέργεια, η βαρύτητα του οποίου μειώνεται όσο συνεχίζεται η λήψη του πρεβιοτικού<sup>(547)</sup>.

## Αλληλεπιδράσεις

### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Η βιολογική δράση των πρεβιοτικών ενισχύεται όταν συγχρησιμοποιούνται με πρεβιοτικά.

Σε θεωρητικό επίπεδο η χορήγηση πρεβιοτικών μπορεί να επηρεάσει την δραστηριότητα των αντιμεταβολικών της βιταμίνης Κ (κουμαρινικά αντιπηκτικά και βαρφαρίνη), καθώς ένα μέρος της βιταμίνης Κ συντίθεται από τα βακτήρια του μικροβιώματος. Ως εκ τούτου ο επηρεασμός της σύνθεσης και της μεταβολικής δραστηριότητας του μικροβιώματος, μπορεί να συνοδευτεί από μεταβολές της ενδογενούς συνθετικής ικανότητας βιταμίνης Κ και αλληλεπίδρασης με τους αντιμεταβολίτες της.

Αν και ο κίνδυνος της αλληλεπίδρασης είναι θεωρητικός, είναι συνετό άτομα που λαμβάνουν αντιμεταβολίτες της βιταμίνης Κ να ελέγχουν συχνότερα την πηκτικότητα του αίματος κατά την έναρξη θεραπείας με πρεβιοτικά.

### Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά

Τα πρεβιοτικά και ιδιαίτερα οι φρουκτάνες (ινουλίνη και FOS) μπορεί να αυξήσουν την απορρόφηση του ασβεστίου και του μαγνησίου.





## Συμβιοτικά

### Εισαγωγή/Ορισμός

Τα συμβιοτικά αποτελούν ειδικά σκευάσματα που περιέχουν μίγμα προβιοτικού/ών βακτηρίων και πρεβιοτικών ινών, τα οποία δρουν συνεργικά και ευεργετικά για τον ξενιστή, προάγοντας την εγκατάσταση και διευκολύνοντας την επιβίωση των ζώντων βακτηρίων κατά την διέλευσή τους από το πεπτικό σύστημα <sup>(549)</sup>.

Τα συμβιοτικά θεωρούνται ως μια πιο ολοκληρωμένη προσέγγιση διαχείρισης του εντερικού μικροβιώματος/ μικροκλωρίδας συγκρινόμενα με τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά αντίστοιχα **(Εικόνα 35.26)**.

### Είδη Συμβιοτικών

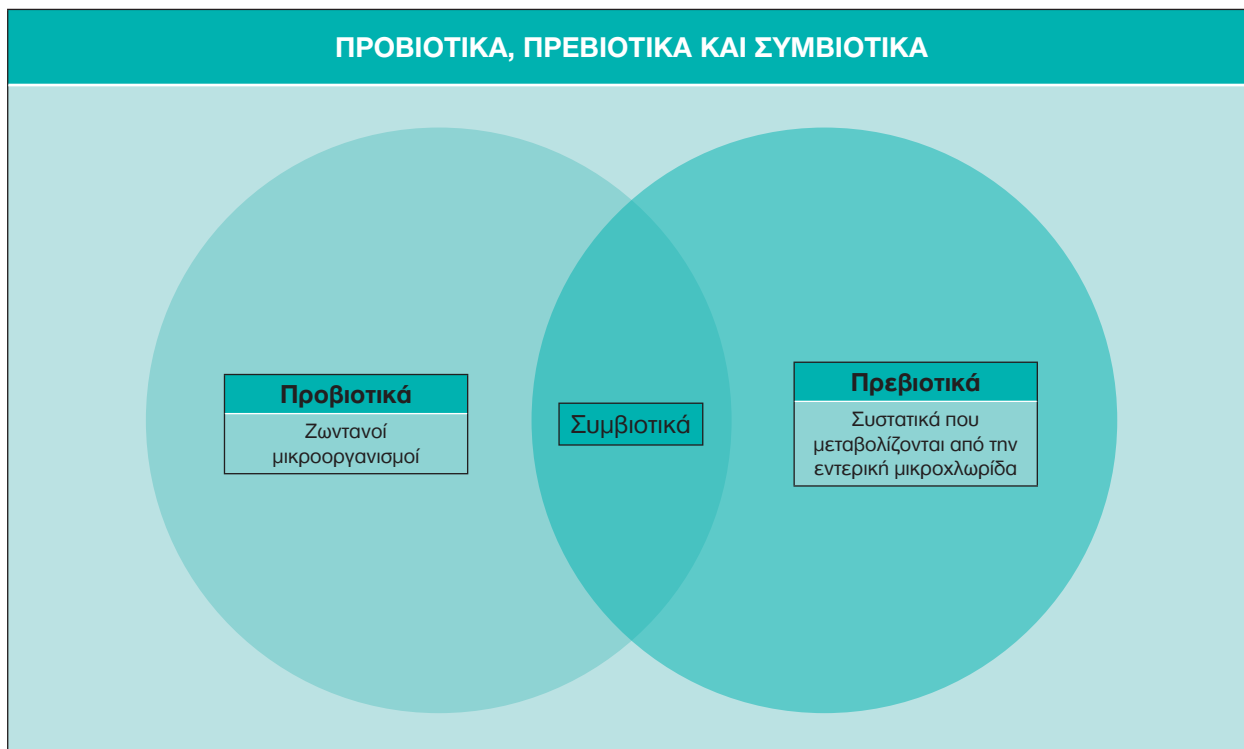
Το βασικό κριτήριο επιλογής των επιμέρους συστατικών στα πλαίσια σχεδιασμού ενός συμβιοτικού σκευάσματος, είναι η ύπαρξη δεδομένων σχετικά με την ευεργετική επίδραση που έχουν χορηγούμενα ως ξεχωριστά συστατικά στον ξενιστή. Επιπροσθέτως η επιλογή του πρεβιοτικού θα πρέπει να γίνεται με βάση την ιδιότητα του να επάγει τον πολλαπλασιασμό του προβιοτικού βακτηρίου και ως εκ τούτου να αυξάνει την πιθανότητα αποικισμού του εντέρου. Όπως προαναφέρθηκε στο κεφάλαιο των πρεβιοτικών, συγκεκριμένα είδη του γένους των Bifidobacteria και Lactobacilli συνδυάζονται

καλύτερα με κάποια είδη πρεβιοτικών, αναλόγως του μήκους της αλυσίδας των σακκάρων και του μοριακού τους βάρους.

Η ύπαρξη ενός μεγάλου αριθμού προβιοτικών βακτηρίων σε συνδυασμό με την ύπαρξη ενός μεγάλου αριθμού πρεβιοτικών ινών καθιστούν τεράστιο τον αριθμό των πιθανών συνδυασμών. Ο συνηθέστερος συνδυασμός πάντως αφορά σε προβιοτικά βακτήρια του γένους των Bifidobacterium και Lactobacillus, μαζί με FOS, ακολουθούμενος από την ινουλίνη.

### Μηχανισμοί βιολογικής δράσης των Συμβιοτικών

Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι τα προβιοτικά βακτήρια εμφανίζουν τις βιολογικές τους δράσεις μέσω φυσιολογικών μηχανισμών που αφορούν στο λεπτό και παχύ έντερο, ενώ τα πρεβιοτικά μέσω αντίστοιχων μηχανισμών στο παχύ έντερο, η συνδυαστική συγχορήγηση δύναται να έχει συνεργιστική δράση <sup>(540)</sup>. Επιπροσθέτως υπάρχουν αρκετές ενδείξεις στην βιβλιογραφία ότι η συγχορήγηση πρεβιοτικών και προβιοτικών, αυξάνει την αντοχή των προβιοτικών μικροοργανισμών σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως είναι η απουσία επαρκούς οξυγόνωσης, το pH και η θερμοκρασία <sup>(541)</sup>, και ως εκ τούτου αυξάνει την πιθανότητα επιβίωσης τους και του αποικισμού του εντέρου.



Εικόνα 35.26: Προβιοτικά, Πρεβιοτικά και Συμβιοτικά.

## Συμβιοτικά στην κλινική πράξη

Παρά τον συνεργιστικό μηχανισμό της δράσης τους και παρά την ύπαρξη μεγάλου αριθμού βιβλιογραφικών αναφορών για κάθε ένα από τα επιμέρους συστατικά των συμβιοτικών, οι έρευνες που αφορούν στην χορήγηση συμβιοτικών στον άνθρωπο είναι σχετικά περιορισμένες.

Στον **Πίνακα 35.8** περιγράφονται οι σημαντικότερες εξ αυτών, με την πλειονότητα των οποίων να αφορά στην εξέταση του κλινικού οφέλους της χορήγησης συμβιοτι-

κών σε νοσήματα του μεταβολισμού.

## Ασφάλεια λήψης Συμβιοτικών

Το προφίλ ασφάλειας και οι αλληλεπιδράσεις των συμβιοτικών καθορίζονται από τα επιμέρους προβιοτικά στελέχη και τους πρεβιοτικούς υδατάνθρακες που συσπίνουν τον συνδυασμό και που έχουν ήδη περιγραφεί στα προηγούμενα κεφάλαια.

### ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΣΥΜΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Νόσος	Χορηγούμενο συμβιοτικό	Αριθμός ασθενών	Διάρκεια χορήγησης	Αποτέλεσμα
Παχυσαρκία	L. rhamnosus CGMCC1.3724 & Ινουλίνη	153 παχύσαρκοι άνδρες και γυναίκες	36 εβδομάδες	Απώλεια βάρους και μείωση λεπτίνης <sup>(552)</sup>
	L. casei, L. rhamnosus, S. thermophilus, B. breve, L. acidophilus, B. longum, L. bulgaricus & FOS	70 υπέρβαρα παιδιά και έφηβοι	8 εβδομάδες	Μείωση BMI και περιφέρεια μέσης <sup>(553)</sup>
	L. acidophilus, L. rhamnosus, B. bifidum, B. longum, E. faecium & FOS	77 παχύσαρκα παιδιά	4 εβδομάδες	Αλλαγές στις ανθρωπομετρικές παραμέτρους. Μείωση των επιπέδων TC, LDL-C και ολικού οξειδωτικού στρες στον ορό <sup>(554)</sup> .
Αντίσταση στην ινσουλίνη	L. casei, L.rhamnosus, S. thermophilus, B. breve, L.acidophilus, B. longum, L. bulgaricus, FOS	38 πάσχοντες από αντίσταση στην ινσουλίνη	28 εβδομάδες	Σημαντική βελτίωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας ορού <sup>(555)</sup>
ΣΔ Τύπου II	L. acidophilus, L.casei, L. rhamnosus, L. bulgaricus, B.breve, B. longum, S. thermophilus & FOS	54 πάσχοντες από ΣΔ II	8 εβδομάδες	Αύξηση HOMA-IR και TGL, μείωση CRP ορού <sup>(556)</sup>
	L. sporogenes & Ινουλίνη	81 πάσχοντες από ΣΔ II	8 εβδομάδες	Σημαντική μείωση των επιπέδων ινσουλίνης στον ορό και HOMA-IR <sup>(557)</sup>

<b>ΣΔ Τύπου II</b>	L. sporogenes & Ινουλίνη	78 πάσχοντες από ΣΔ II	8 εβδομάδες	Μείωση του προφίλ λιπιδίων ορού (TAG, TC/HDL-C) και σημαντική αύξηση στα επίπεδα HDL-C ορού <sup>(558)</sup>
	L. acidophilus, B. bifidum, & Ολιγοφρουκτόζη	20 πάσχοντες από ΣΔ II	2 εβδομάδες	Αύξηση HDL-C και μείωση γλυκόζης νηστείας ορού <sup>(559)</sup>
<b>Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση ήπατος (NASH)</b>	L. plantarum, L. delbrueckii spp. bulgaricus, L. acidophilus, L. rhamnosus, B. bifidum & Ινουλίνη	20 πάσχοντες από NASH	26 εβδομάδες	Μείωση της ενδοπατικής τριακυλγλυκερόλης <sup>(315)</sup>
	L. casei, L. rhamnosus, S. thermophilus, B. breve, L. acidophilus, B. longum, L. bulgaricus & FOS	52 πάσχοντες από NASH	30 εβδομάδες	Αναστολή του NF-κΒ και μείωση του TNF-α <sup>(560)</sup>
<b>Ατοπική δερματίτιδα</b>	L. casei, L. rhamnosus, S. thermophilus, B. breve, L. acidophilus, B. infantis, L. bulgaricus & FOS	40 νεογνά και παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 6 ετών με ατοπική δερματίτιδα	8 εβδομάδες	Μείωση της κλινικής βαρύτητας της ατοπικής δερματίτιδας <sup>(561)</sup>
<b>Καρκίνος παχέος εντέρου</b>	L. rhamnosus GG, B. lactis Bb12 & Ινουλίνη	43 ασθενείς με πολυποδεκτομή και 37 ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου	12 εβδομάδες	Αύξηση του L. rhamnosus και του B. lactis και μείωση του C. perfringens στα κόπρανα, μείωση της αυξημένης έκκρισης της IL-2 σε ασθενείς με πολυποδεκτομή, αύξηση παραγωγής Ιντερφερόνης-γ σε ασθενείς με καρκίνο <sup>(490)</sup>

Πίνακας 35.8: Μελέτες αξιολόγησης της κλινικής αποτελεσματικότητας των Συμβιοτικών στις παθήσεις του μεταβολισμού.

## Βιβλιογραφία

1. Metchnikoff E. The prolongation of life. Optimistic studies. London: Butterworth-Heinemann, 1907.
2. Gordon JI. Honor thy gut symbionts redux. *Science* 2012; 336:1251-1253.
3. Dumas M. The microbial-mammalian metabolic axis: Beyond simple metabolism. *Cell Metab* 2011, 13:489-490.
4. Human Microbiome Project Consortium. Structure, functions and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012, 486:207-214.
5. O' Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006; 7: 688-93.
6. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 65-80.
7. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;361: 512 -9.
8. Beaugerie L, Petit JC. Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhoea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18: 337- 52.
9. Shanahan F. The host-microbe interface within the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 915 -31.
10. Tap J, Mondot S, Levenez F et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol* 2009; 11: 2574 -84.
11. Dibaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth and short-bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:11-20.
12. Eckburg Pb, Bik Em, Bernstein Cn, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M Et At. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005, 308:1635-1638.
13. Ubeda C, Pamer Eg. Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol* 2012, 33:459-466.
14. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; 124: 837-848.
15. Zoetendal EG, Akkermans AD, van Viet WM. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis* 2001; 13: 129-134.
16. Carerra-Rubio R et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 2012, 96:544-551
17. Vaughan et al. Molecular view of the intestinal ecosystem. *Curr Issues Intest Microbiol* 2000, 1:1-12
18. Mandar R, Mikelsaar M. Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. *Biol Neonate* 1996, 69:30-35.
19. McFarland LV. Normal flora: diversity and functions. *Microbial Ecol Health Dis* 2000; 12: 193-207.
20. Claesson Mj Et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012, 488:178-184.
21. Koren et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 2012, 150:470-480.
22. De Filippo C et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107:14691-14696.
23. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505:559-563.
24. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, Brown D, Stares MD, Scott P, Bergerat A, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J*. 2011;5:220-230.
25. Dethlefsen L et al. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 2008, 6:e280
26. Jernberg C et al.. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007, 1:56-66.
27. Hasegawa M. Protective role of commensals against *Clostridium difficile* infection via an IL-1 $\beta$ -mediated positive-feedback loop. *J Immunol* 2012, 189:3085-3091.
28. Anderson JI et al. Systematic review: Faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012, 36:503-516.
29. Ε. Ξουργιά, Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου, Σ. Παπαντωνίου, Α. Μελιδώνης. Αντιδιαβητικές αγωγές και εντερικό μικροβίωμα. *Επιστημονικά Χρονικά* 2019; 24(2): 171-182.
30. Hao Wu et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. 2017 Jul;23(7):850-858.
31. Servin AL, Coconnier MH. Adhesion of probiotics strains to the intestinal mucosa and interaction with pathogens. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 741-54.
32. Kerckhoffs AP, Samson M, van Berge Henegouven GP. Sampling microbiota in the human gastrointestinal tract. In *Gastrointestinal Microbiology*, (eds Ouwehand AC, Vaughan EE). New York: Taylor & Francis Ltd. 2008, pp.25-50.
33. Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD, Chen CH, Westover BP, Weatherford J, Buhler JD, Gordon JI. Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science*. 2005;307:1955-1959.
34. Johansson ME, Larsson JM, Hansson GC. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108 Suppl 1:4659-4665.
35. BetaomicronnuriouxP, KoletzkoB, GuarnerFetal. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report of the DanoneSymposium 'The Intelligent Intestine'. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 675- 683.
36. De-Souza DA, Greene L J. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. *Crit Care Med* 2005; 33:1125-35.
37. Tannock GW. The intestinal microflora. In: *Gut flora, Nutrition, Immunity and Health*, (eds: Fuller R, Perdigon G). Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2003; pp: 1-23.
38. Sekirov I, Russel SL, Antunes LC et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90: 859-904.
39. Turner JR. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. *Am J Pathol* 2006; 169: 1901-9.
40. Magida YR. Microbial gut interactions in health and disease. *Epithelial cell responses*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 241-253.
41. He B, Xu W, Santini PA, Polydorides AD, Chiu A, Estrella J, Shan M, Chadburn A, Villanacci V, Plebani A, et al. Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity*. 2007;26:812-826.
42. Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science*. 2004;303:1662-1665.
43. Liu L, Li Y, Li S, Hu N, He Y, Pong R, Lin D, Lu L, Law M. Comparison of next-generation sequencing systems. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:251364.
44. Lagier JC, Hugon P, Khelafia S, Fournier PE, La Scola B, Raoult D. The rebirth of culture in microbiology through the example of culturomics to study human gut microbiota. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:237-264.
45. Hamady M, Walker JJ, Harris JK,

- Gold NJ, Knight R. Error-correcting barcoded primers for pyrosequencing hundreds of samples in multiplex. *Nat Methods*. 2008;5:235–237.
46. Kim M, Yu Z. Variations in 16S rRNA-based microbiome profiling between pyrosequencing runs and between pyrosequencing facilities. *J Microbiol*. 2014;52:355–365.
  47. Ramakrishna B, Krishnan S. The normal bacterial flora of the human intestine and its regulation. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:S2–S6.
  48. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc*. 2003;62:67–72.
  49. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008;134:577–594.
  50. De Biase D, Pennacchietti E. Glutamate decarboxylase-dependent acid resistance in orally acquired bacteria: function, distribution and biomedical implications of the gadBC operon. *Mol Microbiol*. 2012;86:770–786.
  51. Baddini Feitoza A, Fernandes Pereira A, Ferreira da Costa N, Gonçalves Ribeiro B. Conjugated linoleic acid (CLA): effect modulation of body composition and lipid profile. *Nutr Hosp*. 2009;24:422–428.
  52. Winter J, Moore LH, Dowell VR, Bokkenheuser VD. C-ring cleavage of flavonoids by human intestinal bacteria. *Appl Environ Microbiol*. 1989;55:1203–1208.
  53. Rechner AR, Smith MA, Kuhnle G, Gibson GR, Debnam ES, Srai SK, Moore KP, Rice-Evans CA. Colonic metabolism of dietary polyphenols: influence of structure on microbial fermentation products. *Free Radic Biol Med*. 2004;36:212–225.
  54. Schneider H, Simmering R, Hartmann L, Pforte H, Blaut M. Degradation of quercetin-3-glucoside in gnotobiotic rats associated with human intestinal bacteria. *J Appl Microbiol*. 2000;89:1027–1037.
  55. Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Rémésy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:230S–242S.
  56. Monagas M, Urpi-Sarda M, Sánchez-Patán F, Llorach R, Garrido I, Gómez-Cordovés C, Andres-Lacueva C, Bartolomé B. Insights into the metabolism and microbial biotransformation of dietary flavan-3-ols and the bioactivity of their metabolites. *Food Funct*. 2010;1:233–253.
  57. Tzounis X, Vulevic J, Kuhnle GG, George T, Leonczak J, Gibson GR, Kwik-Urbe C, Spencer JP. Flavanol monomer-induced changes to the human faecal microflora. *Br J Nutr*. 2008;99:782–792.
  58. Schneider H, Blaut M. Anaerobic degradation of flavonoids by *Escherichia coli* strain ramulus. *Arch Microbiol*. 2000;173:71–75.
  59. Yamakoshi J, Tokutake S, Kikuchi M, Kubota Y, Konishi H, Mitsuoka T. Effect of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds on human fecal flora and fecal odor. *Microb Ecol Health Dis*. 2001;13:25–31.
  60. Miladinović B, Kostić M, Šavikin K, Đorđević B, Mihajilov-Krstević T, Živanović S, Kitić D. Chemical profile and antioxidative and antimicrobial activity of juices and extracts of 4 black currants varieties (*Ribes nigrum* L.) *J Food Sci*. 2014;79:C301–C309.
  61. Burdulis D, Sarkinas A, Jasutienė I, Stackeicėnė E, Nikolajevs L, Janulis V. Comparative study of anthocyanin composition, antimicrobial and antioxidant activity in bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) and blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) fruits. *Acta Pol Pharm*. 2009;66:399–408.
  62. Minamida K, Tanaka M, Abe A, Sone T, Tomita F, Hara H, Asano K. Production of equol from daidzein by gram-positive rod-shaped bacterium isolated from rat intestine. *J Biosci Bioeng*. 2006;102:247–250.
  63. Wiseman H, Casey K, Bowey EA, Duffy R, Davies M, Rowland IR, Lloyd AS, Murray A, Thompson R, Clarke DB. Influence of 10 wk of soy consumption on plasma concentrations and excretion of isoflavonoids and on gut microflora metabolism in healthy adults. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:692–699.
  64. Coldham NG, Darby C, Hows M, King LJ, Zhang AQ, Sauer MJ. Comparative metabolism of genistin by human and rat gut microflora: detection and identification of the end-products of metabolism. *Xenobiotica*. 2002;32:45–62.
  65. Heinonen SM, Wähälä K, Adlercreutz H. Identification of urinary metabolites of the red clover isoflavones formononetin and biochanin A in human subjects. *J Agric Food Chem*. 2004;52:6802–6809.
  66. Hanske L, Loh G, Sczesny S, Blaut M, Braune A. The bioavailability of apigenin-7-glucoside is influenced by human intestinal microbiota in rats. *J Nutr*. 2009;139:1095–1102.
  67. Odenyo AA, Bishop R, Asefa G, Jamnadass R, Odongo D, Osuji P. Characterization of tannin-tolerant bacterial isolates from East African ruminants. *Anaerobe*. 2001;7:1, 5–15.
  68. Heinonen S, Nurmi T, Liukkonen K, Poutanen K, Wähälä K, Deyama T, Nishibe S, Adlercreutz H. In vitro metabolism of plant lignans: new precursors of mammalian lignans enterolactone and enterodiol. *J Agric Food Chem*. 2001;49:3178–3186.
  69. Gonthier MP, Remesy C, Scalbert A, Cheynier V, Souquet JM, Poutanen K, Aura AM. Microbial metabolism of caffeic acid and its esters chlorogenic and caffeoyl acids by human faecal microbiota in vitro. *Biomed Pharmacother*. 2006;60:536–540.
  70. Couteau D, McCartney AL, Gibson GR, Williamson G, Faulds CB. Isolation and characterization of human colonic bacteria able to hydrolyse chlorogenic acid. *J Appl Microbiol*. 2001;90:873–881.
  71. Ferland G. Vitamin K. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012:230–47.
  72. Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
  73. Baddini Feitoza A, Fernandes Pereira A, Ferreira da Costa N, Gonçalves Ribeiro B. Conjugated linoleic acid (CLA): effect modulation of body composition and lipid profile. *Nutr Hosp*. 2009;24:422–428.
  74. Devillard E, McIntosh FM, Duncan SH, Wallace RJ. Metabolism of linoleic acid by human gut bacteria: different routes for biosynthesis of conjugated linoleic acid. *J Bacteriol*. 2007;189:2566–2570.
  75. Devillard E, McIntosh FM, Paillard D, Thomas NA, Shingfield KJ, Wallace RJ. Differences between human subjects in the composition of the faecal bacterial community and faecal metabolism of linoleic acid. *Microbiology*. 2009;155:513–520.
  76. Mountzouris KC, Kotzampassi K, Tsirtsikos P et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* on gut microflora metabolic biomarkers in fed and fasted rats. *Clin Nutr* 2009; 28: 318-324.
  77. Haiser HJ, Turnbaugh PJ. Is it time for a metagenomic basis of therapeutics? *Science* 2012, 336:1253–1255.
  78. Clayton T. et al Pharmacometabolomic identification of a significant hostmicrobiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, 106:14728–14733.
  79. Wallace BD, Wang H, Lane KT, Scott JE, Orans J, Koo JS, Venkatesh M, Jobin C, Yeh LA, Mani S, Redinbo MR. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science*. 2010 Nov 5; 330(6005):831-5.
  80. Alyce M Martin, Emily W Sun, Geraint B Rogers, Damien J Keating. The Influence of the Gut Microbiome on Host Metabolism through the Regulation of Gut Hormone Release. *Frontiers in Physiology* 2019; 10: 428.
  81. Weinstein PD, Cebra JJ. The prefer-

- ence for switching to IgA expression by Peyer's patch germinal center B cells is likely due to intrinsic influence of their microenvironment. *J Immunol* 1991; 147: 4126-4135.
82. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005; 122: 107-118.
  83. Thomas B Clarke, Kimberly M Davis, Elena S Lysenko, Alice Y Zhou, Yimin Yu, Jeffrey N Weiser. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med* 2010, 16:228-231.
  84. John F. Cryan, PhD. Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis: An Evolving Concept in Psychiatry. February 23, 2016; pp. 201-203.
  85. M Julio-Pieper, J A Bravo, E Aliaga, M et al (2014) review article: intestinal barrier dysfunction and central nervous system disorders—a controversial association. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Nov;40(10):1187-201.
  86. Rochellys Diaz Heijtz. Fetal, neonatal, and infant microbiome: Perturbations and subsequent effects on brain development and behavior. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016, 21:410-417.
  87. Sang H Rhee, Charalabos Potoulakis, Emeran A Mayer. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009, 6:306-314 10.
  88. G B Rogers, D J Keating, R L Young, M-L Wong, J Licinio, S Wesselingh. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry* 2016, 21:738-748.
  89. Chatzaki E, Charalampopoulos I, Leontidis C, Mouzas IA, Tzardi M, Tsatsanis C, Margioris AN, Gravanis A. Urocortin. in human gastric mucosa: relationship to inflammatory activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:478-483.
  90. Chatzaki E, Crowe PD, Wang L, Million, M, Tache Y, Grigoriadis DE. CRF receptor type 1 and 2 expression and anatomical distribution in the rat colon. *J Neurochem* 2004; 90:309-316.
  91. Chatzaki E, Murphy BJ, Wang L, Million M, Ohning GV, Crowe PD, et al. Differential profile of CRF receptor distribution in the rat stomach and duodenum assessed by newly developed CRF receptor antibodies. *J Neurochem* 2004; 88:1-11.
  92. R Balfour Sartor. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008, 134:577-594.
  93. J L Anderson, R J Edney, K Whelan. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease.
  94. Moore We, Moore Lh. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl Environ Microbiol* 1995, 61:3202-3207.
  95. Pauline D Scanlan, Fergus Shanahan, Yvonne Clune, John K Collins, Gerald C O'Sullivan, Micheal O'Riordan, Elaine Holmes, Yulan Wang, Julian R Marchesi. Culture-independent analysis of the gut microbiota in colorectal cancer and polyposis. *Environ Microbiol* 2008, 10:789-798.
  96. Janelle C Arthur et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* 2012, 338:120-123.
  97. Sergei I Grivennikov et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature* 2012, 491:254-258.
  98. Fukudo S. Role of corticotropin-releasing hormone in irritable bowel syndrome and intestinal inflammation. *J Gastroenterol.* 2007;42 Suppl 17:48-51.
  99. Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L, et al. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology* 2006; 2:304-11.
  100. Pimentel M, Chang C. Inflammation and microflora. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011;40(1):69-85.
  101. Giamarellos-Bourboulis E, Tang J, Pylaris E, Pistiki A, Barbatzas C, Brown J, et al. Molecular assessment of differences in the duodenal microbiome in subjects with irritable bowel syndrome. *Scand.J Gastroenterol.* 2015;50(9):1076-87.
  102. Rajlic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1792-801.
  103. Fekety R, Shah AB. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* colitis. *JAMA* 1993; 269:71-5.
  104. Falsen E, Kaijser B, Nehls L, Nygren B, Svedhem A. *Clostridium difficile* in relation to enteric bacterial pathogens. *J Clin Microbiol* 1980; 12: 297 - 300.
  105. Delmee M, Verellen G, Avesani V, Francois G. *Clostridium difficile* in neonates: serogrouping and epidemiology. *Eur J Pediatr* 1988; 147:36-40.
  106. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med* 2006; 145:758-64.
  107. Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:247-263.
  108. Finelli C, Tarantino G. Non-alcoholic fatty liver disease, diet and gut microbiota. *Excli j* 2014;13:461-90.
  109. Veena J, Murugundla A, Sidgiddi S, Subramaniam S. Non-alcoholic fatty liver disease: need for a balanced nutritional source. *Br J Nutr* 2014;112:1858-72.
  110. Corbin KD, Zeisel SH. Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:159-65.
  111. Drenick EJ, Fisler J, Johnson D. Hepatic steatosis after intestinal bypass - prevention and reversal by metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology.* 1982;82:535-48
  112. Dumas ME, Barton RH, Toye A, Cloarec O, Blancher C, Rothwell A, et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:12511-16.
  113. Corbin KD, Zeisel SH. Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28:159-65.
  114. Lever M, George PM, Slow S, et al. Betaine and trimethylamine-N-oxide as predictors of cardiovascular outcomes show different patterns in diabetes mellitus: an observational study. *PLoS One.* 2014;9(12):e114969.
  115. Bain MA, Faull R, Fornasini G, Milne RW, Evans AM. Accumulation of trimethylamine and trimethylamine-N-oxide in end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(5):1300-1304.
  116. Troseid M, Ueland T, Hov JR, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *J Intern Med.* 2014; doi: 10.1111/joim.12328.
  117. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1575-1584.
  118. Dysfunctions of the Iga system: a common link between intestinal and renal diseases.
  119. Christina Papista, Laureline Berthelot, Renato C Monteiro. *Cellular & Molecular Immunology*, volume 8, pages 126-134(2011).
  120. Olivares M, Laparra JM, Sanz Y (2013) Host genotype, intestinal microbiota and inflammatory disorders. *Br J Nutr* 109:S76-S80.
  121. Olivares M, Neef A, Castillejo G et al (2015) The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high

- risk of developing coeliac disease. *Gut* 64:406–41.
122. Sjoberg V, Sandstrom O, Hedberg M et al (2013) Intestinal T-cell responses in celiac disease - impact of celiac disease associated bacteria. *PLoS One* 8:e53414.
  123. Kalliomaki M, Satokari R, Lahteenoja H et al (2012) Expression of microbiota, Toll-like receptors, and their regulators in the small intestinal mucosa in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol. Nutr* 54:727–732.
  124. Cheng J, Kalliomaki M, Heilig HG et al (2013) Duodenal microbiota composition and mucosal homeostasis in pediatric celiac disease. *BMC Gastroenterol* 13:113.
  125. De Palma G, Kamanova J, Cinova J et al (2012) Modulation of phenotypic and functional maturation of dendritic cells by intestinal bacteria and gliadin: relevance for celiac disease. *J Leukoc Biol* 92:1043–1054.
  126. Galipeau HJ, McCarville JL, Huebener S et al (2015) Intestinal microbiota modulates gluten-induced immunopathology in humanized mice. *Am J Pathol* 185:2969–2982.
  127. Galipeau HJ, Verdu EF (2014) Gut microbes and adverse food reactions: focus on gluten related disorders. *Gut Microbes* 5:594–605.
  128. Vasitha Abey Suriya, Kemal Ismail Deen, Tamara Wijesuriya, Sujatha Senadara Salgado. Microbiology of gallbladder bile in uncomplicated symptomatic cholelithiasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008, 7:633–637.
  129. J S White, M Hoper, R W Parks, W D B Clements, T Diamond. Patterns of bacterial translocation in experimental biliary obstruction. *J Surg Res* 2006, 132:80–8.
  130. Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1998;28:1187–90.
  131. Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, Ortiz-Berrocal J. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*. 2000;31:43–8.
  132. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014;60:1310–24.
  133. Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzgen AK, Aponte JJ, Pelz K, Berger D, Kist M, Blum HE. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2364–70.
  134. Morencos FC, de las Heras Castaño G, Martín Ramos L, López Arias MJ, Ledesma F, Pons Romero F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1995;40:1252–6.
  135. Yang CY, Chang CS, Chen GH. Small-intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, diagnosed with glucose H2 or CH4 breath tests. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:867–71.
  136. Chang CS, Yang SS, Kao CH, Yeh HZ, Chen GH. Small intestinal bacterial over-growth versus antimicrobial capacity in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36:92–6.
  137. Jun DW, Kim KT, Lee OY, Chae JD, Son BK, Kim SH, Jo YJ, Park YS. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1465–71.
  138. Thalheimer U, De Iorio F, Capra F, del Mar Leo M, Zuliani V, Ghidini V, Tafi MC, Caburlotto G, Gennari M, Burroughs AK, Vantini I. Altered intestinal function precedes the appearance of bacterial DNA in serum and ascites in patients with cirrhosis: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:1228–34.
  139. Hullar Ma, Lampe Jw. The gut microbiome and obesity. *Nestlé Nutr Inst Workshop Ser* 2012, 73:67–79.
  140. Arslan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(44):16452–63.
  141. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014;63:1513–21.
  142. Turnbaugh P, Ley R, Mahowald M, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444:1027–31.
  143. Ley R, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:11070–5.
  144. Hildebrandt M, Hoffmann C, Sherrill-Mix S, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*. 2009;137:1716–24.
  145. Ley R, Turnbaugh P, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444:1022–3.
  146. Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:15718–23.
  147. Turnbaugh P, Backhed F, Fulton L, et al. Diet-Induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2008;3:213–23.
  148. Backhed F, Manchester J, Semenkovich C, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:979–84.
  149. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143.
  150. Cani P, Amar J, Iglesias M, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56:1761–72.
  151. Giongo A, Gano K, Crabb D, et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J*. 2011;5:82–91.
  152. Larsen N, Vogensen F, Van Den Berg F, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010;5.
  153. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55–60.
  154. Serino M, Luche E, Gres S, et al. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut*. 2012;61:543–53.
  155. McLean MH, Dieguez D, Miller LM, et al. Does the microbiota play a role in the pathogenesis of autoimmune diseases? *Gut*. 2014;64:332–41.
  156. Wen L, Ley R, Volchkov P, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes. *Nature*. 2008;455:1109–13.
  157. Larsen N, Vogensen F, Van Den Berg F, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010;5.
  158. Nielsen DS, Krych L, Buschard K, et al. Beyond genetics. Influence of dietary factors and gut microbiota on type 1 diabetes. *FEBS Letters*. 2014;588:4234–43.
  159. Noverr Mc, Huffnagle Gb. The “microflora hypothesis” of allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2005, 35:1511–1520.
  160. Y M Sjögren, M C Jenmalm, M F Böttcher, B Björkstén, E Sverremark-Ekström Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin Exp Allergy* 2009, 39:518–526 49.
  161. B Björkstén 1, E Sepp, K Julge, T Voor, M Mikelsaar. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin*



- Immunol 2001, 108:516–520.
162. S Thavagnanam 1, J Fleming, A Bromley, M D Shields, C R Cardwell. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008, 38:629–633.
  163. G Corrao 1, A Tragnone, R Caprilli, G Trallori, C Papi, A Andreoli, M Di Paolo, G Riegler, G P Rigo, O Ferrau, C Mansi, M Ingrosso, D Valpiani Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: A nationwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). *Int J Epidemiol* 1998, 27:397–404.
  164. Cristian M Dogaru, Denise Nyffenegger, Aniña M Pescatore, Ben D Spycher, Claudia E Kuehni Breastfeeding and childhood asthma: Systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014, 179:1153–1167 .
  165. Sebastian Zeissig, Richard S Blumberg Life at the beginning: Perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease. *Nat Immunol* 2014, 15:307–310.
  166. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis.
  167. Qianquan Ma, Changsheng Xing, Wenyong Long, Helen Y. Wang, Qing Liu & Rong-Fu Wang, Qianquan Ma, Changsheng Xing, Wenyong Long, Helen Y. Wang, Qing Liu & Rong-Fu Wang . Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *Journal of Neuroinflammation* volume 16, Article number: 53 (2019).
  168. Hohlfeld R. Multiple sclerosis: human model for EAE? *Eur J Immunol*. 2009;39:2036–9.
  169. Fletcher JM, Lalor SJ, Sweeney CM, Tubridy N, Mills KH. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol*. 2010;162:1–11.
  170. Kasper LH, Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: the healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology*. 2010;74(Suppl 1):S2–8.
  171. Venken K, et al. Secondary progressive in contrast to relapsing-remitting multiple sclerosis patients show a normal CD4+CD25+ regulatory T-cell function and FOXP3 expression. *J Neurosci Res*. 2006;83:1432–46.
  172. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med*. 2004;199:971–9.
  173. Croxford AL, Kurschus FC, Waisman A. Mouse models for multiple sclerosis: historical facts and future implications. *Biochim Biophys Acta*. 2011;177–83
  174. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(Suppl 1):4615–22.
  175. Ochoa-Reparaz J, et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2009;183:6041–50.
  176. Ivanov II, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009;139:485–98.
  177. Cekanaviciute E, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114:10713–8.
  178. Bruce A C Cree, Collin M Spencer , Michel Varrin-Doyer , Sergio E Baranzini , Scott S Zamvil . Gut microbiome analysis in neuromyelitis optica reveals overabundance of Clostridium perfringens. *Ann Neurol* 2016, 80:443–447.
  179. Weintraub, D. and D.J. Burn, Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord*, 2011. 26(6): p. 1022-31.
  180. Fullard, M.E., et al., Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016. 25: p. 45-51.
  181. Kulisevsky, J., et al., Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord*, 2008. 23(13): p. 1889-96.
  182. Carod-Artal, F.J., et al., Anxiety and depression: main determinants of health-related quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008. 14(2): p. 102-8.
  183. Dauvilliers, Y., Insomnia in patients with neurodegenerative conditions. *Sleep Med*, 2007. 8 Suppl 4: p. S27-34.
  184. Adler, C.H. and M.J. Thorpy, Sleep issues in Parkinson's disease. *Neurology*, 2005. 64(12 Suppl 3): p. S12-20.
  185. Stavitsky, K., et al., The impact of sleep quality on cognitive functioning in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 2012. 18(1): p. 108-17.
  186. El-Agnaf, O.M., et al., Alpha-synuclein implicated in Parkinson's disease is present in extracellular biological fluids, including human plasma. *FASEB J*, 2003. 17(13): p. 1945-7.
  187. Nakai, M., et al., Expression of alpha-synuclein, a presynaptic protein implicated in Parkinson's disease, in erythropoietic lineage. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007. 358(1): p. 104-10.
  188. Tamo, W., et al., Expression of alpha-synuclein, the precursor of non-amyloid beta component of Alzheimer's disease amyloid, in human cerebral blood vessels. *Neurosci Lett*, 2002. 326(1): p. 5-8.
  189. Li, Q.X., et al., Platelet alpha- and gamma-synucleins in Parkinson's disease and normal control subjects. *J Alzheimers Dis*, 2002. 4(4): p. 309-15.
  190. Lee, H.J., S. Patel, and S.J. Lee, Intravesicular localization and exocytosis of alphasynuclein and its aggregates. *J Neurosci*, 2005. 25(25): p. 6016-24.
  191. Emmanouilidou, E., et al., Cell-produced alpha-synuclein is secreted in a calcium dependent manner by exosomes and impacts neuronal survival. *J Neurosci*, 2010. 30(20): p. 6838-51.
  192. Svensson, E., et al., Does vagotomy reduce the risk of Parkinson's disease: The authors reply. *Ann Neurol*, 2015. 78(6): p. 1012-3.
  193. Burke, R.E., W.T. Dauer, and J.P. Vonsattel, A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2008. 64(5): p. 485-91.
  194. Cryan JF, Dinan TG. Gut microbiota: microbiota and neuroimmune signaling-Metchnikoff to microglia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:494–6.
  195. Sampson TR, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016;167:1469–80 e1412.
  196. Caputi, V. & Giron, M. C. Microbiome-gut-brain axis and toll-like receptors in Parkinson's disease. *Int J Molecular Sci* 19,
  197. Keshavarzian A, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;30:1351–60.
  198. Scheperjans F, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders*. 2015;30:350–8.
  199. Barichella M, et al. Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Movement Disorders*. 2018;
  200. Cassani E, et al. Increased urinary indoxyl sulfate (indican): New insights into gut dysbiosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015, 21:389–393
  201. Lewis, K.A., et al., Abnormal neurites containing C-terminally truncated alphasynuclein are present in Alzheimer's disease without conventional Lewy body pathology. *Am J Pathol*, 2010. 177(6): p. 3037-50.
  202. Hamilton, R.L., Lewy bodies in Alzheimer's disease: a neuropatho-

- logical review of 145 cases using alpha-synuclein immunohistochemistry. *Brain Pathol*, 2000. 10(3): p. 378- 84.
203. Galvin, J.E., et al., Axon pathology in Parkinson's disease and Lewy body dementia hippocampus contains alpha-, beta-, and gamma-synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. 96(23): p. 13450-5.
204. Spillantini, M.G., et al., alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. 95(11): p. 6469-73.
205. Spillantini, M.G., et al., Filamentous alpha-synuclein inclusions link multiple system atrophy with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurosci Lett*, 1998. 251(3): p. 205-8.
206. Tu, P.H., et al., Glial cytoplasmic inclusions in white matter oligodendrocytes of multiple system atrophy brains contain insoluble alpha-synuclein. *Ann Neurol*, 1998. 44(3): p. 415-22.
207. Gai, W.P., et al., Multiple-system atrophy: a new alpha-synuclein disease? *Lancet*, 1998. 352(9127): p. 547-8.
208. Cai Z, Hussain MD, Yan LJ. Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci*. 2014;124:307-21.
209. Francesca Pistollato, Sandra Sumalla Cano, Iñaki Elio, Manuel Masias Vergara, Francesca Giampieri, Maurizio Battino. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutr Rev* 2016, 74:624-634.
210. Friedland Rp. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 2015, 45:349-362.
211. Hill Jm, Lukiw Wj. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD). *Front Aging Neurosci* 2015, 7:9.
212. Wang et al. Role of intestinal microbiota in the generation of polyphenol derived phenolic acid mediated attenuation of Alzheimer's disease  $\beta$ -amyloid oligomerization. *Mol Nutr Food Res* 2015, 59:1025-1040.
213. Zhang L, et al. Altered gut microbiota in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2017;60:1241-57.
214. Benach JI, Li E, McGovern M. A microbial association with autism. *MBio* 2012, 3:(1).
215. Francisco Guarner, Juan-R Malagelada. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003, 361:512-519 .
216. Finegold M et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis* 2002, 35(Suppl 1):S6-S16.
217. Song Y, Liu C, Finegold SM. Real-time PCR quantitation of Clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol* 2004, 70:6459-6465 .
218. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin R. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism - comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol* 2011, 11:22.
219. Aleksandra Tomova , Veronika Husarova , Silvia Lakatosova , Jan Bakos , Barbora Vlkova , Katarina Babinska , Daniela Ostatnikova . Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav* 2015, 138:179-187 45.
220. Kang DW, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, Labaer J, Adams JB et al. Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One* 2013, 8:e68322.
221. Lv Wang, Claus Thagaard Christophersen, Michael Joseph Sorch, Jacobus Petrus Gerber, Manya Therese Angley, Michael Allan Conlon. Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig Dis Sci* 2012, 57:2096-2102.
222. Rochellys Diaz Heijtz, Shugui Wang, Farhana Anuar, Yu Qian, Britta Björkholm, Annika Samuelsson, Martin L Hibberd, Hans Forsberg, Sven Pettersson. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011, 108:3047- 3052 .
223. Kirsten T, Lippi L, Bevalacqua E, Bernardi M. LPS exposure increases maternal corticosterone levels, causes placental injury and increases IL-1B levels in adult rat offspring: Relevance to autism. *PLoS One* 2013, 8:e82244.
224. Eileen A Curran, Ali S Khashan , Christina Dalman , Louise C Kenny , John F Cryan , Timothy G Dinan , Patricia M Kearney . Obstetric mode of delivery and attention-deficit/ hyperactivity disorder: A sibling-matched study. *Int J Epidemiol* 2016, 45:532-542 .
225. Eileen A Curran, John F Cryan , Louise C Kenny , Timothy G Dinan , Patricia M Kearney , Ali S Khashan. Obstetrical mode of delivery and childhood behavior and psychological development in a British cohort. *J Autism Dev Disord* 2016, 46:603-614.
226. Dickerson, F., Severance, E., & Yolken, R.. The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 62, 46-52.
227. A E Hoban, R M Stilling, F J Ryan, F Shanahan, T G Dinan, M J Claesson, G Clarke, J F Cryan. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry* 2016, 6:e774.
228. Fond G, Bulzacka E, BoyerL, Llorca P, Godin O, Brunel L et al. Birth by cesarean section and schizophrenia: Results from the multicenter FACE-SZ data-set. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016.
229. G. Fond a , W. Boukouaci, G. Chevalier, A. Regnault, G. Eberl, N. Hamdani, F. Dickerson, A. Macgregor, L. Boyer, A. Dargel, J. Oliveira, R. Tamouza, M. Leboy. The "psychomicrobiotic": Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathol Biol (Paris)* 2015, 63:35-42 55.
230. B Pyndt Jørgensen , L Krych , T B Pedersen , N Plath , J P Redrobe , A K Hansen , D S Nielsen , C S Pedersen , C Larsen , D B Sørensen . Investigating the long-term effect of subchronic phencyclidine-treatment on novel object recognition and the association between the gut microbiota and behavior in the animal model of schizophrenia. *Physiol Behav* 2015, 141:32-39 54.
231. Severance E, Yolken RH, Eaton W. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: More than a gut feeling. *Schizophr Res* 2016, 176:23-35.
232. P. Keightley, P. Pavli, J. Platten, J.C. LooiGut feelings 2. Mind, mood and gut in inflammatory bowel disease: approaches to psychiatric care Australas. *Ppsychiatr. Bull. R. Aust. N. Z. Coll. Psychiatr.*, 23 (2015), pp. 407-410.
233. L.E. Smythies, J.R. Smythies Microbiota, the immune system, black moods and the brain-melancholia updated *Front. Hum. Neurosci.*, 8 (2014), p. 720.
234. R.A. Luna, J.A. Foster Gut brain axis: diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression *Curr. Opin. Biotechnol.*, 32 (2015), pp.
235. M. Maes, M. Kubera, J.C. Leunis, M. Berk, M. Geffard, E. Bosmans In depression, bacterial translocation may drive inflammatory responses, oxidative and nitrosative stress (O&NS), and autoimmune responses directed against O&NS-damaged neopeptides *Acta Psychiatr. Scand.*, 127 (2013), pp.
236. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989; 66: 365-378.
237. FAO/ WHO. Evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Expert Consultation Report: Cordoba, Argentina: Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization, 2001.
238. Holzapfel WH, Haberer P, Geisen R et al. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food

- and nutrition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 : 365S-73S.
239. Verse M, Schrezenmeier J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *AdvBiochem Engin Biotechnol* 2008; 111: 1-66.
  240. Charalampopoulos D, Rastall RA. Taxonomy of probiotic micro organisms. In: *Prebiotics and probiotics science and technology*, (eds: Felis GE, Dellaglio F, Torriani S). Springer Science, Business Media LLC 2009; pp.595-601.
  241. Garrity G, Liburn T, Cole J et al. The bacteria Phylum Firmicutes: Class "Bacilli" from "The taxonomic outline of Bacteria and Archaea", 2007; P. 9 (<http://www.taxonomicoutline.org/index.php/toba/article/view/187/219>).
  242. Haakensen M, Pittet V, Ziola B. Re-classification of *Paralactobacillus selangorensis* (Leisner 2000) as *Lactobacillus selangorensis* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2011; 61:2979-83.
  243. Herbrecht R, Nivoix Y (2005) *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an adverse effect of *Saccharomyces boulardii* probiotic administration. *Clin Infect Dis* 40 11 1635-7.
  244. Mitterdorfer G, Mayer HK, Kneifel W, Viernstein H (2002) Protein fingerprinting of *Saccharomyces* isolates with therapeutic relevance using one- and two-dimensional electrophoresis. *Proteomics* 2 1532-8.
  245. van der Aa KA, Jespersen L (2003) The taxonomic position of *Saccharomyces boulardii* as evaluated by sequence analysis of the D1/D2 domain of 26S rDNA, the ITS1-5.8S rDNA-ITS2 region and the mitochondrial cytochrome-c oxidase II gene. *Syst Appl Microbiol* 26 564-71.
  246. Gill HS. Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 755-73.
  247. Fedorak R. Understanding why probiotic therapies can be effective in treating IBD. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 111-15.
  248. Penner R, Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and nutraceuticals: nonmedicinal treatment of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 596-603.
  249. Reid G, Jass J, Sebulsky MT et al. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 658 -72.
  250. Fedorak R. Understanding why probiotic therapies can be effective in treating IBD. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 111-15.
  251. Bengmark S, Garcia de Lorenzo A, Culebras JM. Use of pro-, pre- and synbiotics in the ICU- future options. *Nutr Hosp* 2001; 16: 239-56.
  252. Singhi SC, Baranwal A. Probiotic use in the critically ill. *Indian J Pediatr* 2008; 75: 621-7.
  253. Shanahan F. Probiotics: Promise, progress, problems. *Inflam BowelDQ* 2004; 1: 16-24.
  254. Cleusix V, Lacroix C, Vollenweider S et al. Glycerol induces reuterin production and decreases *Escherichia coli* population in an in vitro model of colonic fermentation with immobilized human feces. *FEMS Microbiol Ecol* 2008; 63: 56-64.
  255. Cheikhyoussef A, Pogori N, Chen W et al. Antimicrobial proteinaceous compounds obtained from bifidobacteria: from production to their application. *Int J Food Microbiol* 2008; 125: 215-222.
  256. Havenaar R, Huis In't Veld MJH. Probiotics: a general view. In: Wood BJB (ed) *The Lactic acid bacteria in health and disease*, Elsevier Applied Science, Amsterdam 1992; 1: 151-70.
  257. Gill HS. Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 755-73.
  258. Krishnan S, Rajan DP, Ramakrishna BS. The ability of enteric diarrhoeal pathogens to ferment starch to short chain fatty acids in vitro. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 242-6.
  259. Qamar A, Aboudola S, Warny M et al. *Saccharomyces boulardii* stimulates intestinal immunoglobulin A immune response to *Clostridium difficile* toxin A in mice. *Infect Immun* 2001; 69: 2762- 2765.
  260. Castagliuolo I, LaMont JT, Nikulason ST et al. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxin A in the rat ileum. *Infect Immun* 1996; 64: 5225-5232.
  261. Bengmark S. Gut microbial ecology in critical illness: is there a role for prebiotics, probiotics, and synbiotics? *Curr Opin Crit Care* 2002; 8:145 -51.
  262. Takiguchi R, Miyamoto M, Mochizuki A. Effect of fermented milk administration on defecation and faecal microflora on healthy volunteers. *J Nutr* 1998; 11: 117-122.
  263. Weinberg ED. The *Lactobacillus* anomaly: total iron abstinence. *Perspect Bio Med* 1997; 40: 578-583.
  264. Fioramonti J, Theodorou V, Bueno L. Probiotics: what are they? What are their effects on gut physiology? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 711- 24.
  265. Meydani S. and Ha W., 2000. Immunological effects of yoghurt. *American Journal of Clinical Nutrition* 71, 861-872.
  266. Ivec, M., Botic, T., Koren, S., Jakobsen, M., Weingartl, H., Cencic, A., 2007. Interactions of macrophages with probiotic bacteria lead to increased antiviral response against vesicular stomatitis virus. *Antiviral Research* 75, 266-274.
  267. Arunachalam K, Gill HS, Chandra RK. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019). *Eur J Clin Nutr* 54, 263-267.
  268. Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol.* 2009; 44(1):26-46
  269. Drago L., Gismondo M. R., Lombardi A., De Haen C., Gozzini L., 1997. Inhibition of 'in vitro' growth of enteropathogens by new *Lactobacillus* strains of human intestinal origin. *FEMS Microbiology Letters* 153, 455-463.
  270. Elmer G., Surawicz C., Mc Farland L., 1996. Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *The Journal of the American Medical Association* 275, 870-876.
  271. Chauviere, G., Coconnier, M.H., Kerneis, S., Fourniat, J., Servin, A.L., 1992. Adhesion of human *Lactobacillus acidophilus* strain LB to human enterocyte-like Caco-2 cells. *Journal of General Microbiology* 138, 1689-1696.
  272. Takahashi N, Xiao JZ, Miyaji K, Yaeshiima T, Hiramatsu A, Iwatsuki K, Kokubo S, Hosono A. Selection of acid tolerant bifidobacteria and evidence for a low-pH-inducible acid tolerance response in *Bifidobacterium longum*. *J Dairy Res.* 2004 Aug; 71(3):340-5.
  273. Mättö J, Malinen E, Suihko ML, Alander M, Palva A, Saarela M. Genetic heterogeneity and functional properties of intestinal bifidobacteria. *J Appl Microbiol.* 2004; 97(3):459-70.
  274. Wagner RD, Pierson C, Warner T, Dohnalek M, Farmer J, Roberts L, Hilty M, Balish E. Biotherapeutic effects of probiotic bacteria on candidiasis in immunodeficient mice. *Infect Immun.* 1997 Oct; 65(10):4165-72.
  275. Enck P, Zimmermann K, Rusch K, Schwartz A, Klosterhalfen S, Frick JS. The effects of ageing on the colonic bacterial microflora in adults. *Z Gastroenterol.* 2009 Jul; 47(7):653-8.
  276. Grace L. Su, Cynthia W. Ko, Premysl Bercik, Yngve Falck-Ytter, Shahnaz Sultan, Adam V. Weizman, and Rebecca L. Morgan. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2020;159:697-705.
  277. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhea: a meta-analysis of masked, randomized, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006;6:374-82. PMID16728323.

278. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, et al. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhea associated with antibiotics: randomized double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007;335(7610):80. PMID17604300.
279. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD003048. PMID15106189.
280. Lee MC, Lin LH, Hung KL, Wu HY. Oral bacterial therapy promotes recovery from acute diarrhea in children. *Acta Paediatr Taiwan* 2001;42:301-5. PMID11729708.
281. Min-Min Zhang, Wei Qian, Ying-Yi Qin, Jia He, Yu-Hao Zhou. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015 Apr 14; 21(14): 4345-4357.
282. Rahimi R, Nikfar S, Rahimi F, Elahi B, Derakhshani S, Vafaie M, Abdollahi MA meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn 's disease. *Dig Dis Sci*. 2008 Sep; 53(9):2524-31.
283. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn 's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18; (4):CD004826.
284. Furrrie E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'neil DA, Macfarlane GT. Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomized controlled pilot trial. *Gut*. 2005 Feb; 54(2):242-9.
285. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, Ishii Y, Sugitani M, Imaoka A, Otsuka M, Hasunuma O, Kurihara R, Iwasaki A, Arakawa Y. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Nov 15; 20(10):1133-41.
286. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit*. 2004 Nov; 10(11):PI126-31.
287. Mallon P., McKay D., Kirk S., Gardiner K. (2007) Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD005573-CD005573.
288. Zigra P.I., Maipa V.E., Alamanos Y.P. (2007) Probiotics and remission of ulcerative colitis: a systematic review *Neth J Med* 65: 411-418 .
289. Kruijs W., Fric P., Pokrotnieks J., Lukas M., Fixa B., Kascak M., et al. (2004) Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine *Gut* 53: 1617-1623.
290. Zocco M.A., dal Verme L.Z., Cremonini F., Piscaglia A.C., Nista E.C., Candelli M., et al. (2006) Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis *Aliment Pharmacol Ther* 23: 1567-1574.
291. Brenner D.M., Moeller M.J., Chey W.D., Schoenfeld P.S. (2009) The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review *Am J Gastroenterol* 104: 1033-1049 quiz 1050.
292. Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J., Cremonini F., Foxx-Orenstein A.E., Brandt L.J., et al. (2010) The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review *Gut* 59: 325-332.
293. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., Hurley G., Luo F., Chen K., et al. (2005) *Lactobacillus* and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles *Gastroenterology* 128: 541-551.
294. Macsharry J., O'Mahony L., Fanning A., Bairead E., Sherlock G., Tiesman J., et al. (2008) Mucosal cytokine imbalance in irritable bowel syndrome *Scand J Gastroenterol* 43: 1467-1476.
295. M. de Vrese, A. Stegelmann, B. Richter, S. Fenselau, C. Laue, J. Schrezenmeir, "Probiotics-compensation for lactase insufficiency", *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 73, no. 2, pp. 421S-429S, 2001.
296. K. M. Levri, K. Ketvertis, M. Deramo, J. H. Merenstein, F. D'Amico, "Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review," *Journal of Family Practice*, vol. 54, no. 7, pp.613-620, 2005.
297. Tack GJ, Verbeek WHM, Schreurs MWJ, Mulder CJJ. 2010. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 7:204-213. 10.1038/nrgastro.2010.23
298. Fasano A, Catassi C. 2001. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 120:636-651. 10.1053/gast.2001.22123.
299. Högberg L, Grodzinsky E, Stenhammar L. 2003. Better dietary compliance in patients with coeliac disease diagnosed in early childhood. *Scand. J. Gastroenterol*. 38:751-754. 10.1080/00365520310003318.
300. Bakshi A, Stephen S, Borum ML, Dorman DB. 2012. Emerging therapeutic options for celiac disease: potential alternatives to a gluten-free diet. *Gastroenterol. Hepatol*. 8:582-588.
301. De Angelis M, Rizzello CG, Fasano A, Clemente MG, De Simone C, Silano M, De Vincenzi M, Losito I, Gobetti M. 2006. VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for celiac sprue. *Biochim. Biophys. Acta* 1762:80-93.
302. De Palma G, Cinova J, Stepankova R, Tuckova L, Sanz Y. 2010. Pivotal advance: bifidobacteria and Gram-negative bacteria differentially influence immune responses in the pro inflammatory milieu of celiac disease. *J. Leukoc. Biol*. 87:765-778.
303. Lindfors K, Blomqvist T, Juuti-Uusitalo K, Stenman S, Venäläinen J, Mäki M, Kaukinen K. 2008. Live probiotic *Bifidobacterium lactis* bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture. *Clin. Exp. Immunol*. 152:552-558.
304. Laparra JM, Olivares M, Gallina O, Sanz Y. 2012. *Bifidobacterium longum* CECT 7347 modulates immune responses in a gliadin-induced enteropathy animal model. *PLoS One* 7:e30744. 10.1371/journal.pone.0030744
305. D'Arienzo R, Stefanile R, Maurano F, Mazzarella G, Ricca E, Troncone R, Auricchio S, Rossi M. 2011. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus casei* administration in a mouse model of gliadin-sensitive enteropathy. *Scand. J. Immunol*. 74:335-341.
306. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, Corso L, Cherňavsky AC, Bellavite FP, González A, Vodánovich F, Moreno ML, Vázquez H, Lozano G, Niveloni S, Mazure R, Meddings J, Mauriño E, Bai JC. 2013. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* Natren Life Start strain super strain in active celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol*. 47:139-147. 10.109.
307. Marica Meroni, Miriam Longo, Paola Dongiovanni. The Role of Probiotics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A New Insight into Therapeutic Strategies *Nutrients*. 2019 Nov; 11(11): 2642.
308. Li Z., Yang S., Lin H., Huang J., Watkins P.A., Moser A.B., Desimone C., Song X.Y., Diehl A.M. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2003;37:343-350.
309. Ma X., Hua J., Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. *J. Hepatol*. 2008;49:821-830.
310. Nardone G., Compare D., Liguori E., Di Mauro V., Rocco A., Barone M.,

- Napoli A., Lapi D., Iovene M.R., Colantuoni A. Protective effects of *Lactobacillus paracasei* F19 in a rat model of oxidative and metabolic hepatic injury. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010;299:G669-G676.
311. Esposito E., Iacono A., Bianco G., Autore G., Cuzzocrea S., Vajro P., Canani R.B., Calignano A., Raso G.M., Meli R. Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats. *J. Nutr.* 2009;139:905-911.
312. Velayudham A., Dolganiuc A., Ellis M., Petrasek J., Kodys K., Mandrekar P., Szabo G. VSL#3 probiotic treatment attenuates fibrosis without changes in steatohepatitis in a diet-induced nonalcoholic steatohepatitis model in mice. *Hepatology.* 2009;49:989-997.
313. Probiotic Therapy in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis in Zagazig University Hospitals. Abdel Monem SM Euroasian J Hepatogastroenterol. 2017 Jan-Jun; 7(1):101-106.
314. Kobylak N, Abenavoli L, Mykhalchyshyn G, Kononenko L, Boccuto L, Kyriienko D, Dynnyk O. A Multi-strain Probiotic Reduces the Fatty Liver Index, Cytokines and Aminotransferase levels in NAFLD Patients: Evidence from a Randomized Clinical Trial. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018 Mar; 27(1):41-49.
315. Wong VW, Won GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Li KC, Chan HL. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol.* 2013 Mar-Apr; 12(2):256-62.
316. Ma YY, Li L, Yu CH, Shen Z, Chen LH, Li YM. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013 Oct 28; 19(40):6911-8.
317. Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B., Sanyal A.J., Puri P., Sterling R.K., Luketic V., Stravitz R.T., Siddiqui M.S., Fuchs M., et al. Randomized clinical trial: *Lactobacillus GG* modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014;39:1113-1125.
318. Roman E., Nieto J.C., Gely C., Vidal S., Pozuelo M., Poca M., Juarez C., Guarner C., Manichan C., Soriano G. Effect of a Multistrain Probiotic on Cognitive Function and Risk of Falls in Patients With Cirrhosis: A Randomized Trial. *Hepatol. Commun.* 2019;3:632-645.
319. Horvath A., Leber B., Schmerboeck B., Tawdrous M., Zettel G., Hartl A., Madl T., Stryeck S., Fuchs D., Lemesch S., et al. Randomized clinical trial: The effects of a multispecies probiotic vs. placebo on innate immune function, bacterial translocation and gut permeability in patients with cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016;44:926-935.
320. Rifatbegovic Z., Mesic D., Ljuca F., Zildzic M., Avdagic M., Grbic K., Agic M., Hadziefendic B. Effect of probiotics on liver function after surgery resection for malignancy in the liver cirrhotic. *Med. Arhiv.* 2010;64:208-211.
321. Madsen K.L. Enhancement of epithelial barrier function by probiotics. *J. Epithel. Biol. Pharmacol.* 2012;5:55-59.
322. Karczewski J., Troost F.J., Konings I., Dekker J., Kleerebezem M., Brummer R.J.M., Wells J.M. Regulation of human epithelial tight junction proteins by *Lactobacillus plantarum* in vivo and protective effects on the epithelial barrier. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2010;289:851-859.
323. Ohara T., Yoshino K., Kitajima M. Possibility of preventing colorectal carcinogenesis with probiotics. *Hepatogastroenterology.* 2010;57:1411-1415.
324. Liu Z., Qin H., Yang Z., Xia Y., Liu W., Yang J., Jiang Y., Zhang H., Yang Z., Wang Y., et al. Randomized clinical trial: The effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery: A double-blind study. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2011;33:50-63.
325. Hatakka K., Holma R., El-Nezami H., Suomalainen T., Kuisma M., Saxelin M., Poussa T., Mykkänen H., Korpela R. The influence of *Lactobacillus rhamnosus* LC705 together with *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS on potentially carcinogenic bacterial activity in human colon. *Int. J. Food Microbiol.* 2008;128:406-410.
326. Vinderola G., Perdígón G., Duarte J., Farnworth E., Matar C. Effects of the oral administration of the exopolysaccharide produced by *Lactobacillus kefiranofaciens* on the gut mucosal immunity. *Cytokine.* 2006;36:254-260.
327. Galdeano C.M., Perdígón G. The probiotic bacterium *Lactobacillus casei* induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity. *Clin. Vaccine Immunol.* 2007;13:219-226.
328. LeBlanc A.M., Perdígón G. Yogurt feeding inhibits promotion and progression of experimental colorectal cancer. *Med. Sci. Monit.* 2004;10:96-104.
329. Wan Y., Xin Y., Zhang C., Wu D., Ding D., Tang L., Owusu L., Bai J., Li W. Fermentation supernatants of *Lactobacillus delbrueckii* inhibit growth of human colon cancer cells and induce apoptosis through a caspase 3-dependent pathway. *Oncol. Lett.* 2014;7:1738-1742.
330. Koliarakis I., Psaroulaki A., Nikolouzakis T.K., Sgantzios M.N., Goulielmos G., Androutsopoulos V.P., Tsiaoussis J., Tsatsakis A., Kokkinakis M. Intestinal microbiota and colorectal cancer: A new aspect of research. *J. BUON.* 2018;23:1216-1234.
331. Roy S., Trinchieri G. Microbiota: A key orchestrator of cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2017;17:271-285.
332. Zitvogel L., Ma Y., Raouf D., Kroemer G., Gajewski T.F. The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. *Science.* 2018;359:1366-1370.
333. Krebs B. Prebiotic and synbiotic treatment before colorectal surgery—randomised double blind trial. *Coll. Antropol.* 2016;40:35-40.
334. Della P., Sansotta G., Donato V., Frosina P., Messina G., De Renzis C., Famularo G. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *World J. Gastroenterol.* 2007;13:912-915.
335. Mego M., Chovanec J., Vochyanova-Andrejalova I., Konkolovsky P., Mikulova M., Reckova M., Miskovska V., Bysticky B., Beniak J., Medvecova L., et al. Prevention of irinotecan induced diarrhea by probiotics: A randomized double blind, placebo controlled pilot study. *Complement. Ther. Med.* 2015;23:356-362.
336. Yeung C.-Y., Chan W.-T., Jiang C.-B., Cheng M.-L., Liu C.-Y., Chiau J.-S.C., Lee H.-C. Amelioration of chemotherapy-induced intestinal mucositis by orally administered probiotics in a mouse model. *PLoS ONE.* 2015;10:e0141402.]
337. Bowen J.M., Stringer A.M., Gibson R.J., Yeoh A.S.J., Hannam S., Keefe D.M.K. VSL#3 probiotic treatment reduces chemotherapy-induced diarrhea and weight loss. *Cancer Biol. Ther.* 2007;6:1449-1454.
338. Osterlund P., Ruotsalainen T., Korpela R., Ollus M., Valtä P., Kouri M., Elomaa I., Joensuu H. *Lactobacillus* supplementation for diarrhea related to chemotherapy of colorectal cancer: A randomized study. *Br. J. Cancer.* 2007;97:1028-1034.
339. Fuccio L., Guido A., Eusebi L.H., Lat-erza L., Grilli D., Cennamo V., Ceroni L., Barbieri E., Bazzoli F. Effects of probiotics for the prevention and treatment of radiation-induced diarrhea. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009;43:506-513.
340. Packey C.D., Ciorba M.A. Microbial influences on the small intestinal response to radiation injury. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010;26:88-94.
341. Zoppi G., Cinquetti M., Luciano A., Benini A., Muner A., Bertazzoni Minelli E. The intestinal ecosystem in chronic functional constipation. *Acta Paediatr.* 1998;87:836-841.
342. Quigley E.M. Bacteria: a new player in gastrointestinal motility disorders in-

- fections, bacterial overgrowth, and probiotics. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36:735–748.
343. Huang R, Hu J. Positive effect of probiotics on constipation in children: A systematic review and meta-analysis of six randomized controlled trials. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7(153).
344. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:1075–1084.
345. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition* 2014; 100(4): 1075–1084.
346. Michał Wiciński, Jakub Gębalski, Jakub Gołębiowski, Bartosz Malinowski. Probiotics for the Treatment of Overweight and Obesity in Humans—A Review of Clinical Trials. *Microorganisms.* 2020 Aug; 8(8): 1148.
347. Daniali M., Nikfar S., Abdollahi M. A brief overview on the use of probiotics to treat overweight and obese patients. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2020;15:1–4.
348. Wang Z.-B., Xin S.-S., Ding L.-N., Ding W.-Y., Hou Y.-L., Liu C.-Q., Zhang X. The Potential Role of Probiotics in Controlling Overweight/Obesity and Associated Metabolic Parameters in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2019;2019:3862971.
349. Badehnoosh B., Karamali M., Zarrati M., Jamilian M., Bahmani F., Tajabadi-Ebrahimi M., Jafari P., Rahmani E., Asemi Z. The effects of probiotic supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *J. Matern. Neonatal Med.* 2017;31:1128–1136.
350. Wu Y., Zhang Q., Ren Y., Ruan Z. Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS ONE.* 2017;12:e0178868.
351. Kelly A Tiderencel, Deborah A Hutcherson, Jane Ziegler. Probiotics for the treatment of type 2 diabetes: A review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Jan;36(1):e3213.
352. Kim YA, Keogh JB, Clifton PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutr Res Rev.* Published Online: October 17. 2017; 31(1): 35- 51.
353. Kasinska MA, Drzewoski J. Effectiveness of probiotics in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn.* 2015; 125(11): 803- 813.
354. Sun J, Buys NJ. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Br J Nutr.* 2016; 115(7): 1167- 1177.
355. Champagne CP, Ross RP, Saarela M, Hansen KF, Charalampopoulos D. Recommendations for the viability assessment of probiotics as concentrated cultures and in food matrices. *Int J Food Microbiol.* 2011; 149(3): 185- 193.
356. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition.* 2012; 28(5): 539- 543.
357. Asemi Z, Zare Z, Shakeri H, Sabihi SS, Esmailzadeh A. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab.* 2013; 63(1-2): 1- 9.
358. Mobini R, Tremaroli V, Stahlman M, et al. Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(4): 579- 589.
359. Mohamadshahi M, Veissi M, Haidari F, Shahbazian H, Kaydani G-A, Mohammadi F. Effects of probiotic yogurt consumption on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes. *Bioimpacts.* 2014; 4(2): 83- 88.
360. Ostadrahimi A, Taghizadeh A, Mobaseri M, et al. Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iran J Public Health.* 2015; 44(2): 228- 237.
361. Tonucci LB, Olbrich Dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, Rocha Ribeiro SM, Duarte Martino HS. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr (Edinburgh, Scotland).* 2017; 36(1): 85- 92.
362. Feizollahzadeh S, Ghiasvand R, Rezaei A, Khanahmad H, Sadeghi A, Hariri M. Effect of probiotic soy milk on serum levels of adiponectin, inflammatory mediators, lipid profile, and fasting blood glucose among patients with type ii diabetes mellitus. *ProbioticsAntimicrob proteins.* 2017; 9(1): 41- 47.
363. Firouzi S, Ismail A, Barakatun-Nisak M-Y, Majid H, Kamaruddin N. Effect of multistrain probiotics (multistrain microbial cell preparation) on glycaemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2017; 56(4): 1535- 1550.
364. Kobylak N, Falalyeyeva T, Mykhalchyshyn G, Kyriienko D, Komissarenko I. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: randomized clinical trial. *Diabetes Metab Syndr.* 2018; 12(5): 617- 624.
365. C. Barberi, S. Campana, C. De Pasquale, M. Rabbani Khorasgani, G. Ferlazzo, I. Bonaccorsi, T cell polarizing properties of probiotic bacteria, *Immunol. Lett.* 168(2015) 337–342.
366. H. Vliagoftis, V.D. Kouranos, G.I. Betsi, M.E. Falagas, Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 101 (2008) 570–579.
367. G. Ciprandi, A. Vizzaccaro, I. Cirillo, M.A. Tosca, *Bacillus clausii* exerts immunomodulatory activity in allergic subjects: a pilot study, *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 37 (2005) 129–134.
368. G. Yang, Z.Q. Liu, P.C. Yang, Treatment of allergic rhinitis with probiotics: an alternative approach, *North. Am. J. Med. Sci.* 5 (2013) 465–468.
369. J.H. Shin, M.J. Chung, J.G. Seo, A multi strain probiotic formulation attenuates skin symptoms of atopic dermatitis in a mouse model through the generation of CD4+Foxp3+T cells, *Food Nutr. Res.* 60 (2016).
370. R.E. Hoeppli, D. Wu, L. Cook, M.K. Levings, The environment of regulatory T cell biology: cytokines, metabolites, and the microbiome, *Front. Immunol.* 6 (2015).
371. S.L. Russell, M.J. Gold, B.P. Willing, L. Thorson, K.M. McNagny, B.B. Finlay, Perinatal antibiotic treatment affects murine microbiota, immune responses and allergic asthma, *Gut Microbes* 4 (2013) 158–164.
372. S. De Roock, M. Van Elk, M.E.A. Van Dijk, H.M. Timmerman, G.T. Rijkers, B.J. Prakken, et al., Lactic acid bacteria differ in their ability to induce functional regulatory T cells in humans, *Clin. Exp. Allergy* 40 (2010) 103–110.
373. A.D.B. Rø, M.R. Simpson, T.B. Rø, O. Storrø, R. Johnsen, V. Videm, et al., Reduced Th22 cell proportion and prevention of atopic dermatitis in infants following maternal probiotic supplementation, *Clin. Exp. Allergy* 47 (2017) 1014–1021.
374. M. Kalliomäki, S. Salminen, H. Arvilommi, P. Kero, P. Koskinen, E. Isolauri, Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomised placebo-controlled trial, *Lancet* 357 (2001) 1076–1079.
375. J. Lee, D. Seto, L. Bielory, Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis, *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 121 (2008) 116-21 e11.
376. Dorozynska I., Majewska-Szczepan-

- ik M., Marcinska K., Szczepanik M. Partial depletion of natural gut flora by antibiotic aggravates collagen induced arthritis (CIA) in mice. *Pharmacol. Rep.* 2014;66:250–255.
377. Chen J., Wright K., Davis J.M., Jeraldo P., Marietta E.V., Murray J., Nelson H., Matteson E.L., Taneja V. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med.* 2016;8:43–57.
378. Hatakka K., Martio J., Korpela M., Herranen M., Poussa T., Laasanen T., Saxelin M., Vapaatalo H., Moilanen E., Korpela R. Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis—A pilot study. *Rheumatol.* 2003;32:211–215.
379. Zamani B., Golkar H.R., Farshbaf S., Emadi-Baygi M., Tajabadi-Ebrahimi M., Jafari P., Akhavan R., Taghizadeh M., Memarzadeh M.R., Asemi Z. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int. J. Rheum. Dis.* 2016;19:869–879.
380. Alipour B., Homayouni-Rad A., Vaghef-Mehrabany E., Sharif S.K., Vaghef-Mehrabany L., Asghari-Jafarabadi M., Nakhjavani M.R., Mochtadi-Nia J. Effects of *Lactobacillus casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: A randomized double-blind clinical trial. *Int. J. Rheum. Dis.* 2014;17:519–527.
381. Mohammed A.T., Khattab M., Ahmed A.M., Turk T., Sakr N., Khalil M., Abdelhalim M., Sawaf B., Hirayama K., Huy N.T. The therapeutic effect of probiotics on rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Clin. Rheumatol.* 2017;36:2697–2707.
382. Stevens K.M. The Aetiology of Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet.* 1964;2:506–508.
383. Lopez P., de P.B., Rodriguez-Carrio J., Hevia A., Sanchez B., Margolles A., Suarez A. Th17 responses and natural IgM antibodies are related to gut microbiota composition in systemic lupus erythematosus patients. *Sci. Rep.* 2016;6:24072.
384. Esmaeili S.A., Mahmoudi M., Momtazi A.A., Sahebkar A., Doulabi H., Rastin M. Tolerogenic probiotics: Potential immune regulators in Systemic Lupus Erythematosus. *J. Cell. Physiol.* 2017;232:1994–2007.
385. Mu Q., Zhang H., Liao X., Lin K., Liu H., Edwards M.R., Ahmed S.A., Yuan R., Li L., Cecere T.E., et al. Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota. *Microbiome.* 2017;5:73.
386. Tzang B.S., Liu C.H., Hsu K.C., Chen Y.H., Huang C.Y., Hsu T.C. Effects of oral *Lactobacillus* administration on antioxidant activities and CD4+CD25+forkhead box P3 (FoxP3)+ T cells in NZB/W F1 mice. *Br. J. Nutr.* 2017;118:333–342.
387. Wessel M.A., Cobb J.C., Jackson E.B., Harris G.S., Jr., Detwiler A.C. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics.* 1954;14:421–435.
388. de Weerth C., Fuentes S., Puylaert P., de Vos W.M. Intestinal microbiota of infants with colic: Development and specific signatures. *Pediatrics.* 2013;131:e550–e558.
389. Rhoads J.M., Fatheree N.Y., Norori J., Liu Y., Lucke J.F., Tyson J.E., Ferris M.J. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. *J. Pediatr.* 2009;155:823–828.
390. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Calabrese R., Palumeri E., Matteuzzi D. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. *Acta Paediatr.* 2009;98:1582–1588.
391. Rhoads J.M., Collins J., Fatheree N.Y., Hashmi S.S., Taylor C.M., Luo M., Hoang T.K., Gleason W.A., Van Arsdall M.R., Navarro F., et al. Infant Colic Represents Gut Inflammation and Dysbiosis. *J. Pediatr.* 2018.
392. Harb T., Matsuyama M., David M., Hill R.J. Infant Colic-What works: A Systematic Review of Interventions for Breast-fed Infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016;62:668–686.
393. Sung V., D'Amico F., Cabana M.D., Chau K., Koren G., Savino F., Szajewska H., Deshpande G., Dupont C., Indrio F., et al. *Lactobacillus reuteri* to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2018;141:e20171811.
394. Xu M., Wang J., Wang N., Sun F., Wang L., Liu X.H. The Efficacy and Safety of the Probiotic Bacterium *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for Infantile Colic: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE.* 2015;10:e0141445.
395. Szántó M., Dózsa A., Antal D., Szabó K., Kemény L., Bai P. Targeting the gut-skin axis—probiotics as new tools for skin disorder management? *Exp Dermatol.* 2019.
396. Hidalgo-Cantabrana C, Gomez J, Delgado S, Requena-Lopez S, Queiro-Silva R, Margolles A, et al. Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2019.
397. Chen YH, Wu CS, Chao YH, Lin CC, Tsai HY, Li YR, et al. *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice. *J Food Drug Anal.* 2017;25:559–66.
398. Nermes M, Kantele JM, Atosuo TJ, Salminen S, Isolauri E. Interaction of orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2010;41:370–7.
399. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B, et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes.* 2013;4:325–39.
400. Vijayashankar M, Raghunath N. Psoriasis responding to probiotics – A new insight. *Our Dermatol Online.* 2012;3:326–8.
401. T.G. Dinan, C. Stanton, J.F. Cryan. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry.* 74 (2013), pp. 720–726.
402. He B., Hoang T.K., Tian X., Taylor C.M., Blanchard E., Luo M., Bhat-tacharjee M.B., Lindsey J.M., Tran D.Q., J Marc Rhoads J.M., et al. *Lactobacillus reuteri* reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice by modulating gut microbiota. *Front Immunol.* 2018 .
403. Kouchaki E., Tamtaji O.R., Salami M., Bahmani F., Daneshvar K.R., Akbari E., Tajabadi-Ebrahimi M., Jafari P., Asemi Z. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Nutr.* 2017;36:1245–1249.
404. R. Tamtaji, M. Taghizadeh, R. Daneshvar Kakhaki, E. Kouchaki, F. Bahmani, S. Borzabadi, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* (2018), 10.1016/j.clnu.2018.05.018.
405. S. Borzabadi, S. Oryan, A. Eidi, E. Aghadavod, R. Daneshvar Kakhaki, O.R. Tamtaji, et al. The effects of probiotic supplementation on gene expression related to inflammation, insulin and lipid in patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, Placebo Controlled trial *Arch Iran Med.* 21 (2018), pp. 289–295.
406. M. Barichella, C. Pacchetti, C. Bolliri, E. Cassani, L. Iorio, C. Pusani, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: an RCT *Neurology.* 87 (2016), pp. 1274–1280.
407. D. Georgescu, O.E. Ancusa, L.A. Georgescu, I. Ionita, D. Reisz Nonmotor gastrointestinal disorders in older patients with Parkinson's disease: is there hope? *Clin Interv Aging.* 11 (2016), pp. 1601–1608.
408. E. Cassani, G. Pivitera, G. Pezzoli, C. Pusani, C. Madio, L. Iorio, et al. Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterol Die-*

- tol, 57 (2011), pp. 117-121.
409. S. Athari, NikAzam, A. Djazayeri, M. Safa, K. Azami, B. Ahmadvand, F. Sabbagh-ziarani, et al. Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in beta-amyloid (1-42) injected rats *Appl Physiol Nutr Metabol*, 43 (2018), pp. 718-726.
  410. N.H. Musa, V. Mani, S.M. Lim, S. Vidyadaran, A.B. Abdul Majeed, K. Ramasamy Lactobacilli-fermented cow's milk attenuated lipopolysaccharide-induced neuro inflammation and memory impairment in vitro and in vivo *J Dairy Res*, 84 (2017), pp. 488-495.
  411. M. Nimgampalle, Y. Kuna Anti-Alzheimer properties of probiotic, *Lactobacillus plantarum* MTCC 1325 in Alzheimer's disease induced albino rats *J Clin Diagn Res*, 11 (2017), pp. KC01-KC5.
  412. E. Akbari, Z. Asemi, R. Daneshvar Kakhaki, F. Bahmani, E. Kouchaki, O.R. Tamtaji, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial *Front Aging Neurosci*, 8 (2016), p. 256.
  413. L. Bonfili, V. Cecarini, M. Cuccioloni, M. Angeletti, S. Berardi, S. Scarpona, et al.. SLAB51 probiotic formulation activates SIRT1 pathway promoting antioxidant and neuroprotective effects in an AD mouse model *Mol Neurobiol*, 55 (2018), pp. 7987-8000.
  414. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Probiotic supplementation in children with autism spectrum disorder. *Arch Dis Child*. 2015;100:505-506.
  415. Parracho HM, Gibson GR, Knott F, Bosscher D, Kleerebezem M, McCartney AL. A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *Int J Probiot Prebiot*. 2010;5:69-74.
  416. Kaluzna-Czaplinska J, Blaszczyk S. The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition*. 2012;28:124-126.
  417. Pärty A, Kalliomäki M, Wacklin P, Salminen S, Isolauri E. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr Res*. 2015;77:823-828.
  418. Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, Oliveri S, Palermo F, Cota F, Betta P. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *J Perinatol*. 2011;31:63-69.
  419. Y.W. Liu, W.H. Liu, C.C. Wu, Y.C. Juan, Y.C. Wu, H.P. Tsai, et al. Psychotropic effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in early life-stressed and naive adult mice *Brain Res*, 1631 (2016), pp. 1-12.
  420. W.H. Liu, C.H. Yang, C.T. Lin, S.W. Li, W.S. Cheng, Y.P. Jiang, et al. Genome architecture of *Lactobacillus plantarum* PS128, a probiotic strain with potential immunomodulatory activity. *Gut Pathog*, 7 (2015), p. 22.
  421. S. Liang, T. Wang, X. Hu, J. Luo, W. Li, X. Wu, et al. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*, 310 (2015), pp. 561-577.
  422. H.M. Savignac, B. Kiely, T.G. Dinan, J.F. Cryan. Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neuro Gastroenterol Motil*, 26 (2014), pp. 1615-1627.
  423. A. Bravo, P. Forsythe, M.V. Chew, E. Escaravage, H.M. Savignac, T.G. Dinan, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108 (2011), pp. 16050-16055.
  424. P. Bercik, E.F. Verdu, J.A. Foster, J. Macri, M. Potter, X. Huang, et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology*, 139 (2010), pp. 2102-21012 e1.
  425. L. Desbonnet, L. Garrett, G. Clarke, B. Kiely, J.F. Cryan, T.G. Dinan. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*, 170 (2010), pp. 1179-1188.
  426. A.P. Allen, W. Hutch, Y.E. Borre, P.J. Kennedy, A. Temko, G. Boylan, et al. *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl Psychiatry*, 6 (2016), p. e939.
  427. A.A. Mohammadi, S. Jazayeri, K. Khosravi-Darani, Z. Solati, N. Mohammadpour, Z. Asemi, et al. The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers *Nutr Neurosci*, 19 (2016), pp. 387-395.
  428. M. Messaoudi, R. Lalonde, N. Violle, H. Javelot, D. Desor, A. Nejdji, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects *Br J Nutr*, 105 (2011), pp. 755-764.
  429. M. Messaoudi, N. Violle, J.F. Bisson, D. Desor, H. Javelot, C. Rougeot. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers *Gut Microb*, 2 (2011), pp. 256-261.
  430. Y. Li, Y. Hao, F. Fan, B. Zhang. The role of microbiome in insomnia, circadian disturbance and depression. *Front Psychiatr*, 9 (2018), p. 669.
  431. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016;14:e1002533.
  432. Lim J.Y., Yoon J., Hovde C.J. A brief overview of *Escherichia coli* O157:H7 and its plasmid O157. *J. Microbiol. Biotechnol*. 2010;20:5-14.
  433. Vandana Sharma, Sandeep Kaur. The Effect of Probiotic Intervention in Ameliorating the Altered Central Nervous System Functions in Neurological Disorders: A Review. *The Open Microbiology Journal*. ISSN: 1874-2858 — Volume 14, 2020.
  434. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 25: 1401 - 1412.
  435. Kolida, S., Tuohy, K. and Gibson, G.R. 2002. Prebiotic effects of inulin and oligofructose. *British Journal of Nutrition*. 87(2), S193-S197.
  436. Gibson, G.R. and Roberfroid, M.B. 1995. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *Journal Nutrition*. 125, 1401-1412.
  437. Gibson, G.R., Beatty, E.R., Wang, X. and Cumming, J.H. 1995. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by FOS and inulin. *Journal Dairy Science*. 108, 975-982.
  438. Tzounis X., Rodriguez-Mateos A., Vulevic J., Gibson G.R., Kwik-Urbe C., Spencer J.P. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. *Am. J. Clin. Nutr*. 2011;93:62-72.
  439. Gibson G.R., Scott K.P., Rastall R.A., Tuohy K.M., Hotchkiss A., Du-bert-Ferrandon A., Gareau M., Murphy E.F., Saulnier D., Loh G., et al. Dietary prebiotics: Current status and new definition. *Food Sci. Technol. Bull. Funct. Foods*. 2010;7:1-19.
  440. Roberfroid M.B. *Handbook of Prebiotics*. CRC Press; Boca Raton, FL, USA: 2008. Prebiotics: Concept, definition, criteria, methodologies, and products; pp. 49-78
  441. Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 May; 12(5):303-10.
  442. Scott K.P., Gratz S.W., Sheridan P.O., Flint H.J., Duncan S.H. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharma-*



- col. Res. 2013;69:52–60.
443. Louis P, Flint HJ, Michel C. How to Manipulate the Microbiota: Prebiotics. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 902():119-42.
  444. Scott KP, Martin JC, Duncan SH, Flint HJ. Prebiotic stimulation of human colonic butyrate-producing bacteria and bifidobacteria, in vitro. *FEMS Microbiol Ecol.* 2014 Jan; 87(1):30-40.
  445. Gibson, G.R. 2004. Prebiotic. *Journal Gastroenterology.Supplement.* 18(2), 287-298.
  446. Hayakawa, K., Mizutani, J., Wada, K., Masai, T., Yoshihara, I. and Mitsuoka, T. 1990. Effects of soybean oligosaccharides on the human Faecal microflora. *Microbial Ecology in Health and Disease.* 3, 293-303.
  447. Ohkusa T, Ozaki Y, Sato C, et al. Long-term ingestion of lactosucrose increases *Bifidobacterium* sp in human fecal flora. *Digestion* 1995; 56: 415 – 420.
  448. Roberfroid MB. Health benefits of non-digestible oligosaccharides. *Adv Exp Med Bull* 1997; 427: 211 – 9.
  449. Roberfroid MB. Prebiotics and synbiotics: concepts and nutritional properties. *Br J Nutr* 1998; 80: S197 – 202.
  450. Kolida, S., Tuohy, K. and Gibson, G.R. 2000. The human gut flora in nutrition and approaches for its dietary modulation. *British Nutrition Foundation.* 25, 223-231.
  451. Olano-Martin, E., Mountzouris, K.C., Gibson, G.R. and Rastall, R.A. 2000. In vitro fermentability of dextran, oligodextran and maltodextrin by human gut bacteria. *British Journal of Nutrition.* 83, 247-255.
  452. Asahara, T., Nomoto, K., Shimizu, K., Watanuki, M. and Tanka, R. 2001. Increased resistance of mice to *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection by symbiotic administration of *Bifidobacteria* and transgalactosylated oligosaccharides. *Journal of Applied Microbiology.* 91, 985-996.
  453. Grizard D, Barthomeuf C. Non-digestible oligosaccharides used as prebiotic agents: mode of production and beneficial effects on animal and human health. *Reprod Nutr Dev* 1999; 39: 563 – 588.
  454. Soontornchai S, et al. Lactitol tolerance in healthy Thai adults. *Eur J Nutr* 2000; 38 : 218 – 226.
  455. Maier T.V., Lucio M., Ho Lee L., VerBerkmoes N.C., Brislawn C.J., Bernhardt J., Lamendella R., McDermott J.E., Bergeron N., Heinzmann S.S., et al. Impact of Dietary Resistant Starch on the Human Gut Microbiome, Metaproteome, and Metabolome. *Am. Soc. Microbiol.* 2017;8:e01343-17.
  456. The potential of resistant starch as a prebiotic. Zaman SA, Sarbini SR *Crit Rev Biotechnol.* 2016; 36(3):578-84.
  457. Tachon S., Zhou J., Keenan M., Martin R., Marco M.L. The intestinal microbiota in aged mice is modulated by dietary resistant starch and correlated with improvements in host responses. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2013;83:299–309.
  458. Zhu C.-L., Zhao X.-H. In vitro fermentation of a retrograded maize starch by healthy adult fecal extract and impacts of exogenous microorganisms on three acids production. *Starke.* 2013;65:330–337.
  459. Kalmokoff M., Zwicker B., O'Hara M., Matias F., Green J., Shastri P., Green-Johnson J., Brooks S.P. Temporal change in the gut community of rats fed with high amylose corn starch is driven by endogenous urea rather than strictly on carbohydrate availability. *J. Appl. Microbiol.* 2013;11:1516–1528.
  460. Optimization on production of konjac oligo-glucomannan and their effect on the gut microbiota. Ariestanti CA, Seechamnanturakit V, Harmayani E, Wichienchot S *Food Sci Nutr.* 2019 Feb; 7(2):788-796.
  461. Yoo HD, Kim D, Paek SH. Plant cell wall polysaccharides as potential resources for the development of novel prebiotics. *Biomol Ther (Seoul).* 2012 Jul; 20(4):371-9.
  462. Casci T, Rastall RA, Gibson GR. Human gut microflora in health and disease: focus on prebiotics. In: Shetty K, Paliyath G, Pometto A, Levin RE, editors. *Food biotechnology.* Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group FL; 2006. pp. 1134–1164.
  463. A Franck. Technological functionality of inulin and oligofructose. *Br J Nutr.* 2002 May;87 Suppl 2:S287-91.
  464. Pasqualetti, V., Altomare, A., Guarino, M. P. L., Locato, V., Cocca, S., Cimini, S., et al. (2014). Antioxidant activity of inulin and its role in the prevention of human colonic muscle cell impairment induced by lipopolysaccharide mucosal exposure. *PLoS One*, 9(5), e98031.
  465. Pineiro M, Asp NG, Reid G, Macfarlane S, Morelli L, Brunser O, Tuohy K. *FAO Technical meeting on prebiotics.* *J Clin Gastroenterol.* 2008 Sep; 42 Suppl 3 Pt 2():S156-9.
  466. Michele Pier Luca Guarino, Annamaria Altomare, Sara Emerenziani, Claudia Di Rosa, Mentore Ribolsi, Paola Balestrieri, Paola Iovino, Giulia Rocchi, and Michele Cicala. Mechanisms of Action of Prebiotics and Their Effects on Gastro-Intestinal Disorders in Adults. *Nutrients.* 2020 Apr; 12(4): 1037.
  467. Carotti S, Guarino MP, Vespasiani-Gentilucci U, Morini S. Starring role of toll-like receptor-4 activation in the gut-liver axis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015 Nov 15; 6(4):99-109.
  468. Van den Ende W., Valluru R. Sucrose, sucrosyl oligosaccharides, and oxidative stress: Scavenging and salvaging? *J. Exp. Bot.* 2009;60:9–18.
  469. Stoyanova S., Geuns J., Hideg E., Van den Ende W. The food additives inulin and stevioside counteract oxidative stress. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2011;62:207–214.
  470. Shoaf K, Mulvey GL, Armstrong GD, Hutkins RW. Prebiotic galactooligosaccharides reduce adherence of enteropathogenic *Escherichia coli* to tissue culture cells. *Infection and immunity.* 2006 Dec 1;74(12):6920-8.
  471. Monteagudo-Mera A, Rastall RA, Gibson GR, Charalampopoulos D, Chatzifragkou A. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. *Applied microbiology and biotechnology.* 2019 Aug 16;103(16):6463-72.
  472. Schley PD, Field CJ. The immune-enhancing effects of dietary fibers and prebiotics. *British Journal of Nutrition.* 2002 May;87(S2): S221-30.
  473. Athraa Saad Mtasher et al. Probiotics and prebiotics. *International Journal of Current Research • December* 2018.
  474. Flint H.J., Duncan S.H., Scott K.P., Louis P. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: Links between diet and health. *Environ. Microbiol.* 2007;9:1101–1111.
  475. Belenguer A., Duncan S.H., Calder A.G., Holtrop G., Louis P., Lobley G.E., Flint H.J. Two routes of metabolic cross-feeding between *bifidobacterium adolescentis* and butyrate-producing anaerobes from the human gut. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006;72:3593–3599.
  476. Falony G., Vlachou A., Verbrugghe K., De Vuyst L. Cross-feeding between *bifidobacterium longum* bb536 and acetate-converting, butyrate-producing colon bacteria during growth on oligofructose. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006;72:7835–7841.
  477. Douglas LC, Sanders ME. Probiotics and prebiotics in dietetics practice. *JAM Diet Assoc* 2008; 108: 510- 521.
  478. Kotzampassi K. Dietary fibres and prebiotics: of proven benefit or a new fad? *Annals Gastroenterol* 2006; 19: 225 -227.
  479. Hunter J., Tuffnell Q., Lee A. Controlled trial of oligofructose in the management of irritable bowel syndrome. *J. Nutr.* 1999;129:1451S–1453S.
  480. Olesen M., Gudmand-Hoyer E. Efficacy, safety, and tolerability of fructooligosaccharides in the treatment of irritable bowel syndrome. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;72:1570–1575.
  481. Paineau D., Payen F., Panserieu S., Coulombier G., Sobaszek A., Lartigau

- I., Brabet M., Galmiche J.-P., Tripodi D., Sacher-Huvelin S., et al. The effects of regular consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on digestive comfort of subjects with minor functional bowel disorders. *Br. J. Nutr.* 2008;99:311–318.
482. Silk D., Davis A., Vulevic J., Tzortzis G., Gibson G. Clinical trial: The effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009;29:508–518.
483. Lindsay J.O., Whelan K., Stagg A.J., Gobin P., Al-Hassi H.O., Rayment N., Kamm M., Knight S.C., Forbes A. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut.* 2006;55:348–355.
484. Prebiotics and Probiotics Science and Technology. Charalampopoulos, Dimitris, Rastall, Robert A. (Eds.).
485. Benjamin J.L., Hedin C.R., Koutsoumpas A., Ng S.C., McCarthy N.E., Hart A.L., Kamm M.A., Sanderson J.D., Knight S.C., Forbes A., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut.* 2011;60:923–929.
486. Joossens M., De Preter V., Ballet V., Verbeke K., Rutgeerts P., Vermeire S. Effect of oligofructose-enriched inulin (of-in) on bacterial composition and disease activity of patients with Crohn's disease: Results from a double-blinded randomized controlled trial. *Gut.* 2011;61:958.
487. Candela M., Guidotti M., Fabbri A., Brigidi P., Franceschi C., Fiorentini C. Human intestinal microbiota: Cross-talk with the host and its potential role in colorectal cancer. *Crit. Rev. Microbiol.* 2011;37:1–14.
488. Louis P., Flint H.J. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol. Lett.* 2009;294:1–8.
489. Klinder A., Gietl E., Hughes R., Jonkers N., Karlsson P., McGlynn H., Pistoli S., Tuohy K., Rafter J., Rowland I., et al. Gut fermentation products of insulin-derived prebiotics beneficially modulate markers of tumor progression in human colon tumour cells. *Int. J. Cancer Prev.* 2004;1:19–32.
490. Rafter J., Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, Karlsson PC, Klinder A, O'Riordan M, O'Sullivan GC, Pool-Zobel B, Rechkemmer G, Roller M, Rowland I, Salvadori M, Thijs H, Van Loo J, Watzl B, Collins JK. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr.* 2007 Feb; 85(2):488-96.
491. Patel R.M., Denning P.W. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis: What is the current evidence? *Clin. Perinatol.* 2013;40:11–25.
492. Knol J., Boehm G., Lidestri M., Negretti F., Jelinek J., Agosti M., Stahl B., Marini A., Mosca F. Increase of faecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinically relevant pathogen germs in the faeces of formula-fed preterm infants. *Acta Paediatr.* 2005;94:31–33.
493. Boehm G., Lidestri M., Casetta P., Jelinek J., Negretti F., Stahl B., Marini A. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch. Dis. Childhood-Fetal Neonatal Ed.* 2002;86:F178–F181.
494. Kapiki A., Costalos C., Oikonomidou C., Triantafyllidou A., Loukatou E., Petrohilou V. The effect of a fructo-oligosaccharide supplemented formula on gut flora of preterm infants. *Early Hum. Dev.* 2007;83:335–339.
495. Srinivasjois R., Rao S., Patole S. Prebiotic supplementation of formula in preterm neonates: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nutr.* 2009;28:237–242.
496. Ting Yu, Yong-PingZheng, Jia-Cheng-Tan, Wen-JieXiong, Yun Wang, Lin Lin. Effects of Prebiotics and Synbiotics on Functional Constipation. *The American Journal of the Medical Sciences.* Volume 353, Issue 3, March 2017, Pages 282-292.
497. Firmansyah A., Pramita G., Carrie Fassler A., Haschke F., Link-Amster H. Improved humoral immune response to measles vaccine in infants receiving infant cereal with fructo-oligosaccharides. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2001;31:A521.
498. Langkamp-Henken B., Bender B.S., Gardner E.M., Herrlinger-Garcia K.A., Kelley M.J., Murasko D.M., Schaller J.P., Stechmiller J.K., Thomas D.J., Wood S.M. Nutritional formula enhanced immune function and reduced days of symptoms of upper respiratory tract infection in seniors. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004;52:3–12.
499. Lomax A.R., Cheung L.V., Noakes P.S., Miles E.A., Calder P.C. Inulin-type  $\beta$ -2-1 fructans have some effect on the antibody response to seasonal influenza vaccination in healthy middle-aged humans. *Front. Immunol.* 2015;6:490.
500. Saavedra J., Tschernia A., Moore N., Abi-Hanna A., Coletta F., Emehiser C., Yolken R. Gastro-intestinal function in infants consuming a weaning food supplemented with oligofructose, a prebiotic. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999;29:513.
501. Tschernia A., Moore N., Abi-Hanna A., Yolken R., Coletta F., Emehiser C., Saavedra J. Effects of long-term consumption of a weaning food supplemented with oligofructose, a prebiotic, on general infant health status.
502. Grüber C., van Stuijvenberg M., Mosca F., Moro G., Chirico G., Braegger C.P., Riedler J., Boehm G., Wahn U., MIPS 1 Working Group. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;126:791–797.
503. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B., Jelinek J., Wahn U., Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch. Dis. Childhood.* 2006;91:814–819.
504. Clarke S., Green-Johnson J., Brooks S., Ramdath D., Bercik P., Avila C., Inglis G., Green J., Yanke L., Selinger L. B2-1 fructan supplementation alters host immune responses in a manner consistent with increased exposure to microbial components: Results from a double-blinded, randomised, crossover study in healthy adults. *Br. J. Nutr.* 2016;115:1748–1759.
505. Forsythe P., Bienenstock J., Kunze W.A. Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease. Springer; New York, NY, USA: 2014. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication; pp. 115–133.
506. Savignac H.M., Corona G., Mills H., Chen L., Spencer J.P., Tzortzis G., Burnet P.W. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, n-methyl-d-aspartate receptor subunits and d-serine. *Neurochem. Int.* 2013;63:756–764.
507. Williams S., Chen L., Savignac H.M., Tzortzis G., Anthony D.C., Burnet P.W. Neonatal prebiotic (bgos) supplementation increases the levels of synaptophysin, glun2a-subunits and bdnf proteins in the adult rat hippocampus. *Synapse.* 2016;70:121–124
508. Liu X, Cao S, Zhang X.J *Agric Food Chem.* 2015 Sep 16; 63(36):7885-95. Modulation of Gut Microbiota-Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet.
509. Best T., Howe P., Bryan J., Buckley J., Scholey A. Acute effects of a dietary non-starch polysaccharide supplement on cognitive performance in healthy middle-aged adults. *Nutr. Neurosci.* 2015;18:76–86.
510. Best T., Kempes E., Bryan J. Saccharide effects on cognition and well-being in middle-aged adults: A randomized controlled trial. *Dev. Neuropsychol.* 2009;35:66–80.
511. Smith A.P., Sutherland D., Hewlett P. An investigation of the acute effects of oligofructose-enriched inulin

- on subjective wellbeing, mood and cognitive performance. *Nutrients*. 2015;7:8887–8896.
512. Schmidt K., Cowen P.J., Harmer C.J., Tzortzis G., Errington S., Burnet P.W. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology*. 2015;232:1793–1801.
  513. Delzenne NM, Daubioul C, Neyrinck A, Lasa M, Taper HS. Inulin and oligofructose modulate lipid metabolism in animals: review of biochemical events and future prospects. *Br J Nutr*. 2002;87(suppl 2):S255-S259.
  514. Han KH, Tsuchihira H, Nakamura Y, et al. Inulin-type fructans with different degrees of polymerization improve lipid metabolism but not glucose metabolism in rats fed a high-fat diet under energy restriction. *Dig Dis Sci*. 2013;58(8):2177-2186.
  515. Hijová E, Bomba A, Bertková I, Strojny L, Szabadosová V, Šoltéssová A. Prebiotics and bioactive natural substances induce changes of composition and metabolic activities of the colonic microflora in cancerous rats. *Acta BiochimPol*. 2012;59(2):271-274.
  516. Velasco S, Ortiz LT, Alzeuta C, Rebolé A, Treviño J, Rodríguez ML. Effect of inulin supplementation and dietary fat source on performance, blood serum metabolites, liver lipids, abdominal fat deposition, and tissue fatty acid composition in broiler chickens. *Poult Sci*. 2010;89(8):1651-1662.
  517. Rault-Nania MH, Gueux E, Demougeot C, Demigné C, Rock E, Mazur A. Inulin attenuates atherosclerosis in Apo lipoprotein E-deficient mice. *Br J Nutr*. 2006;96(5):840-844.
  518. Fiordaliso M, Kok N, Desager JP, et al. Dietary oligofructose lowers triglycerides, phospholipids and cholesterol in serum and very low density lipoproteins of rats. *Lipids*. 1995;30(2):163-167.
  519. Chen H, Liu LJ, Zhu JJ, Xu B, Li R. Effect of soybean oligosaccharides on blood lipid, glucose levels and antioxidant enzymes activity in high fat rats. *Food Chem*. 2010;119(4):1633-1636.
  520. Wang SJ, Yu JL, Liu HY, Chen WP. Characterisation and preliminary lipid lowering evaluation of starch from Chinese yam. *Food Chem*. 2008;108(1):176-181
  521. Li XJ, Piao XS, Kim SW, et al. Effects of chito-oligosaccharide supplementation on performance, nutrient digestibility, and serum composition in broiler chickens. *Poult Sci*. 2007;86(6):1107-1114.
  522. Vogt JA, Ishii-Schrade KB, Pencharz PB, Jones PJ, Wolever TM. L-rhamnose and lactulose decrease serum triacylglycerols and their rates of synthesis, but do not affect serum cholesterol concentrations in men. *J Nutr*. 2006;136(8):2160-2166.
  523. Vulevic J, Juric A, Tzortzis G, Gibson GR. A mixture of trans galactooligosaccharides reduces markers of metabolic syndrome and modulates the fecal microbiota and immune function of overweight adults. *J Nutr*. 2013;143(3):324-331.
  524. Russo F, Riezzo G, Chiloiro M, et al. Metabolic effects of a diet with inulin-enriched pasta in healthy young volunteers. *Curr Pharm Des*. 2010;16(7):825-831.
  525. Letexier D, Diraison F, Beylot M. Addition of inulin to a moderately high carbohydrate diet reduces hepatic lipogenesis and plasma triacylglycerol concentrations in humans. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(3):559-564.
  526. Balcázar-Muñoz BR, Martínez-Abundis E, González-Ortiz M. Effect of oral inulin administration on lipid profile and insulin sensitivity in subjects with obesity and dyslipidemia [in Spanish]. *Rev Med Chil*. 2003;131(6):597-604.
  527. Causey JL, Feirtag JM, Gallaher DD, Tungland BC, Slavin JL. Effects of dietary inulin on serum lipids, blood glucose and the gastrointestinal environment in hypercholesterolemic men. *Nutr Res*. 2000;20(2):191-201.
  528. Brighenti F, Casiraghi MC, Canzi E, Ferrari A. Effect of consumption of a ready-to-eat breakfast cereal containing inulin on the intestinal milieu and blood lipids in healthy male volunteers. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53(9):726-733.
  529. Davidson MH, Maki KC, Synecki C, Torri SA, Drennan KB. Effects of dietary inulin on serum lipids in men and women with hypercholesterolemia. *Nutr Res*. 1998;18(3):503-517.
  530. Jackson KG, Taylor GR, Clohessy AM, Williams CM. The effect of the daily intake of inulin on fasting lipid, insulin and glucose concentrations in middle aged men and women. *Br J Nutr*. 1999;82(1):23-30
  531. Wong JM, Kendall CW, de Souza R, et al. The effect on the blood lipid profile of soy foods combined with a prebiotic: a randomized controlled trial. *Metabolism*. 2010;59(9):1331-1340
  532. Brighenti F. Dietary fructans and serum triacylglycerols: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nutr*. 2007;137(11)(suppl):2552S-2556S.
  533. Delzenne NM, Williams CM. Prebiotics and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13(1):61-67.
  534. Kok N, Roberfroid M, Delzenne N. Dietary oligofructose modifies the impact of fructose on hepatic triacylglycerol metabolism. *Metabolism*. 1996;45(12):1547-1550.
  535. Levrat MA, Favier ML, Moundras C, Rémésy C, Demigné C. Role of dietary propionic acid and bile acid excretion in the hypocholesterolemic effects of oligosaccharides in rats. *J Nutr*. 1994;124(4):531-538.
  536. Kok N, Roberfroid M, Delzenne N. Dietary oligofructose modifies the impact of fructose on hepatic triacylglycerol metabolism. *Metabolism*. 1996;45(12):1547-1550
  537. E Scholz-Ahrens K, Schaafsma G, et al. Effects of prebiotics on mineral metabolism. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (suppl): 459S – 64S.
  538. Carlson JL, Erickson JM, Lloyd BB, Slavin JL Health Effects and Sources of Prebiotic Dietary Fiber. *Curr Dev Nutr*. 2018 Mar; 2(3):nzy005.
  539. van den Heuvel E.G., Schoterman M.H., Muijs T. Trans galacto-oligosaccharides stimulate calcium absorption in postmenopausal women. *J. Nutr*. 2000;130:2938–2942. doi: 10.1093/jn/130.12.2938.
  540. Abrams S.A., Griffin I.J., Hawthorne K.M., Liang L., Gunn S.K., Darlington G., Ellis K.J. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am. J. Clin. Nutr*. 2005;82:471–476.
  541. Griffin I., Davila P., Abrams S. Non-digestible oligosaccharides and calcium absorption in girls with adequate calcium intakes. *Br. J. Nutr*. 2002;87:S187–S191.
  542. Van den Heuvel E., Schaafsma G., Muys T., van Dokkum W. Nondigestible oligosaccharides do not interfere with calcium and nonheme-iron absorption in young, healthy men. *Am. J. Clin. Nutr*. 1998;67:445–451.
  543. Corrie M. Whisner and Connie M. Weaver. Prebiotics and Bone Corrie M. Whisner and Connie M. Weaver. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1033:201-224.
  544. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Liang L, Gunn SK, Darlington G, et al. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:471–6.
  545. Jakeman SA, Henry CN, Martin BR, McCabe GP, McCabe LD, Jackson GS, et al. Soluble corn fiber increases bone calcium retention in postmenopausal women in a dose-dependent manner: a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2016.
  546. Slevin MM, Allsopp PJ, Magee PJ, Bonham MP, Naughton VR, Strain JJ, et al. Supplementation with calcium and short-chain fructo-oligosaccharides affects markers of bone turnover but not bone mineral density in postmenopausal women. *J Nutr*. 2014;144:297–304.
  547. Svensson U., Håkansson J. Safety of

- Food and Beverages: Safety of Probiotics and Prebiotics. Elsevier; New York, NY, USA: 2014.
548. Dorna Davani-Davari, Manica Negahdaripour, Iman Karimzadeh, Mostafa Seifan, Milad Mohkam, Seyed Jalil Masoumi, Aydin Berenjian, and Younes Ghasemi. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019 Mar; 8(3): 92.
549. Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. *J Leukoc Biol*. 2011 May; 89(5):685-95.
550. Hamasalim H.J. Synbiotic as feed additives relating to animal health and performance. *Adv. Microbiol*. 2016;6:288-302.
551. Sekhon B.S., Jairath S. Prebiotics, probiotics and synbiotics: An overview. *J. Pharm. Educ. Res*. 2010;1:13-36.
552. Sanchez M., Darimont C., Drapeau V., Emady-Azar S., Lepage M., Rezonico E., Ngom-Bru C., Berger B., Philippe L., Ammon-Zuffrey C., et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *Br. J. Nutr*. 2014;111:1507-1519.
553. Safavi M., Farajian S., Kelishadi R., Mirlohi M., Hashemipour M. The effects of synbiotic supplementation on some cardio metabolic risk factors in overweight and obese children: A randomized triple-masked controlled trial. *Int. J. Food Sci. Nutr*. 2013;64:687-693.
554. Ipar N., Aydogdu S.D., Yildirim G.K., Inal M., Gies I., Vandenplas Y., Dinleyici E.C. Effects of synbiotic on anthropometry, lipid profile and oxidative stress in obese children. *Benef. Microbes*. 2015;6:775-781.
555. Eslamparast T., Zamani F., Hekmatdoost A., Sharafkhan M., Eghtesad S., Malekzadeh R., Poustchi H. Effects of synbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Br. J. Nutr*. 2014;112:438-445.
556. Asemi Z., Zohreh Z., Shakeri H., Sima-sadat Sabihi S.S., Esmailzadeh A. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Ann. Nutr. Metab*. 2013;63:1-9.
557. Tajadadi-Ebrahimi M., Bahmani F., Shakeri H., Hadaegh H., Hijjafari M., Abedi F., Asemi Z. Effects of daily consumption of synbiotic bread on insulin metabolism and serum high-sensitivity C-reactive protein among diabetic patients: A double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Ann. Nutr. Metab*. 2014;65:34-41.
558. Shakeri H., Hadaegh H., Abedi F., Tajabadi-Ebrahimi M., Mazroii N., Ghandi Y., Asemi Z. Consumption of synbiotic bread decreases triacylglycerol and VLDL levels while increasing HDL levels in serum from patients with type-2 diabetes. *Lipids*. 2014;49:695-701.
559. Moroti C., Souza Magri L.F., Rezende-Costa M., Cavallini D., Sivieri K. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycaemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis*. 2012;11:29.
560. Eslamparast T., Poustchi H., Zamani F., Sharafkhan M., Malekzadeh R., Hetmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am. J. Clin. Nutr*. 2014;99:535-542.
561. Farid R., Ahanchian H., Jabbari F., Moghiman T. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in children: A randomized-controlled trial. *Iran. J. Pediatr*. 2011;21:225-230.
562. J Bircher, J Müller, P Guggenheim, U P Haemmerli. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. *Lancet*. 1966 Apr 23;1(7443):890-2.



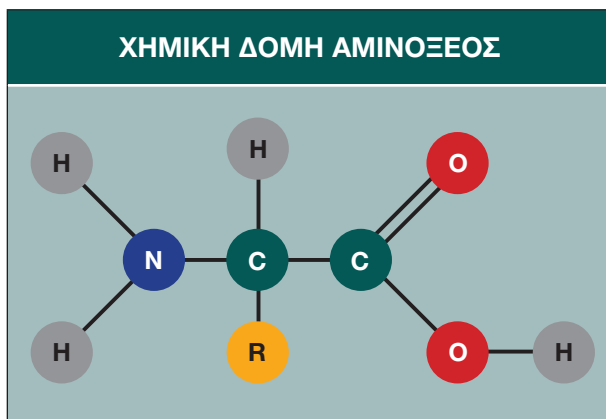
# Αμινοξέα



### 36. Εισαγωγή

#### Ορισμός

Σύμφωνα με τον κλασικό ορισμό, ως αμινοξέα περιγράφουμε μια κατηγορία οργανικών ενώσεων που έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό γνώρισμα την ύπαρξη στο μόριό τους μιας αμινομάδας (-NH<sub>2</sub>), μιας καρβοξυλομάδας (-COOH) και μιας πλάγιας ομάδας (R), η οποία είναι ειδική για κάθε αμινοξύ <sup>(1)</sup> (Εικόνα 36.1).



Εικόνα 36.1: Χημική δομή αμινοξέος.

Μοναδική εξαίρεση αποτελεί το αμινοξύ προλίνη το οποίο έχει ιμινομάδα αντί για αμινομάδα.

Έχουν περιγραφεί πάνω από 500 αμινοξέα στην φύση, εκ των οποίων 20 κωδικοποιούνται στον ανθρώπινο γενετικό κώδικα. Αν και ο σημαντικότερος και πιο γνω-

στός βιολογικός ρόλος των αμινοξέων είναι η σύνθεση των πρωτεϊνών, τα αμινοξέα συμμετέχουν σε μια πληθώρα βιολογικών διεργασιών όπως είναι η νευροδιαβίβαση (GAGA, γλουταμινικό οξύ) <sup>(2)</sup>, η σύνθεση του κολλαγόνου (προλίνη), η σύνθεση των πορφυρινών (γλυκίνη), ο μεταβολισμός του λίπους (καρνιτίνη), η σύνθεση των νουκλεοτιδίων (καθώς αποτελούν πηγές αζώτου), η παραγωγή ενέργειας, η σύνθεση γλυκόζης (μέσω γλυκονογένεσης) κλπ.

#### Ταξινόμηση των αμινοξέων

Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι τρόποι ταξινόμησης των αμινοξέων, αναλόγως της χημικής δομής τους (άλφα- (α-), βήτα- (β-), γάμμα- (γ-) ή δέλτα- (δ-) αμινοξέα), της πολικότητας τους (πολικά ή μη πολικά), της φύσης της πλευρικής ομάδας (αρωματικά, αλειφατικά, θειούχα), του pH τους (όξινα, βασικά, ουδέτερα).

Μια ιδιαίτερης σημασίας ταξινόμηση για την ανθρώπινη φυσιολογία είναι σε πρωτεϊνογενετικά και μη πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα, αναλόγως της ικανότητας τους να συμμετέχουν ή όχι στην πρωτεϊνοσύνθεση.

#### Πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα

Ως πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα ορίζονται τα αμινοξέα τα οποία συμμετέχουν στην πρωτεϊνοσύνθεση. Κλασικά στην κατηγορία αυτή ταξινομούνται 20 αμινοξέα, τα οποία κωδικοποιούνται στον γενετικό κώδικα του ανθρώπου <sup>(3,4)</sup> (Εικόνα 36.2). Τα αμινοξέα αυτά ονομάζονται και βασικά αμινοξέα (standard aminoacids) και καθένα από

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΟΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ							
<p><b>Χημική Δομή</b> Μονοαμινομαρτικό Κωδικός</p> <p>Όνομα <b>A</b> Κωδικός Κωλέτης DNA</p>	<p><b>ΑΛΑΝΙΝΗ A</b> ALA GCT, GCC, GCA, GCG</p>	<p><b>ΓΛΥΣΙΝΗ G</b> GLY GGT, GGC, GGA, GGG</p>	<p><b>ΙΣΟΛΕΥΚΙΝΗ I</b> ILE ATT, ATC, ATA</p>	<p><b>ΛΕΥΚΙΝΗ L</b> LEU CTT, CTC, CTA, CTG, TTA, TTG</p>	<p><b>ΠΡΟΛΙΝΗ P</b> PRO CCT, CCC, CCA, CCG</p>	<p><b>ΒΑΛΙΝΗ V</b> VAL GTT, GTC, GTA, GTG</p>	<p><b>ΥΠΟΜΝΗΜΑ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ΛΕΙΨΑΤΙΚΟ</li> <li>● ΑΡΩΜΑΤΙΚΟ</li> <li>● ΟΞΙΝΟ</li> <li>● ΒΑΣΙΚΟ</li> <li>● ΥΔΡΟΞΥΛΙΚΟ</li> <li>● ΘΕΙΟΥΧΟ</li> <li>● ΑΜΙΔΙΚΟ</li> <li>○ ΜΗ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟ</li> <li>○ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟ</li> </ul>
<p><b>ΦΑΙΝΥΛΑΛΑΝΙΝΗ F</b> PHE TTT, TTC</p>	<p><b>ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗ W</b> TRP TGG</p>	<p><b>ΤΥΡΟΣΙΝΗ Y</b> ASP GAT, GAC</p>	<p><b>ΑΣΠΑΡΤΙΚΟ ΟΞΥ D</b> ILE ATT, ATC, ATA</p>	<p><b>ΓΛΟΥΤΑΜΙΚΟ ΟΞΥ E</b> GLU GAA, GAG</p>	<p><b>ΑΡΓΙΝΙΝΗ R</b> ARG CGT, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG</p>	<p><b>ΙΣΤΙΔΙΝΗ H</b> HIS CAT, CAC</p>	
<p><b>ΛΥΣΙΝΗ K</b> LYS AAA, AAG</p>	<p><b>ΣΕΡΙΝΗ S</b> SER TCT, TCC, TCA, TCG, AGT, AGC</p>	<p><b>ΘΡΕΟΝΙΝΗ T</b> THR ACT, ACC, ACA, ACG</p>	<p><b>ΚΥΣΤΕΪΝΗ C</b> CYS TGT, TGC</p>	<p><b>ΜΕΘΕΙΟΝΙΝΗ M</b> MET ATG</p>	<p><b>ΑΣΠΑΡΑΓΙΝΗ N</b> ASN AAT, AAC</p>	<p><b>ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΗ Q</b> GLN CAA, CAG</p>	

Εικόνα 36.2: Ονομασία και χαρακτηριστικά των πρωτεϊνογενετικών αμινοξέων.



αυτά κωδικοποιείται από μία νουκλεοτιδική τριπλέτα του mRNA που ονομάζεται κωδικόνιο. Τα τελευταία χρόνια έχουν περιγραφεί δύο επιπλέον πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα, η σεληνοκυστεΐνη και η πυρολυσίνη. Τα αμινοξέα αυτά ονομάζονται μη βασικά (non standard aminoacids) εκ των οποίων η σεληνοκυστεΐνη ανευρίσκεται και σε προκαρυωτικά και ευκαρυωτικά κύτταρα, ενώ η πυρολυσίνη έχει περιγραφεί και σε ορισμένα αρχαία βακτήρια.

Τα 20 πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα διακρίνονται σε μη απαραίτητα και απαραίτητα, αναλόγως της ικανότητας του οργανισμού να τα συνθέτει ή όχι. Σε ορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές τα μη απαραίτητα αμινοξέα ομαδοποιούνται σε δύο περαιτέρω υποκατηγορίες: ημιαπαραίτητα και υπό προϋποθέσεις απαραίτητα αμι-

νοξέα (**Πίνακας 36.1**). Τα ημιαπαραίτητα αμινοξέα μπορούν να συντεθούν από πρόδρομα αμινοξέα, εφόσον τα τελευταία είναι επαρκή στην διατροφή. Τα υπό προϋποθέσεις απαραίτητα αμινοξέα περιλαμβάνουν την γλουταμίνη και την αργινίνη. Τα αμινοξέα αυτά είναι μη απαραίτητα αμινοξέα, ωστόσο καθίστανται απαραίτητα όταν ο οργανισμός δεν μπορεί να τα συνθέσει ως απόρροια τραύματος ή νόσου και ως εκ τούτου θεωρούνται υπό προϋποθέσεις απαραίτητα.

Τα πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα, λόγω της συμβολής τους στην πρωτεϊνοσύνθεση αποτελούν τα καλύτερα μελετημένα αμινοξέα σε σχέση με την ανθρώπινη φυσιολογία. Ως εκ τούτου καταλαμβάνουν το κύριο μέρος του συγκεκριμένου κεφαλαίου.

### ΚΛΑΣΣΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΟΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

Κατηγορία	Ελληνική Ονομασία	Διεθνής Σύντμηση	
		3 γράμματα	1 γράμμα
Απαραίτητα Αμινοξέα	Ισολευκίνη	Ile	I
	Λευκίνη	Leu	L
	Λυσίνη	Lys	K
	Μεθειονίνη	Met	M
	Φαινυλαλανίνη	Phe	F
	Θρεονίνη	Thr	T
	Τρυπτοφάνη	Trp	W
	Βαλίνη	Val	V
	Ιστιδίνη <sup>(1)</sup>	His	H
Ημιαπαραίτητα Αμινοξέα	Κυστεΐνη <sup>(2)</sup>	Cys	C
	Τυροσίνη <sup>(2)</sup>	Tyr	Y
Μη απαραίτητα Αμινοξέα	Γλυκίνη	Gly	G
	Προλίνη	Pro	P
	Γλουταμινικό οξύ	Glu	E
	Ασπαργανικό (Ασπαρτικό) οξύ	Asp	D
	Σερίνη	Ser	S
	Αλανίνη	Ala	A
Υπό προϋποθέσεις απαραίτητα αμινοξέα	Ασπαραγίνη	Asn	N
	Γλουταμίνη <sup>(3)</sup>	Gln	Q
	Αργινίνη <sup>(3)</sup>	Arg	R

<sup>(1)</sup> Η ιστοιδίνη αποτελεί απαραίτητο αμινοξύ για τα βρέφη και τα νήπια

<sup>(2)</sup> Τα ημιαπαραίτητα αμινοξέα μπορούν να συντεθούν από πρόδρομα αμινοξέα, εφόσον τα τελευταία είναι επαρκή στην διατροφή

<sup>(3)</sup> Η γλουταμίνη και η αργινίνη είναι μη απαραίτητα αμινοξέα, ωστόσο καθίστανται απαραίτητα όταν ο οργανισμός δεν μπορεί να τα συνθέσει απόρροια τραύματος ή νόσου και ως εκ τούτου θεωρούνται υπό όρους απαραίτητα

Πίνακας 36.1: Κλασική ταξινόμηση πρωτεϊνογενετικών αμινοξέων.

## Μεταβολισμός πρωτεϊνογενετικών αμινοξέων

Τα πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα εξυπηρετούν την οικονομία του μεταβολισμού των πρωτεϊνών ακολουθώντας δύο κύριους δρόμους:

α) την αναβολική οδό παρέχοντας παράγοντες για τη σύνθεση και διατήρηση των ιστικών πρωτεϊνών και εξυπηρετώντας ως πρόδρομες ουσίες πολλών μεταβολικώς σπουδαίων μη πρωτεϊνικών αζωτούχων παραγόντων και

β) την καταβολική οδό όπου μέσω διαφόρων χημικών διαδικασιών διασπώνται και σχηματίζουν ουρία, αμμωνία και διπτανθρακικά <sup>(5,6)</sup> **(Εικόνα 36.3)**.

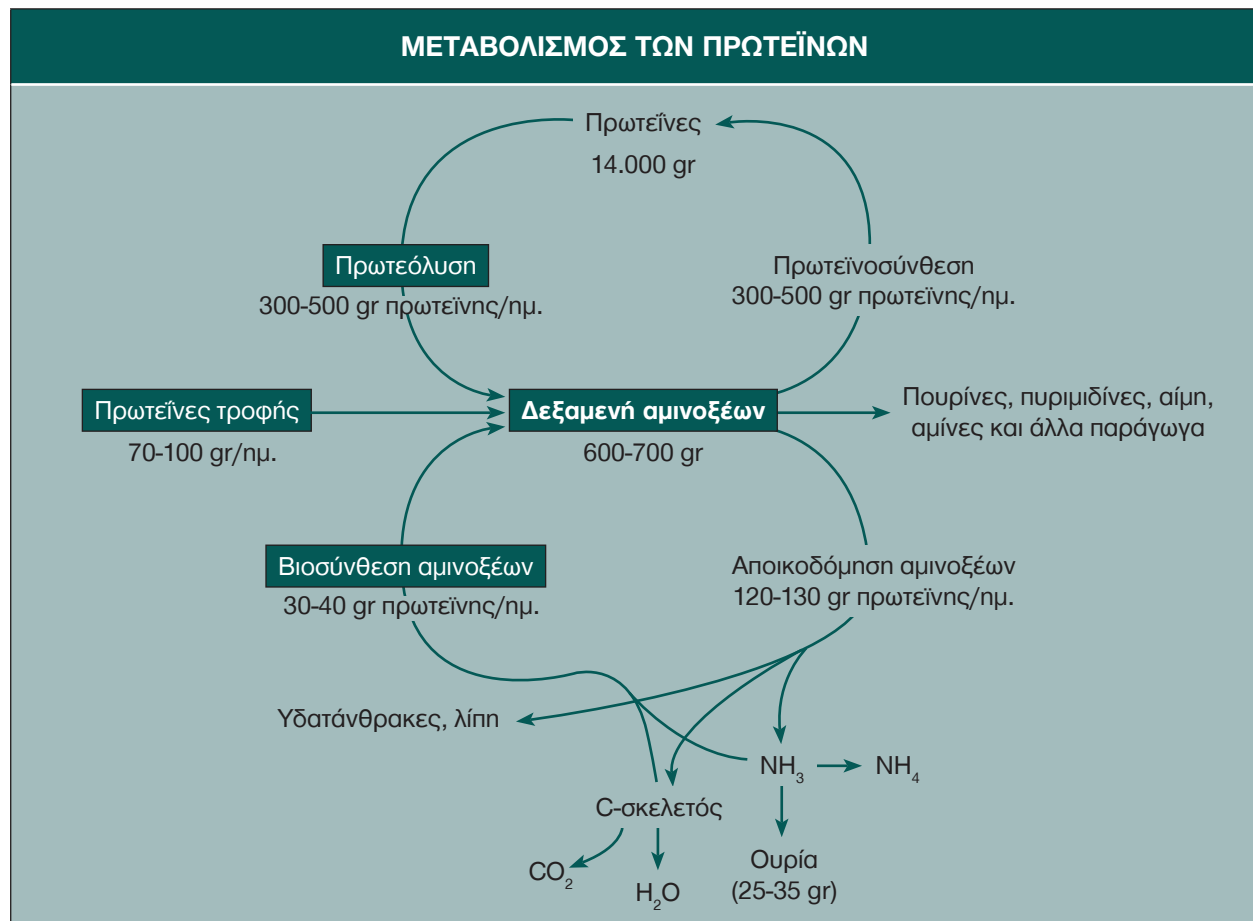
Ο μεταβολισμός των αμινοξέων περιλαμβάνει τα ακόλουθα σημαντικά στάδια:

1. τον σχηματισμό μιας «δεξαμενής αμινοξέων» στον οργανισμό, η οποία αποτελεί το άθροισμα των αμινοξέων που απορροφώνται από την διατροφή, των αμινοξέων που προκύπτουν από την ενδοκυττάρια

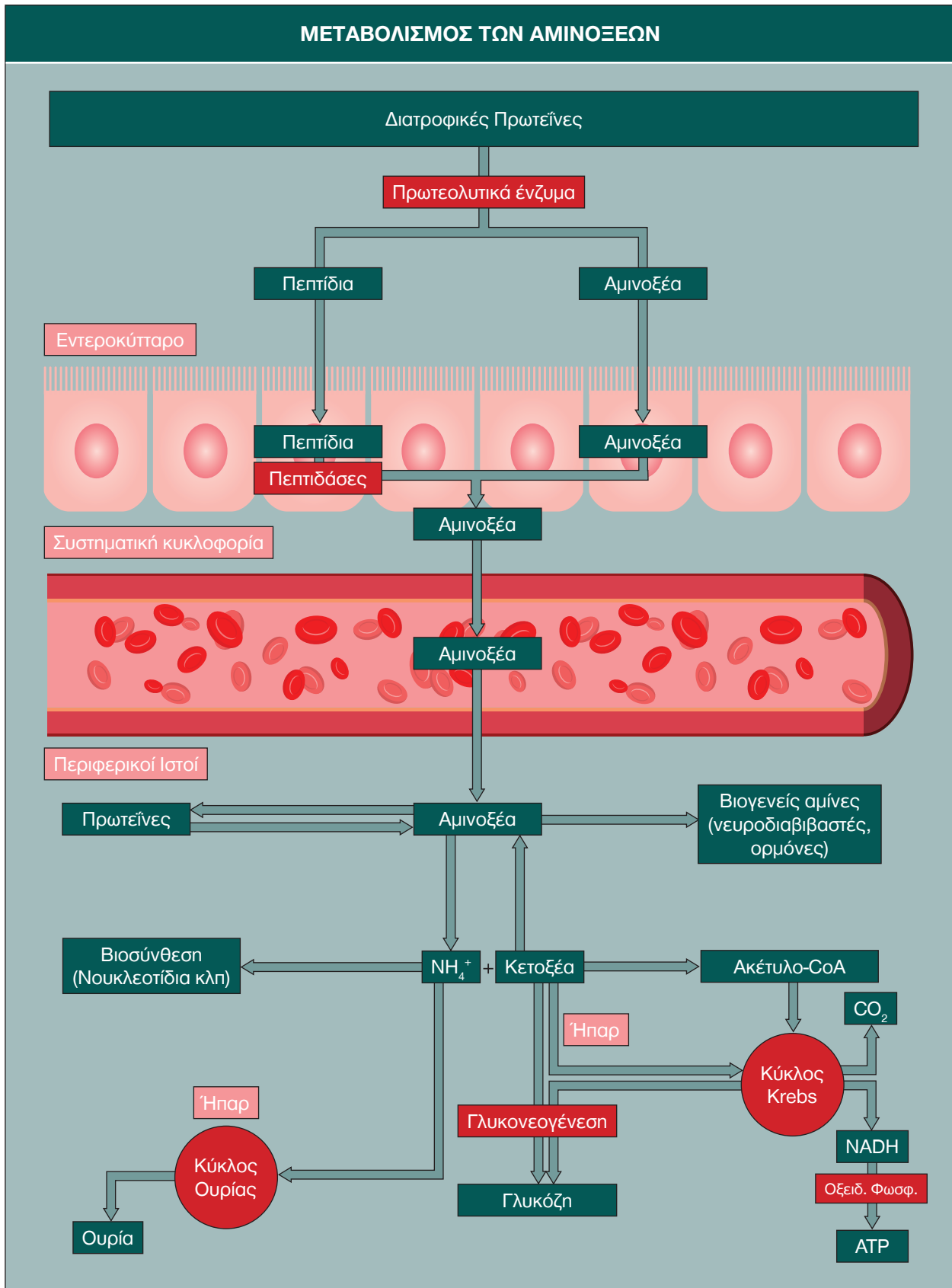
πρωτεόλυση και των αμινοξέων που συντίθενται ενδογενώς.

2. την χρήση των αμινοξέων ως δομικά υλικά για την σύνθεση των πρωτεϊνών (πρωτεϊνοσύνθεση).
3. την χρήση τους ως πρώτη ύλη για την σύνθεση των βιοδραστικών αμινών (νευροδιαβιβαστές και ορμόνες). Οι βιοδραστικές αμίνες προκύπτουν από την αφαίρεση της καρβοξυλομάδας από το αμινοξύ (αποκαρβοξυλίωση) και την μετατροπή του σε αμίνη.
4. την χρήση τους ως πηγή αζώτου, αφού απομακρυνθεί με την μορφή αμμωνίας σχηματίζοντας το αντίστοιχο κετοξύ.
5. την χρήση τους ως πηγή κετοξέων τα οποία είτε χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ενέργειας, είτε χρησιμοποιούνται για την σύνθεση γλυκόζης (γλυκονεογένεση) **(Εικόνα 36.4)**.

Με βάση τα παραπάνω ο μεταβολισμός των πρωτεϊνών και των αμινοξέων εξυπηρετεί την σύνθεση πρωτεϊνών,



Εικόνα 36.3: Μεταβολισμός των πρωτεϊνών.



Εικόνα 36.4: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού των αμινοξέων.

τη βιοσύνθεση παραγώγων (βιοδραστικών αμινών και αζωτούχων ενώσεων), την απέκκριση της περίσσειας αζώτου, την παραγωγή ενέργειας από την περίσσεια αμινοξέων και την παραγωγή γλυκόζης σε περιόδους αστίας.

Στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών και αμινοξέων κομβικό ρόλο διαδραματίζει το ήπαρ, το οποίο αποτελεί το κύριο όργανο καταβολισμού των αμινοξέων και οι σκελετικοί μύες, οι οποίοι αποτελούν τις αποθήκες των αμινοξέων στον ανθρώπινο οργανισμό.

Το σύνολο των ελευθέρων αμινοξέων που διαθέτει ο οργανισμός είναι μόλις 45 gr, εκ των οποίων 1 gr ανευρίσκεται στον ορό του αίματος (25-65 mg/ml), 2-4 gr ανευρίσκονται στο ήπαρ και 40 gr στους μύς.

## Δεξαμενή αμινοξέων

Η δεξαμενή αμινοξέων στον οργανισμό, δημιουργείται από το άθροισμα των αμινοξέων που απορροφώνται από την διατροφή, των αμινοξέων που προκύπτουν από την ενδοκυττάρια πρωτεόλυση και των αμινοξέων που συντίθενται ενδογενώς. Κομβικό ρόλο στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών της διατροφής και του οργανισμού και στον σχηματισμό της δεξαμενής αμινοξέων διαδραματίζουν τα πρωτεολυτικά ένζυμα (πρωτεϊνάσες ή πρωτεάσες). Τα ένζυμα αυτά διαθέτουν την ιδιότητα της διάσπασης των πεπτιδικών δεσμών και ως εκ τούτου καταβολίζουν τις πρωτεΐνες σε μικρότερα πεπτίδια και σε αμινοξέα. Σύμφωνα με την εντόπιση και τη βιολογική τους λειτουργία διακρίνονται σε:

- **Πεπτικά ένζυμα:** ανευρίσκονται στον γαστρεντερικό σωλήνα και χρησιμεύουν για την πέψη των πρωτεϊνών της τροφής. Σε αντίθεση με τα περισσότερα ένζυμα, τα πεπτικά ένζυμα δεν παρουσιάζουν εξειδίκευση για ορισμένες πρωτεΐνες, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό για την διεργασία της πέψης.

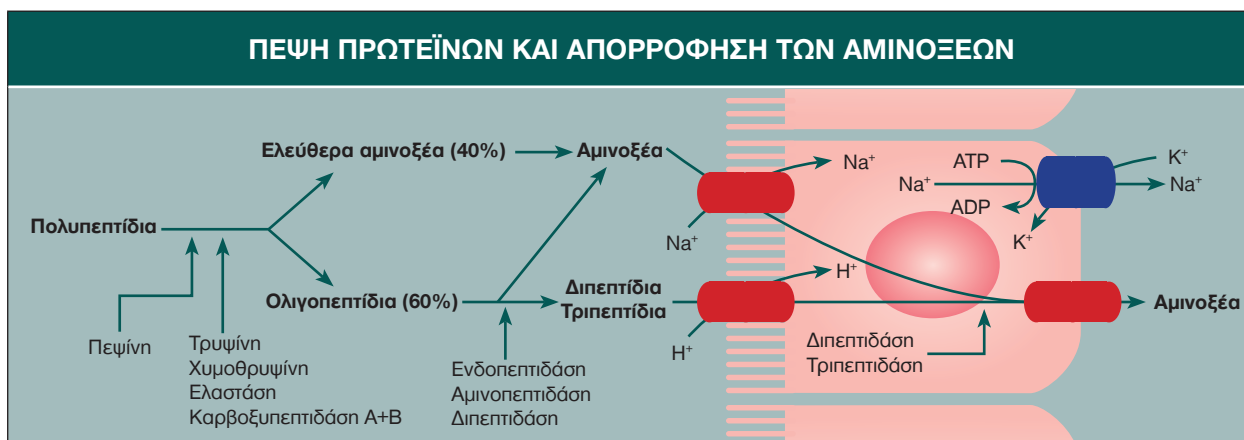
Τα περισσότερα πεπτικά ένζυμα σχηματίζονται στα εκκριτικά κύτταρα του στομάχου ή του παγκρέατος σε μορφή ανενεργών προδρόμων, που ονομάζονται ζυμογόνα. Τα ζυμογόνα μετατρέπονται σε ενεργά ένζυμα μετά από πρωτεολυτική διάσπαση σε συγκεκριμένες θέσεις. Η βιολογική σημασία αυτού του φαινομένου είναι η αποφυγή της δημιουργίας ενεργών πρωτεολυτικών ενζύμων μέσα στο κύτταρο, γεγονός που θα είχε ως αποτέλεσμα την διάσπαση του ίδιου του κυττάρου.

- **Εξωκυττάρια πρωτεάσες:** ανευρίσκονται στον εξωκυττάριο χώρο όπου επιτελούν εξειδικευμένες λειτουργίες, όπως π.χ. η πήξη του αίματος.
- **Ενδοκυττάρια πρωτεάσες:** ανευρίσκονται κυρίως στα λυσοσωμάτια, αλλά και ελεύθερες στο κυτταρόπλασμα, συμβάλλοντας στον καταβολισμό των ενδοκυττάρια πρωτεϊνών.

## Απορρόφηση αμινοξέων της διατροφής

Η βασική πηγή παροχής αμινοξέων στον οργανισμό προέρχεται από την διατροφική πρόσληψη των πρωτεϊνών. Οι πρωτεΐνες ζωικής προέλευσης είναι καλύτερης ποιότητας εν σύγκριση με τις φυτικές. Για το λόγο αυτό άτομα που διατρέφονται μόνο με πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης (π.χ. χορτοφάγοι) μπορεί να παρουσιάζουν σύνδρομο πρωτεϊνικής ανεπάρκειας <sup>(7)</sup>. Αντιστοίχως ορισμένα τρόφιμα είναι πλούσια σε συγκεκριμένα αμινοξέα: π.χ. τα όσπρια είναι πλούσια σε ασπαρτικό, τα τεύτλα σε γλουταμίνη, το κρέας σε λυσίνη και μεθειονίνη, τα σπαράγγια σε ασπαραγίνη κλπ.

Η πέψη των πρωτεϊνών λαμβάνει χώρα στον στόμαχο (γαστρική πέψη) και το εγγύς τμήμα του λεπτού (παγκρεατική πέψη) όπου με την δράση των πρωτεολυτικών ενζύμων του πεπτικού αυλού διασπώνται σε αμινοξέα και ολιγοπεπτίδια (δι- ή τριπεπτίδια) τα οποία απορροφώνται και εισέρχονται στη κυκλοφορία (Εικόνα 36.5).



**Εικόνα 36.5:** Σχηματική απεικόνιση πέψης πρωτεϊνών και απορρόφησης των αμινοξέων. **Ενδοπεπτιδάσες (πρωτεάσες):** προσβάλλουν εσωτερικούς δεσμούς και απελευθερώνουν μεγάλα τμήματα πεπτιδίων, **Εξωπεπτιδάσες:** αποσπούν ένα αμινοξύ κάθε φορά από το καρβοξυτελικό (καρβοξυπεπτιδάσες) ή το αμινοτελικό άκρο τους (αμινοπεπτιδάσες).

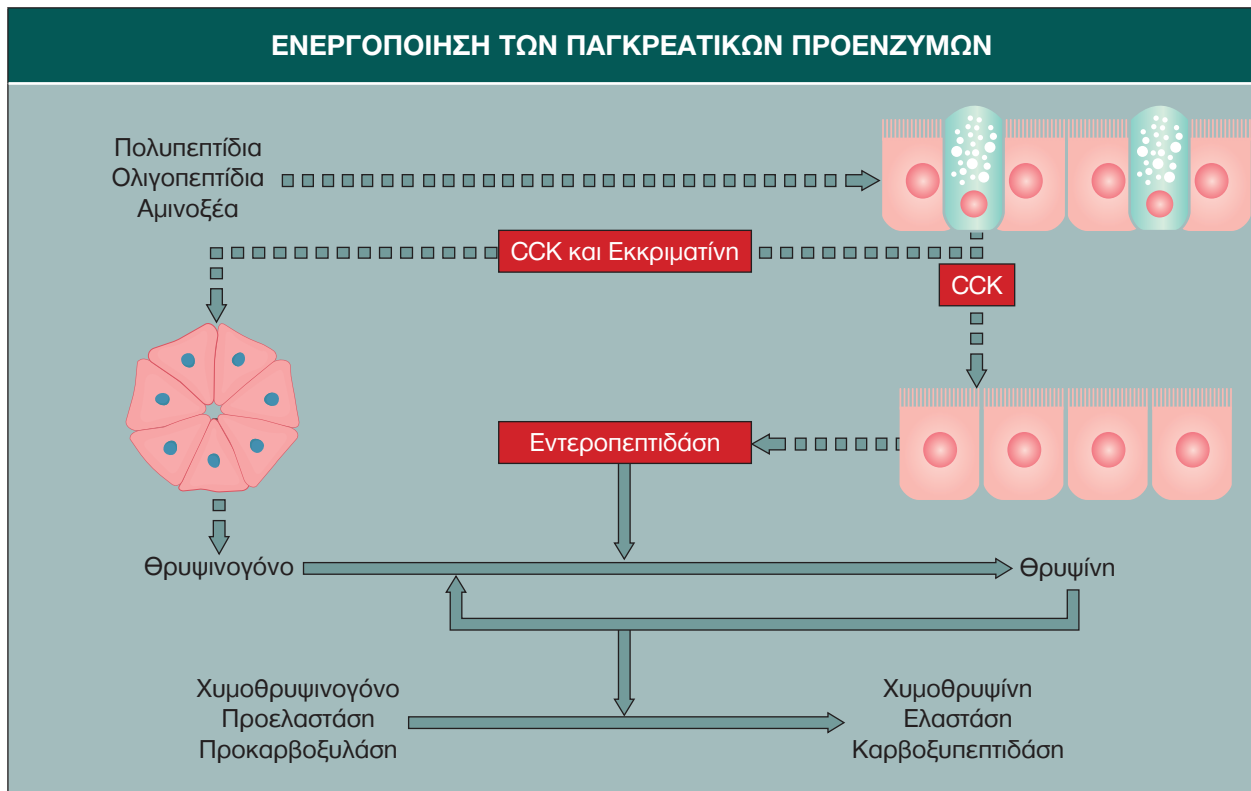
Η γαστρική πέψη των πρωτεϊνών περιλαμβάνει την αρχική πέψη τους στον στόμαχο, σε ένα μείγμα ολιγοπεπτιδίων και αμινοξέων, το οποίο προωθείται εν συνεχεία στο δωδεκαδάκτυλο. Οι κύριες πρωτεάσες της γαστρικής πέψης είναι η πεψίνη Α και η πεψίνη Β. Η πεψίνη παράγεται αρχικά ως ανενεργό πεψινογόνο, το οποίο μετατρέπεται σε πεψίνη με αυτοενεργοποίηση σε pH <5. Το πεπτικό που απελευθερώνεται παραμένει δεσμευμένο στην πεψίνη και δρα ανασταλτικά. Η αναστολή σταματά σε pH <2. Προϊόντα της δράσης της πεψίνης είναι μεγάλα τμήματα πεπτιδίων και κάποια αμινοξέα. Αυτά λειτουργούν ως ενεργοποιητές της παγκρεατικής φάσης της πέψης ενεργοποιώντας την απελευθέρωση χολοκυστοκινίνης στο δωδεκαδάκτυλο και την έκκριση των παγκρεατικών πεπτιδασών.

Η παγκρεατική πέψη αποτελεί το σημαντικότερο στάδιο της πέψης των πρωτεϊνών. Το παγκρεατικό υγρό είναι πλούσιο σε προένζυμα και  $\text{NaHCO}_3$ . Το  $\text{NaHCO}_3$  εξουδετερώνει το γαστρικό  $\text{HCl}$ , αυξάνοντας το pH στον δωδεκαδάκτυλο, μια συνθήκη που είναι αναγκαία για την ενεργοποίηση των παγκρεατικών προενζύμων (θρυψινογόνο, χυμοθρυψινογόνο, προελαστάση, προκαρβοξυλάση). Κομβικό ρόλο στην παγκρεατική πέψη διαδραματίζει η εντεροπεπτιδάση (ή εντεροκινάση), μία πρωτεάση που παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του δωδεκαδάκτυλου, και η οποία ενεργοποιεί το παγκρεατικό θρυψινογόνο σε θρυψίνη με την απομάκρυνση ενός

εξαπεπτιδίου από το αμινοτελικό του άκρο. Η θρυψίνη με την σειρά της ενεργοποιεί αυτοκαταλυτικά το θρυψινογόνο σε θρυψίνη και απελευθερώνει την χυμοθρυψίνη, την ελαστάση και τις καρβοξυπεπτιδάσες Α και Β από τα προένζυμα τους (χυμοθρυψινογόνο, προελαστάση, προκαρβοξυλάση αντίστοιχα) (Εικόνα 36.6). Τα σχηματιζόμενα ολιγοπεπτίδια με την δράση λοιπών πεπτιδασών της ψηκτροειδούς παρυφής (ενδοπεπτιδάσες, αμινοπεπτιδάσες, καρβοξυπεπτιδάσες) τρέπονται σε ελεύθερα αμινοξέα, διπεπτίδια και τριπεπτίδια τα οποία εν συνεχεία απορροφώνται από τα εντεροκύτταρα.

Το 70% περίπου των πρωτεϊνικών προϊόντων της πέψης απορροφώνται ως διπεπτίδια και τριπεπτίδια και τα υπόλοιπα ως ελεύθερα αμινοξέα. Τα αμινοξέα απορροφώνται μέσω ειδικών μεταφορέων που παρουσιάζουν εξειδίκευση για κάθε αμινοξύ<sup>(5,6)</sup>. Τα διπεπτίδια και τριπεπτίδια μεταφέρονται ενεργητικά στα κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα, όπου υδρολύονται πλήρως στα συστατικά τους αμινοξέα. Έτσι, την στιγμή που εισέρχονται στην πυλαία κυκλοφορία είναι όλα αμινοξέα (Εικόνα 36.5). Η απορρόφηση των προσλαμβανόμενων πρωτεϊνών είναι πλήρης στο λεπτό έντερο, και οι πρωτεΐνες που αποβάλλονται με τα κόπρανα προέρχονται από τα βακτήρια, τα αποφολιωμένα κύτταρα και τις βλεννοπρωτεΐνες.

Εκτός της εξωγενούς διατροφικής πρόσληψης, στον γαστρεντερικό αυλό απορροφάται και μια σημαντική



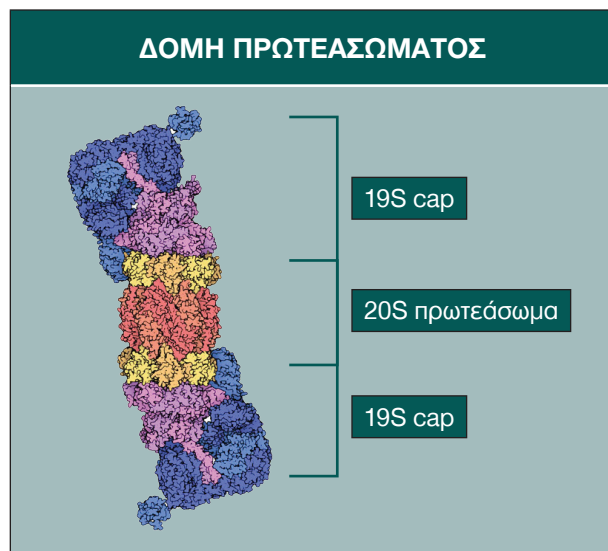
Εικόνα 36.6: Ενεργοποίηση των παγκρεατικών προενζύμων.

ποσότητα αμινοξέων που προέρχεται από την διάσπαση ενδογενών πρωτεϊνών (εκκρίσεις πεπτικών αδένων, αποφολιδούμενα κύτταρα του επιθήλιου του γαστρεντερικού σωλήνα, πρωτεΐνες του πλάσματος) που εκκρίνεται στον γαστρεντερικό αυλό) <sup>(8)</sup>. Ως εκ τούτου στο πεπτικό σωλήνα διασπώνται καθημερινά 70-100 gr εξωγενούς πρωτεΐνης και 35-200 gr ενδογενούς, ποσά που είναι αρκετά για την κάλυψη των ημερήσιων αναγκών σε πρωτεΐνες.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η μεγαλύτερη ποσότητα αμινοξέων της διατροφής απορροφάται εντός 5-10 λεπτών από την λήψη του γεύματος, όμως αυξάνει συνθήως μόνο κατά λίγα mg/100 ml στην συστηματική κυκλοφορία καθώς τα απορροφούμενα αμινοξέα κατανέμονται σε όλο τον οργανισμό.

### Ενδοκυττάρια πρωτεόλυση

Η φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού χαρακτηρίζεται από ένα αέναο πρωτεϊνικό turnover. Οι πρωτεΐνες που δεν χρειάζεται ο οργανισμός υφίστανται πρωτεόλυση και τα απελευθερωμένα αμινοξέα χρησιμοποιούνται εκ νέου είτε για σύνθεση πρωτεϊνών, είτε για την κάλυψη λοιπών μεταβολικών αναγκών. Η πρωτεόλυση



**Εικόνα 36.7: Δομή πρωτεασώματος.** Το πρωτεάσωμα διακρίνεται σε 2 κύρια πρωτεϊνικά συμπλέγματα, το πυρηνικό τμήμα 20S και το ρυθμιστικό τμήμα 19S, που ρυθμίζει την λειτουργία του 20S. Το 20S έχει δομή βαρελιού που αποτελείται από 4 συνεχόμενους δακτυλίους, εκ των οποίων ο καθένας έχει 7 υπομονάδες. Οι 2 εσωτερικοί δακτύλιοι ονομάζονται β-δακτύλιοι και περιέχουν το ενεργό κέντρο του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για την πρωτεόλυση. Οι 3 από τις 7 υπομονάδες έχουν ενεργά κέντρα με δράση ανάλογη της χυμοτριψίνης, της τρυψίνης (προκαλεί διάσπαση μετά από βασικές περιοχές), και της μετα-γλυταμυλικής υδρολάσης. Συνεπώς κάθε πρωτεάσωμα έχει 6 πρωτεολυτικές θέσεις. Τα ενεργά κέντρα των πρωτεασών προσανατολίζονται προς το εσωτερικό των β-δακτυλίων, σχηματίζοντας τον πρωτεολυτικό θάλαμο. Η πρωτεΐνη που πρόκειται να καταστραφεί προσεγγίζει αυτές τις θέσεις μέσω ενός στενού καναλιού, αφού περάσει από τους εξωτερικούς α-δακτυλίους του 20S.

παρουσιάζει παρόμοιο ρυθμό με αυτόν της πρωτεϊνοσύνθεσης (300-500 gr ημερησίως).

Η διαδικασία της ενδοκυττάριας πρωτεόλυσης λαμβάνει χώρα σε ένα ενδοκυττάριο πρωτεϊνικό σύμπλοκο που ονομάζεται πρωτεάσωμα (26S πρωτεάσωμα) **(Εικόνα 36.7)**.

Οι πρωτεΐνες που πρόκειται να διασπαστούν ενώνονται με μια μικρή πρωτεΐνη που ονομάζεται ουβικουιλίνη και η διαδικασία ονομάζεται ουβικουιλίνωση. Η προσθήκη πολλών μορίων ουβικουιλίνης (πολυουβικουιλίνωση) οδηγεί στον σχηματισμό αλυσίδων ουβικουιλίνης. Όσο μεγαλύτερη είναι η σχηματιζόμενη αλυσίδα, τόσο πιο αποτελεσματική είναι η διάσπαση της πρωτεΐνης. Η πρωτεΐνη-στόχος που έχει υποστεί ουβικουιλίνωση μεταφέρεται στο πρωτεάσωμα, όπου και αποδομείται. Η επιλογή της πρωτεΐνης που πρόκειται να αποδομηθεί γίνεται μέσω φωσφορυλίωσης.

Ενώ μέχρι προσφάτως το μονοπάτι αποικοδόμησης ουβικουιλίνης-πρωτεασώματος θεωρείτο ως ένας σχετικά απλός μηχανισμός καταστροφής «γερασμένων» πρωτεϊνών, σήμερα, έχει καθοριστεί ότι παίζει βασικό ρόλο στην κυτταρική ομοιοστασία, καθώς εμπλέκεται σε πολλαπλές φυσιολογικές λειτουργίες όπως η επιδιόρθωση του DNA, η μεταγραφή, η απόκριση στο stress, η κυτταρική διαφοροποίηση, η μεταγωγή του ενδοκυττάριου σήματος κ.ά.

### Ενδογενής σύνθεση πρωτεϊνογενετικών αμινοξέων

Η ενδογενής σύνθεση των μη απαραίτητων αμινοξέων βασίζεται στον αρχικό σχηματισμό των κατάλληλων α-κετοξέων (α-κετογλουταρικό, οξαλοξικό, πυροσταφυλικό). Τα συγκεκριμένα α-κετοξέα μετατρέπονται σε αμινοξέα με την προσθήκη μιας μόνο αμινικής ομάδας. Επί παραδείγματι το πυροσταφυλικό οξύ που σχηματίζεται από την διάσπαση της γλυκόζης αποτελεί την πρόδρομη ουσία του αμινοξέος, αλανίνης. Με την απλή διαδικασία της τρανσαμίνωσης (δείτε: Καταβολισμός αμινοξέων), μια αμινική ρίζα μεταφέρεται στο α-κετοξύ, ενώ το οξυγόνο της κετο-ομάδας μεταφέρεται στη ένωση που δίνει την αμινική ρίζα.

### Πρωτεϊνοσύνθεση

Βασικός ρόλος των πρωτεϊνογενετικών αμινοξέων είναι η συμμετοχή τους στην πρωτεϊνοσύνθεση. Ο ρυθμός της ημερήσιας πρωτεϊνοσύνθεσης στον υγιή ενήλικα είναι 300-500 gr ημερησίως. Τα αμινοξέα που χρησιμοποιούνται στην πρωτεϊνοσύνθεση προέρχονται από την δεξαμενή αμινοξέων. Λόγω του μεγάλου μεγέθους του μορίου τους, η είσοδος των αμινοξέων της συστηματικής κυκλοφορίας τους στο εσωτερικό των κυττάρων γίνεται μόνο με ενεργητική μεταφορά ή με διευκολυνόμενη διάχυση με την χρησιμοποίηση μηχανισμών φορέων.

Οι συντιθέμενες πρωτεΐνες αποτελούν γραμμικά πολυμερή αμινοξέων, τα οποία ενώνονται μεταξύ τους με πεπτιδικούς δεσμούς (ένωση αμινικής ρίζας του ενός αμινοξέος με την καρβοξυλική ρίζα του άλλου).

Η πρωτεϊνική δομή μπορεί να περιγραφεί σε τέσσερα επίπεδα <sup>(9)</sup> (**Εικόνα 36.8**):

- 1. Πρωτοταγής δομή:** Τα αμινοξέα συνδέονται με πεπτιδικούς δεσμούς για να σχηματίσουν πολυπεπτιδικές αλυσίδες.
- 2. Δευτεροταγής δομή:** Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες μπορούν να αναδιπλώνονται σε κανονικές δομές όπως η α-έλικα, η β-πτυχωτή επιφάνεια, οι στροφές και οι θηλιές.
- 3. Τριτοταγής δομή:** Οι υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες αναδιπλώνονται σε συμπαγείς δομές με μη πολικά κέντρα.
- 4. Τεταρτοταγής δομή:** Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες μπορούν να συγκροτήσουν δομές πολλών υπομονάδων.

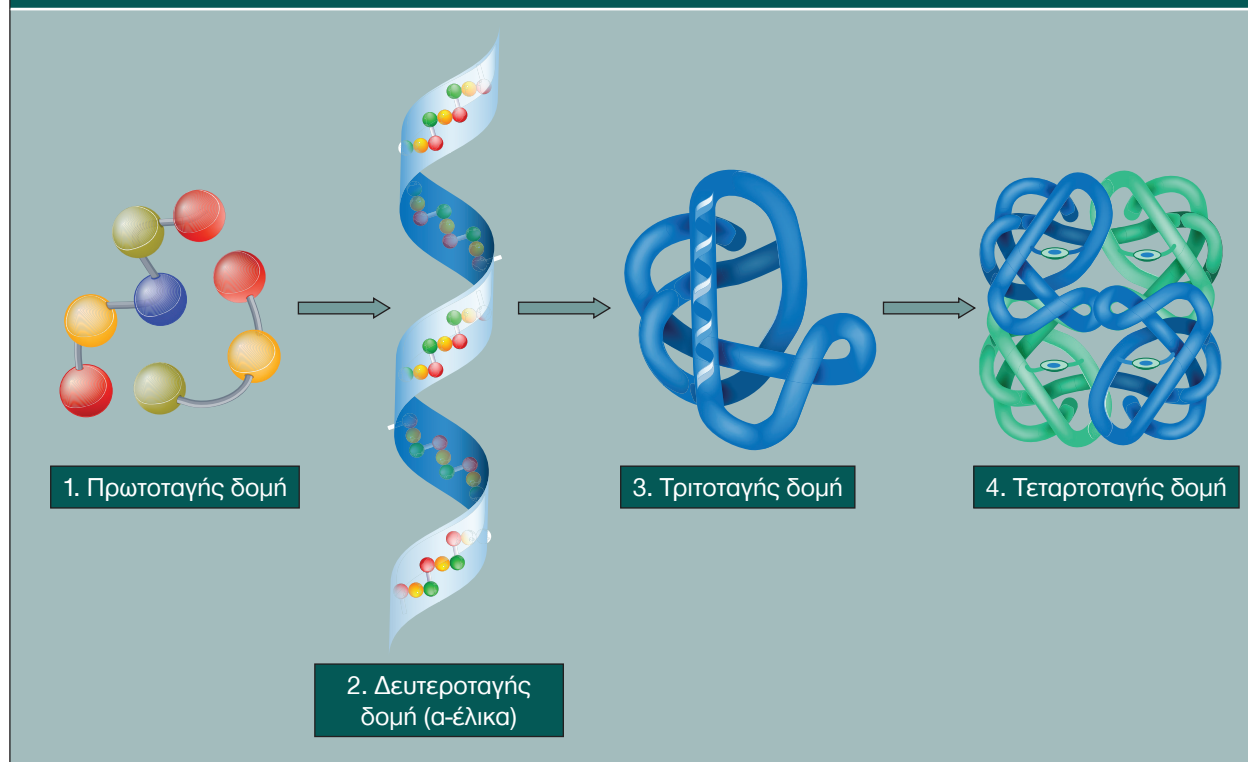
Τα αμινοξέα αποθηκεύονται στα κύτταρα κυρίως με την μορφή των πρωτεϊνών και μόνο σε μικρές ποσότητες ως αμινοξέα.

## Μεταβολική επεξεργασία αμινοξέων στο ήπαρ

Το ήπαρ διαδραματίζει κομβικό ρόλο στον μεταβολισμό των αμινοξέων καθώς μετέχει τόσο σε αναβολικές όσο και σε καταβολικές αντιδράσεις. Τα αμινοξέα που απορροφήθηκαν από τον γαστρεντερικό αυλό, φθάνουν μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας στο ήπαρ, το οποίο και αναλαμβάνει το επόμενο στάδιο μεταβολισμού και διακίνησης τους:

- ένα μέρος αμινοξέων χρησιμοποιείται για την σύνθεση των απαραίτητων ηπατικών πρωτεϊνών,
- ένα μέρος των αμινοξέων χρησιμοποιείται για την σύνθεση των πρωτεϊνών του πλάσματος,
- ένα μέρος περνά στη μεθηπατική κυκλοφορία ως αυτούσια αμινοξέα τα οποία κατευθύνονται στους περιφερικούς ιστούς, όπου και θα χρησιμοποιηθούν μεταβολικά,
- ένα μέρος των αμινοξέων καταβολίζεται (απαμίνωση). Ο ρυθμός της απαμίνωσης εξαρτάται από τη θρεπτική κατάσταση του οργανισμού, από την ποσότητα των προσφερομένων αμινοξέων, και από τις μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού την

### ΤΑ ΤΕΣΣΕΡΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΟΡΓΑΝΩΣΗΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ



Εικόνα 36.8: Τα τέσσερα επίπεδα οργάνωσης των Πρωτεϊνών.

δεδομένη στιγμή. Ο καταβολισμός των αμινοξέων οδηγεί στον σχηματισμό ουρίας και CO<sub>2</sub> (δείτε: Κύκλος της ουρίας) τα οποία αποβάλλονται από τους νεφρούς και τους πνεύμονες αντίστοιχα.

Στο ήπαρ λαμβάνει χώρα και η απαμίνωση των αμινοξέων που συντίθενται ενδογενώς ή που προκύπτουν ως απόρροια περιφερικού πρωτεϊνικού καταβολισμού. Το γεγονός αυτό καθιστά το ήπαρ ως το κύριο καταβολικό όργανο των αμινοξέων.

Αξίζει να επισημανθεί ότι ενώ η συντριπτική πλειοψηφία των αμινοξέων που λαμβάνεται από μια διατροφική πηγή μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ:

- τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου (βαλίνη, λευκίνη και ισολευκίνη) μεταβολίζονται κατά προτεραιότητα στους σκελετικούς μύς,
- τα ακυλο-αμινοξέα (ασπαρτικό οξύ, ασπαράγιν, γλουταμικό οξύ και γλουταμίνη) μεταβολίζονται αρχικά στον εντερικό βλεννογόνο.

## Ρύθμιση της συγκέντρωσης αμινοξέων στο πλάσμα

Η συγκέντρωση των αμινοξέων του πλάσματος παραμένει αξιόλογα σταθερή. Όταν γίνει μικρότερη από τη φυσιολογική, η απαραίτητη ποσότητα αναπληρώνεται με μεταφορά αμινοξέων από τα κύτταρα και συνοδό διάσπαση των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών. Η συγκέντρωση των αμινοξέων του πλάσματος επηρεάζεται από τις ορμόνες, όπως επί παραδείγματι η αυξητική ορμόνη και η ινσουλίνη που αυξάνουν την πρωτεϊνοσύνθεση, μειώνοντας την συγκέντρωση των αμινοξέων του πλάσματος και τα γλυκοκορτικοειδή που αυξάνουν αντιθέτως την συγκέντρωση των αμινοξέων του πλάσματος.

## Ο ρόλος των σκελετικών μυών ως αποθήκες αμινοξέων

Οι σκελετικοί μύες αντιπροσωπεύουν τις μεγαλύτερες αποθήκες πρωτεΐνης του ανθρώπινου σώματος, διαδραματίζοντας κεντρικό ρόλο στον μεταβολισμό των αμινοξέων. Εν αντιθέσει με τη γλυκόζη και τα λιπαρά οξέα, η περίσσεια των αμινοξέων δεν αποθηκεύεται σε ανεξάρτητες αποθήκες εντός των σκελετικών μυών, αλλά ενσωματώνεται στις μυϊκές ίνες και τα κυτταρικά σωματίδια. Ακόμη και μετά από μικρή περίοδο νηστείας, οι πρωτεΐνες των σκελετικών μυών καταβολίζονται προκειμένου να εξισορροπήσουν τα επίπεδα αμινοξέων στο πλάσμα. Ο μηχανισμός αυτός είναι ο σημαντικότερος για την διατήρηση του πρωτεϊνικού ισοζυγίου του οργανισμού και η εξάντληση των πρωτεϊνικών αποθεμάτων των σκελετικών μυών, κάτω από ένα κρίσιμο επίπεδο, φαίνεται να είναι ασύμβατη με τη ζωή <sup>(10)</sup>.

## Ισοζύγιο αζώτου

Ένας βασικός όρος στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών είναι το ισοζύγιο του αζώτου, η ισορροπία δηλαδή μεταξύ του αζώτου που αποβάλλεται από τον οργανισμό (μέσω των κοπράνων, της ουρίας, του ουρικού οξέος των ούρων, του ιδρώτα, της σιέλου, της αποβολής των κυττάρων του δέρματος, της πτώσης των τριχών και της κοπής των ονύχων) και του αζώτου που προσλαμβάνεται (μέσω της τροφής).

Το ισοζύγιο του αζώτου αποτελεί έναν τρόπο εκτίμησης του πρωτεϊνικού μεταβολισμού του οργανισμού και των αναγκών του οργανισμού σε άζωτο. Αυτό συμβαίνει γιατί η πλειοψηφία του αζώτου που προσλαμβάνουμε είναι πρωτεϊνικής προέλευσης και ως εκ τούτου το ισοζύγιο αζώτου δείχνει τη διαφορά ανάμεσα στον ρυθμό της πρωτεϊνοσύνθεσης και της πρωτεϊνόλυσης.

Η φυσιολογική κατάσταση για έναν ενήλικα είναι να βρίσκεται σε ισοζύγιο αζώτου <sup>(9)</sup>. Θετικό ισοζύγιο, (πρόσληψη αζώτου μεγαλύτερη από της αποβολής), εμφανίζεται επί αυξημένων αναγκών ιστικής αναδόμησης, κάτι που απαντάται στα παιδιά, τις εγκύους και σε περιόδους αποκατάστασης μετά από τραυματισμό. Αρνητικό ισοζύγιο εμφανίζεται επί μειωμένης πρωτεϊνικής πρόσληψης, επί αυξημένου πρωτεϊνικού καταβολισμού και επί αυξημένης απώλειας πρωτεΐνης (εγκαύματα).

Μετρώντας το άζωτο ούρων και κοπράνων είναι εύκολος ο υπολογισμός των ημερήσιων αναγκών σε πρωτεΐνη, δεδομένου ότι ένα γραμμάριο μιας μέσης πρωτεΐνης περιέχει σε αναλογία άζωτο 16% και ότι κατά τον μεταβολισμό των πρωτεϊνών, το 90% του αζώτου αποβάλλεται με τα ούρα και το 10% από τα κόπρανα. Η ολική ποσότητα του αζώτου πολλαπλασιάζεται με τον συντελεστή 6,25 και το αποτέλεσμα αποτελεί το σύνολο των πρωτεϊνών που μεταβολίζονται το 24ωρο σε γραμμάρια <sup>(11)</sup>.

$$\text{Απαραίτητες πρωτεΐνες (gr)} = [\text{άζωτο ούρων} + \text{άζωτο κοπράνων (gr)}] \times 6,25$$

## Καταβολισμός αμινοξέων

Τα αμινοξέα που βρίσκονται σε ποσότητες μεγαλύτερες αυτών που απαιτούνται για τη σύνθεση των πρωτεϊνών και άλλων βιομορίων δεν είναι δυνατόν να αποθηκευτούν, σε αντίθεση με τα λιπαρά οξέα και τη γλυκόζη, ούτε είναι δυνατόν να απεκκριθούν αυτούσια από τον οργανισμό και ως εκ τούτου η περίσσεια τους καταβολίζεται <sup>(15,9)</sup>. Τα μεταβολικά παράγωγα του καταβολισμού των αμινοξέων χρησιμοποιούνται σε βιοχημικά μονοπάτια τα οποία διαδραματίζουν πολύ σημαντικό ρόλο για την ομοιοστασία του οργανισμού.

Οι κυριότερες αντιδράσεις που συναντάμε στο μεταβο-

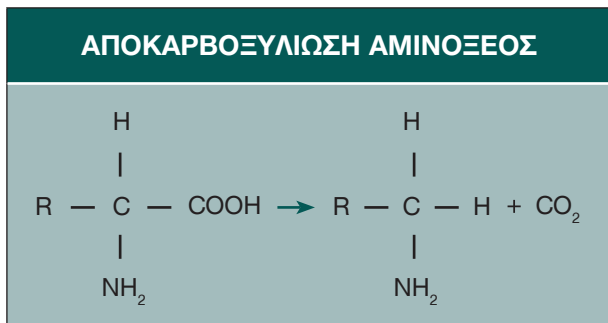


λικό αυτό δρόμο είναι:

- η αποκαρβοξυλίωση
- η τρανσαμίνωση και
- η οξειδωτική απαμίνωση

### Αποκαρβοξυλίωση

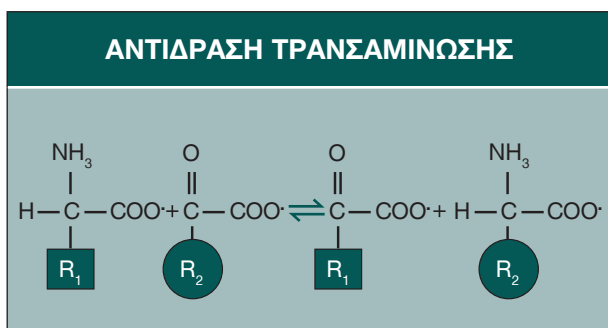
Με την αποκαρβοξυλίωση το αμινοξύ χάνει την καρβοξυλομάδα του και μετατρέπεται σε αμίνη (**Εικόνα 36.9**). Οι ουσίες που προέρχονται από αποκαρβοξυλίωση αμινοξέων ονομάζονται βιοδραστικές αμίνες. Πολλές εξ αυτών έχουν ισχυρή φαρμακολογική δράση, ενώ άλλες παίζουν ρόλο ως πρόδρομα ορμονών και ως δομικοί λίθοι συνενζύμων και άλλων βιολογικά σημαντικών ουσιών. Με αποκαρβοξυλίωση της κυστεΐνης για παράδειγμα, σχηματίζεται η κυστεαμίνη, που αποτελεί δομικό συστατικό του συνενζύμου-Α<sup>(1,5,9)</sup>.



**Εικόνα 36.9:** Αποκαρβοξυλίωση αμινοξέος. Το αμινοξύ χάνει την καρβοξυλομάδα του και μετατρέπεται σε αμίνη, με ταυτόχρονη απελευθέρωση CO<sub>2</sub>.

### Τρανσαμίνωση

Η τρανσαμίνωση αποτελεί μια αντίδραση απαμίνωσης, δηλαδή μια αντίδραση στην οποία το αμινοξύ χάνει την αμινομάδα του, η οποία και μεταφέρεται (τρανσ + αμίνωση) σε μια άλλη ουσία υποδοχής, κυρίως σε κετοξέα<sup>(9)</sup> (**Εικόνα 36.10**). Η τρανσαμίνωση οδηγεί πάντα στον σχηματισμό νέας αμινοένωσης. Τα ένζυμα που ελέγχουν την μεταφορά των αμινοξέων στην τρανσαμίνωση είναι οι αμινοτρανσφεράσες (αμινομεταφοράσες)



**Εικόνα 36.10:** Αντίδραση τρανσαμίνωσης. Το αμινοξύ χάνει την αμινομάδα του, η οποία και μεταφέρεται (τρανσ + αμίνωση) σε μια άλλη ουσία υποδοχής, κυρίως σε κετοξέα.

ή τρανσαμινάσες, με συνένζυμο την φωσφορική πυριδοξάλη (PLP).

Ο πιο κοινός αποδέκτης των αμινομάδων στις αντιδράσεις τρανσαμίνωσης είναι το α-κετογλουταρικό οξύ, το οποίο μετατρέπεται σε γλουταμινικό οξύ (**Εικόνα 36.11**).

Το γλουταμινικό οξύ διαδραματίζει κείμερο ρόλο στον καταβολισμό των αμινοξέων καθώς:

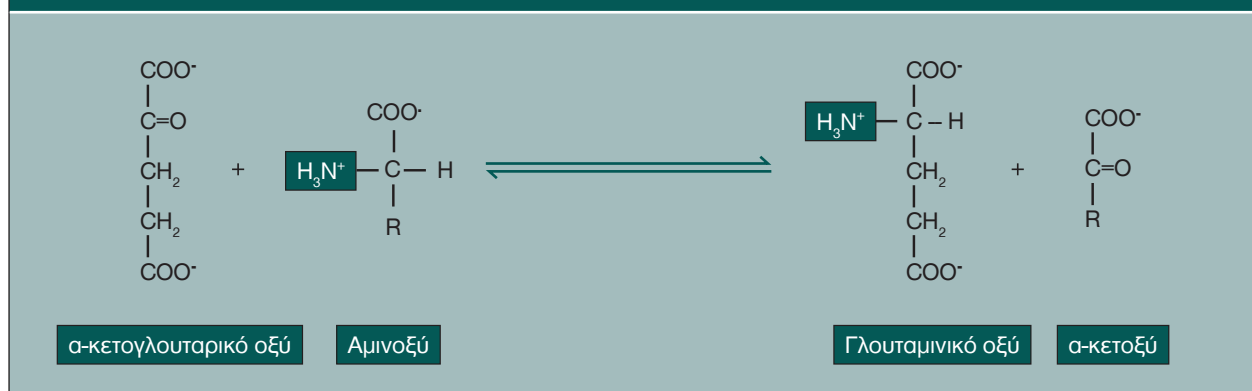
- αποβάλλει άμεσα την αμινομάδα του, (ως αμμωνία) στο κυτταρικό περιβάλλον με την αντίδραση της οξειδωτικής απαμίνωσης (οξειδωτική απαμίνωση του γλουταμινικού) (**Εικόνα 36.12**). Το γλουταμινικό οξύ αποτελεί ένα από τα λίγα αμινοξέα που μπορεί να αποβάλλει απευθείας την αμινομάδα του. Η αντίδραση αυτή καταλύεται από την αφυδρογονάση του γλουταμινικού (GDH). Η αμμωνία από την οξειδωτική απαμίνωση του γλουταμινικού είναι τοξική για το κύτταρο, ακόμα και σε σχετικά μικρές συγκεντρώσεις, και ως εκ τούτου πρέπει να μετατραπεί σε άλλες ενώσεις. Η τελική αποτοξίνωση της αμμωνίας, στον άνθρωπο, γίνεται με το σχηματισμό της ουρίας (δείτε: Κύκλος ουρίας). Κατά την διαδικασία της οξειδωτικής απαμίνωσης το γλουταμινικό τρέπεται εκ νέου σε α-κετογλουταρικό οξύ και έτσι ο κύκλος είναι δυνατό να επαναλαμβάνεται συνεχώς.
- ένα μέρος του δεσμεύει αμμωνία και τρέπεται σε γλουταμίνη με δαπάνη ATP
- ένα μέρος του μεταβιβάζει την αμινομάδα του στο πυροσταφυλικό (τρανσαμίνωση) σχηματίζοντας αλανίνη. Η αντίδραση αυτή καταλύεται από την τρανσαμινάση της αλανίνης (ALT).

Σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των αμινοξέων διαδραματίζει η 5-φωσφορική πυριδοξάλη, η οποία αποτελεί μεταβολίτη της βιταμίνης Β6 (πυριδοξίνης). Πιο συγκεκριμένα τόσο οι αντιδράσεις αποκαρβοξυλίωσης, όσο και οι αντιδράσεις τρανσαμίνωσης απαιτούν την παρουσία 5-φωσφορικής πυριδοξάλης.

Ο ανθρακικός σκελετός του αμινοξέος (ως κετοξύ), που απομένει από την απομάκρυνση της αμινομάδας χρησιμοποιείται (**Εικόνα 36.13**):

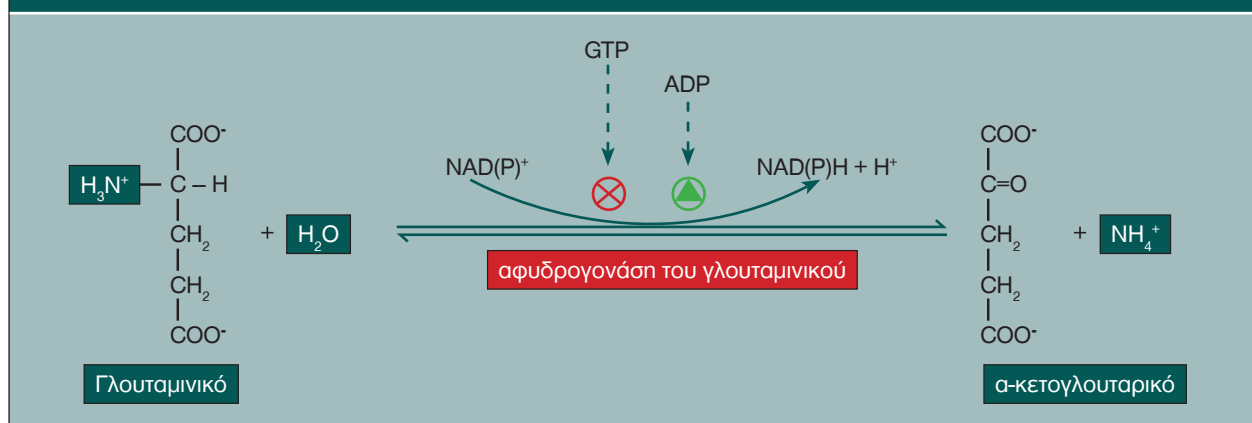
- για τη βιοσύνθεση άλλων αμινοξέων
- για την μετατροπή του σε Ακέτυλο CoA και οξείδωσης του στον κύκλο του κίτρικού οξέος
- για την μετατροπή του σε ενδιάμεσους μεταβολίτες του κύκλου του κίτρικού οξέος, τα οποία είτε οξειδώνονται για την παραγωγή ενέργειας είτε χρησιμοποιούνται για την παραγωγή γλυκόζης (γλυκονεογένεση)

### ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ



Εικόνα 36.11: Τρανσαμίνωση και σχηματισμός γλουταμινικού οξέος.

### ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΑΠΑΜΙΝΩΣΗ ΤΟΥ ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟΥ



Εικόνα 36.12: Οξειδωτική απαμίνωση του γλουταμινικού. Η αφυδρογονάση του γλουταμινικού αφαιρεί την αμινομάδα με ταυτόχρονη οξείδωση του γλουταμινικού προς α-κετογλουταρικό. Η αμμωνία που απελευθερώνεται είτε χρησιμοποιείται ως πηγή αζώτου για άλλες αντιδράσεις, είτε εισέρχεται στον κύκλο της ουρίας. Η αφυδρογονάση του γλουταμινικού είναι πολύ σημαντική στον μεταβολισμό των αμινοξέων καθώς καθορίζει το εάν το άζωτο θα παραμείνει στην δεξαμενή των αμινοξέων ή εάν θα γίνει αμμωνία και θα εισαχθεί σε λοιπούς μεταβολικούς δρόμους.

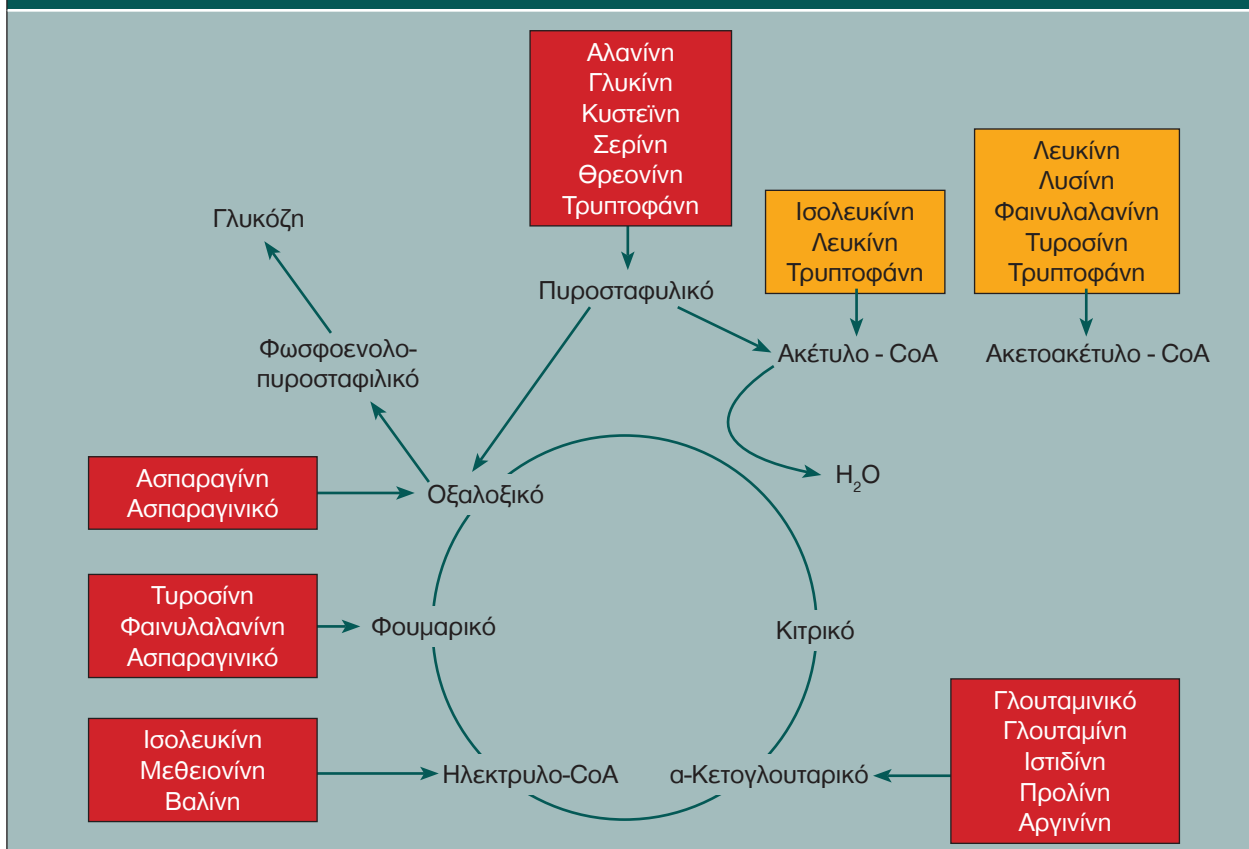
- για την σύνθεση γλυκόζης (γλυκονογένεση). Η γλυκονογένεση από αμινοξέα παίζει μεγάλο ρόλο στον μεταβολισμό κατά τη διατροφή με τροφές πλούσιες σε πρωτεΐνες, καθώς και σε καταστάσεις ασπίας. Βάσει της χημικής τους σύστασης δεκαοκτώ από τα είκοσι πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα (εξαιρούνται η λευκίνη και η λυσίνη που είναι κετογενετικά) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την σύνθεση γλυκόζης και για τον λόγο αυτό ονομάζονται γλυκογενετικά ή γλυκοπλαστικά αμινοξέα. Σχεδόν όλη η ενέργεια από τα αμινοξέα που μεταβολίζονται στο ήπαρ μετατρέπεται σε γλυκόζη (ελάχιστο ATP παράγεται στο ήπαρ), η οποία θα κατευθυνθεί κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα για να το τροφοδοτήσει με ενέργεια.
- όταν οι παραπάνω μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού είναι καλυμμένες, για εναποθήκευση με τη

μορφή λίπους. Δεκαεννέα από τα είκοσι πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την σύνθεση λιπών, 5 εκ των οποίων άμεσα και 14 έμμεσα (αφού πρώτα τραπούν σε υδατάνθρακες).

Στην πραγματικότητα οι ανθρακικοί σκελετοί από τα είκοσι αμινοξέα διοχετεύονται μόνο σε επτά ενδιάμεσα μεταβολικά προϊόντα, τα πέντε από τα οποία αποτελούν ταυτόχρονα και ενδιάμεσους μεταβολίτες του κύκλου του κιτρικού οξέος (**Εικόνα 36.13**).

#### Κύκλος ουρίας

Ο κύκλος της ουρίας αποτελεί ένα μεταβολικό μονοπάτι το οποίο λαμβάνει χώρα στο ήπαρ και στο οποίο η αμμωνία που προκύπτει από την αποδόμηση των αμινοξέων μετατρέπεται σε ουρία. Ο κύκλος ονομάζεται επίσης και κύκλος των Krebs-Henseleit, από τους επι-

**ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΩΝ ΑΝΘΡΑΚΙΚΩΝ ΣΚΕΛΕΤΩΝ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ**


**Εικόνα 36.13:** Σχηματική απεικόνιση της μεταβολικής πορείας των ανθρακικών σκελετών των αμινοξέων. Τα γλυκογενετικά αμινοξέα βρίσκονται σε κόκκινα πλαίσια και τα κετογενετικά σε κίτρινα.

στήμονες που τον ανακάλυψαν το 1932 και αποτελεί την πρώτη κυκλική μεταβολική πορεία που περιγράφηκε <sup>(1,5)</sup>.

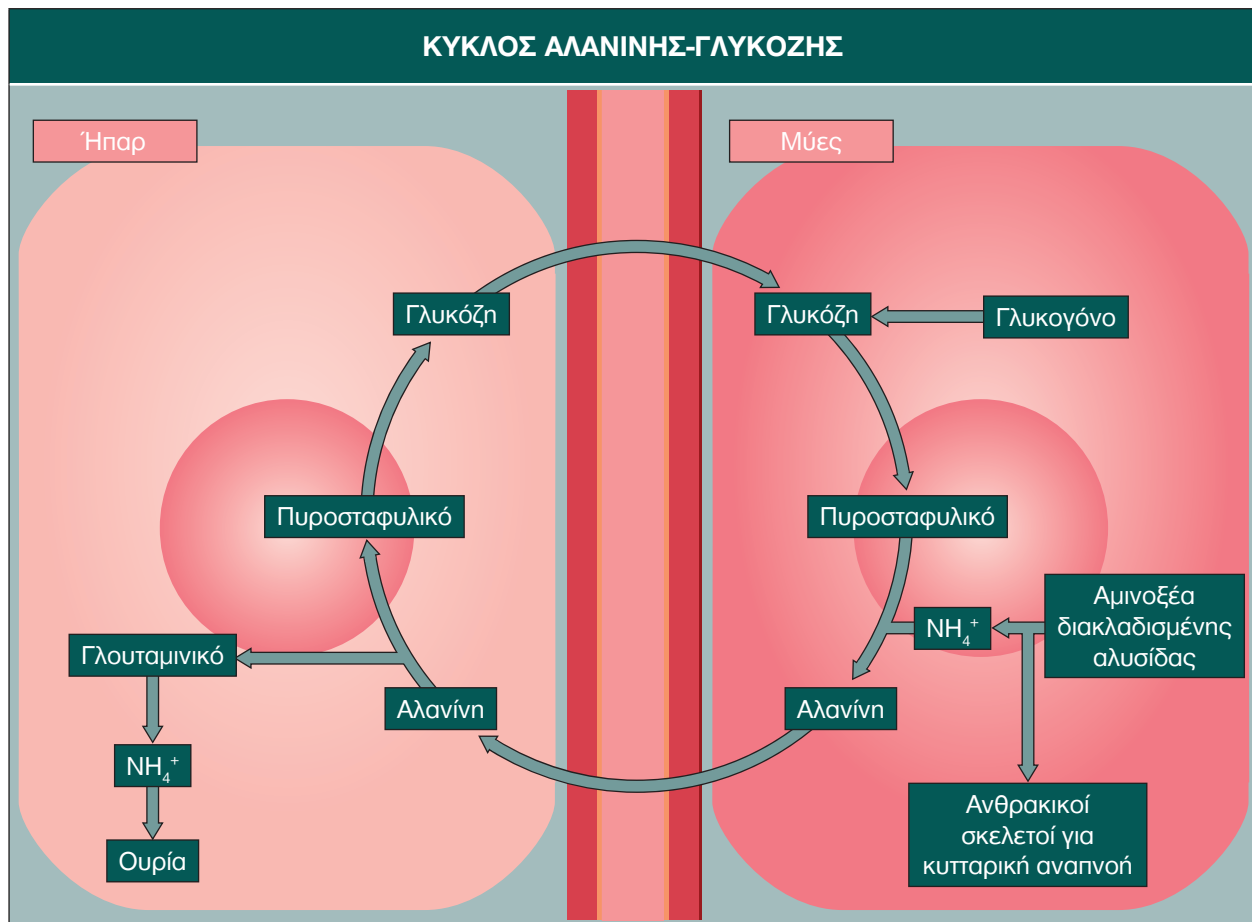
Η αμμωνία που εισέρχεται στον κύκλο της ουρίας αποτελεί το άθροισμα της αμμωνίας που παράγεται στο ήπαρ (απόρροια του ηπατικού καταβολισμού των αμινοξέων) και της αμμωνίας που παράγεται στους περιφερικούς ιστούς (απόρροια του περιφερικού καταβολισμού των αμινοξέων). Μάλιστα το μεγαλύτερο μέρος της αμμωνίας του οργανισμού παράγεται στους περιφερικούς ιστούς (όπως στους μύς), παρά το ότι το ήπαρ καταβόλιζει το μεγαλύτερο αριθμό αμινοξέων. Οι ιστοί αυτοί δεν έχουν τη δυνατότητα να μετατρέψουν την αμμωνία σε ουρία, και ως εκ τούτου πρέπει να μεταφερθεί στο ήπαρ. Η μεταφορά της αμμωνίας από τους μύς λαμβάνει χώρα με δύο «οχήματα μεταφοράς», την αλανίνη και την γλουταμίνη (μη τοξικοί μεταφορείς αμμωνίας). Πιο συγκεκριμένα η παραγόμενη αμμωνία στους περιφερικούς ιστούς είτε μεταφέρεται στο πυροσταφυλικό σχηματίζοντας αλανίνη, είτε στο γλουταμινικό σχηματίζοντας γλουταμίνη. Στο ηπατικό κύτταρο λαμβάνει χώρα η αντίθετη αντίδραση και η αλανίνη (με την δράση της ALT) και η γλουταμίνη (με την δράση της γλουταμινάσης) απελευθερώνουν την αμμωνία, η οποία

εισέρχεται στον κύκλο της ουρίας. Η αλανίνη εκτός από την ασφαλή μεταφορά της αμμωνίας που παράγεται στους μύς, συμβάλλει και για την επανατροφοδότηση των μυών με γλυκόζη (κύκλος αλανίνης – γλυκόζης) **(Εικόνα 36.14)**.

Ο κύκλος της ουρίας εξελίσσεται σε δύο στάδια **(Εικόνα 36.15)**.

1. Αρχικά στην μήτρα των ηπατικών μιτοχονδρίων ένα μόριο αμμωνίας και διοξειδίου του άνθρακα ενώνονται σχηματίζοντας φωσφορικό καρβαμοϋλίο. Το φωσφορικό καρβαμοϋλίο προστίθεται στην ορνιθίνη, σχηματίζοντας κιτρουλίνη.
2. Εν συνεχεία η κιτρουλίνη εξέρχεται του μιτοχονδρίου και ενώνεται με ένα δεύτερο μόριο αμμωνίας για να σχηματιστεί η αργινίνη, η οποία υπό την επίδραση της αργινάσης διασπάται σε ουρία και ορνιθίνη.

Πάνω από το 90% της παραγόμενης ουρίας απεκκρίνεται από τους νεφρούς ενώ το υπόλοιπο ποσοστό απομακρύνεται από το γαστρεντερικό σωλήνα και το δέρμα. Στο φυσιολογικό νεφρό το 40%-80% της ουρίας



**Εικόνα 36.14: Κύκλος αλανίνης-γλυκόζης.** Η αλανίνη συντίθεται στους μύς από το πυροσταφυλικό, που προέρχεται από το μεταβολισμό της γλυκόζης και τον καταβολισμό των αμινοξέων (κυρίως των BCAAs-αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας). Η συντιθέμενη αλανίνη απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος και μεταφέρεται στο ήπαρ όπου εκεί (χάνοντας την αμινοομάδα με τρανσαμίνωση) μετατρέπεται σε γλυκόζη μέσω της διαδικασίας της νεογλυκογένεσης. Στη συνέχεια η γλυκόζη απελευθερώνεται στο αίμα και μεταφέρεται στους λειτουργούντες μύς για την παραγωγή ενέργειας. Τα τμήματα του ανθρακικού σκελετού που προέρχονται από τον καταβολισμό των αμινοξέων στους μύς από τα οποία παράγεται η αλανίνη, μπορούν στη συνέχεια να οξειδωθούν. Η ενέργεια που παράγεται από τον κύκλο γλυκόζης – αλανίνης καλύπτει περίπου έως 15% των συνολικών ενεργειακών αναγκών.

επαναρροφάται με παθητική διάχυση από τα νεφρικά σωληνάρια και επανέρχεται στο πλάσμα. Η επαναρρόφηση της ουρίας εξαρτάται κυρίως από την ενυδάτωση και συνεπώς από το ρυθμό της ροής ούρων. Η παραγόμενη ορνιθίνη επαναχρησιμοποιείται στον κύκλο.

Τα επίπεδα της ουρίας στον ορό εξαρτώνται από:

1. Τον ρυθμό σύνθεσής της (ποσότητα πρωτεϊνικής πρόσληψης, πέψη και καταβολισμός πρωτεϊνών της τροφής, καταβολισμός των πρωτεϊνών των ιστών).
2. Τον ρυθμό απέκκρισής της από τον οργανισμό.

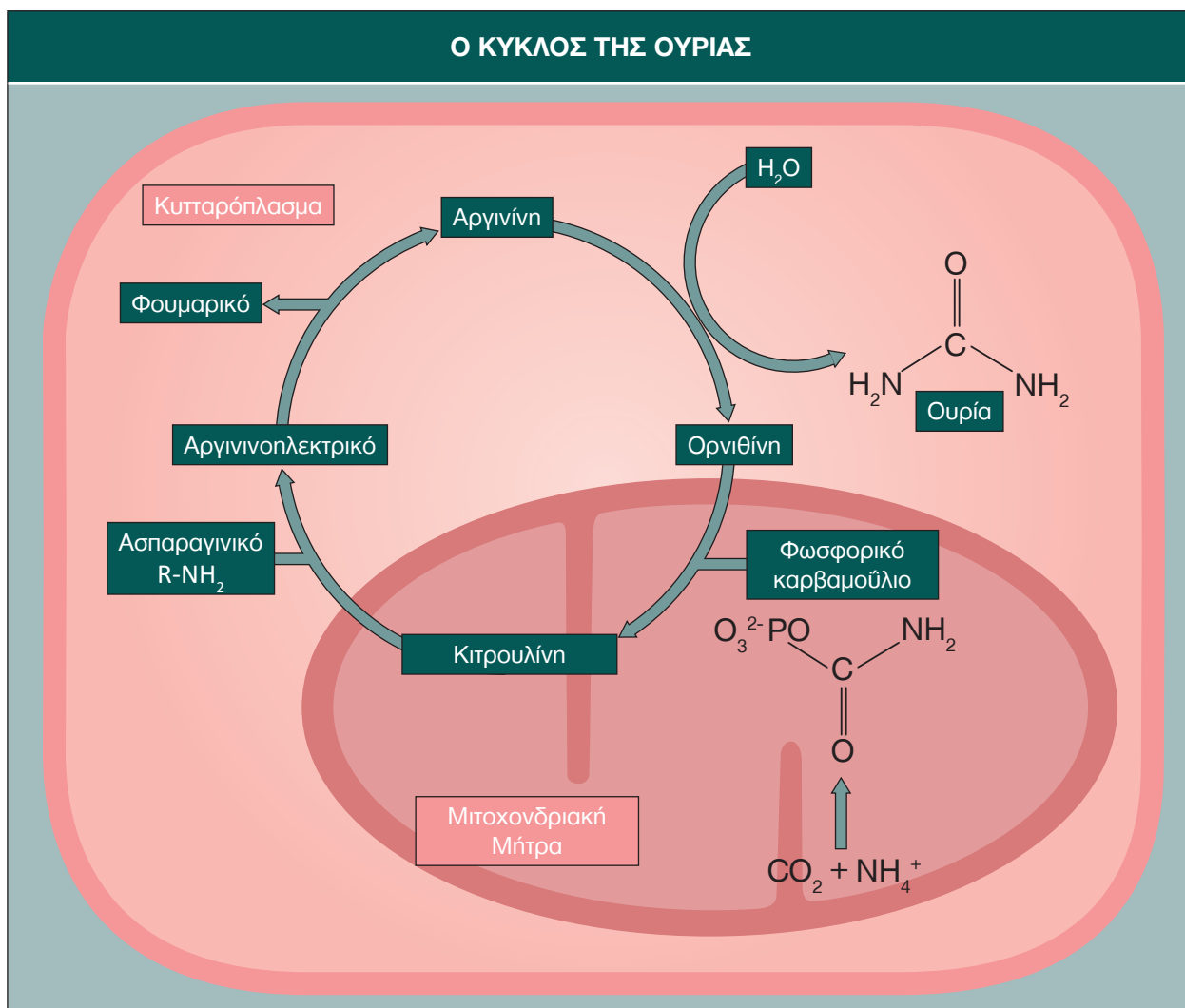
Παρά το γεγονός ότι η κύρια οδός απέκκρισης της ουρίας από τον οργανισμό είναι η νεφρική, η χρησιμότητα της ουρίας ως δείκτης πρώιμης διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας είναι αρκετά περιορισμένη, καθώς αυξάνεται όταν επέλθει καταστροφή του 70%-80% των νεφρικών σπειραμάτων. Επιπροσθέτως, η

ουρία μπορεί να αυξηθεί και από μη νεφρικά αίτια (**Πίνακας 36.2**). Ως εκ τούτου η μέτρηση της ουρίας του αίματος (πλάσματος ή ορού) θα πρέπει να συνδυάζεται με μέτρηση της κρεατινίνης, για την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας.

Ο σχηματισμός της ουρίας σαν μορφή απέκκρισης της αμμωνίας, έχει πολλά πλεονεκτήματα καθώς:

1. δεν είναι τοξική
2. είναι υδατοδιαλυτή
3. διαχέεται μέσω των βιολογικών μεμβρανών και αποβάλλεται από τους νεφρούς
4. έχει μεγάλη περιεκτικότητα σε άζωτο
5. δεν είναι ούτε όξινη ούτε βασική

Οποιαδήποτε συγγενής ή επίκτητη διαταραχή στον κύκλο της ουρίας προκαλεί συσσώρευση της αμμωνίας στο αίμα και πρόκληση μη αναστρέψιμης εγκεφαλικής βλάβης.



Εικόνα 36.15: Ο κύκλος της ουρίας.

**ΑΙΤΙΑ ΑΥΞΗΣΗΣ ΟΥΡΙΑΣ ΟΡΟΥ**

<b>Προνεφρικά αίτια</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ελάτπωση του όγκου του αίματος (αφυδάτωση, σοκ, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια)</li> <li>2. Αύξηση καταβολισμού των πρωτεϊνών</li> </ol>
<b>Νεφρικά αίτια</b>	Το σύνολο των παθήσεων του νεφρικού παρεγχύματος
<b>Μετανεφρικά αίτια</b>	Το σύνολο των καταστάσεων που προκαλούν απόφραξη ουροφόρων οδών
<b>Λοιπά αίτια</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Μεγάλη κατανάλωση πρωτεϊνικών τροφών</li> <li>2. Αύξηση της ηλικίας</li> <li>3. Λήψη φαρμάκων (κορτικοστεροειδή, τετρακυκλίνη)</li> </ol>

Πίνακας 36.2: Αίτια αύξησης ουρίας ορού.

**Βιβλιογραφία**

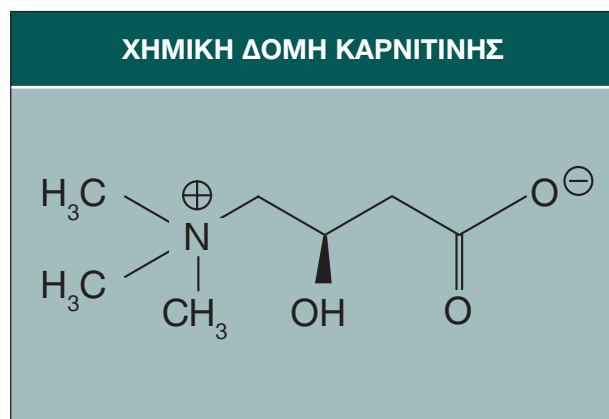
1. Nelson DL, Cox MM (2005). Principles of Biochemistry (4th ed.). New York: W. H. Freeman.
2. Petroff OA (December 2002). "GABA and glutamate in the human brain". *The Neuroscientist*. 8 (6): 562–573
3. Jakubke H, Sewald N (2008). "Amino acids". *Peptides from A to Z: A Concise Encyclopedia*. Germany: Wiley-VCH. p. 20
4. Pollegioni L, Servi S, eds. (2012). *Unnatural Amino Acids: Methods and Protocols*. Methods in Molecular Biology. 794. Humana Press. p. v.
5. J.H. Ottaway, D.K. Apps: *Biochemistry*. "Amino-acid metabolism" 122-151/1984.
6. J.H. Ottaway, D.K. Apps: *Biochemistry*. "Protein synthesis" 207-223/1984.
7. Garrow JS, James WPT, Ralph A. *Human Nutrition and Dietetics*. 10th ed. Churchill Livingstone, UK, 2000
8. J.F. Burke M.D.: *Surgical physiology: Some general considerations of amino-acid and protein metabolism and nutrition*. 51-74/1983.
9. Jeremy M Berg, John L Tymoczko, and Lubert Stryer. *Biochemistry* 5 th ed. New York: W H Freeman; 2002.
10. Cahill GJ. Starvation in man. *N Engl J Med* 1970; 282: 668-75.
11. Kathleen Mahan L and Escott-Stump S. *Krauses Food, nutrition and diet therapy*. 10th ed. Saunders, Philadelphia, USA, 2000.



## 37. Καρνιτίνη

### Εισαγωγή

Η καρνιτίνη (β-υδροξυ-γ-N-τριμεθυλάμινοβουτυρικό οξύ) αποτελεί τριμεθυλωμένο μεταβολίτη του αμινοξέος λυσίνη. Είναι μια τεταρτοταγή αμίνη (**Εικόνα 37.1**) η οποία διαδραματίζει κομβικό ρόλο στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, καθώς αποτελεί τον φορέα μεταφοράς του άκυλο-CoA διαμέσου της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης. Επιπροσθέτως ασκεί ρυθμιστική επίδραση επί της συγκέντρωσης των ακετυλομάδων, καθώς, απομακρύνοντας τις ενδιάμεσες ακυλομάδες που προκύπτουν από το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, αποτρέπει την άθροισή τους στο μιτοχόνδριο, όπου ασκούν τοξικές επιδράσεις. Αν και τα δύο οπτικά ισομερή (L και D) είναι βιολογικά ενεργά, μόνο το L-ισομερές απαντάται σε φυτικούς και ζωικούς ιστούς, αποτελώντας ουσιαστικά το ισομερές εκείνο που διαδραματίζει ρόλο στην φυσιολογία των έμβιων όντων<sup>(1)</sup>. Ως εκ τούτου οι όροι καρνιτίνη και L-καρνιτίνη θεωρούνται βιβλιογραφικά ως ταυτόσημοι.



**Εικόνα 37.1: Χημική δομή Καρνιτίνης.** Η καρνιτίνη αποτελεί τριμεθυλωμένο αμινοξύ (τεταρτογενής αμίνη) και διαθέτει ένα ασύμμετρο άτομο άνθρακα. Η χημική δομή της καρνιτίνης προσομοιάζει με την χημική δομή της χολίνης. Παρά την χημική ομοιότητα της καρνιτίνης με την χολίνη δεν έχει περιγραφεί έως σήμερα συμμετοχή της καρνιτίνης στην νευροδιαβίβαση.

Απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1905 σε εκχυλίσματα μυών διαφόρων ζώων από τους Gulewitsch και Krimberg. Η πηγή εντόπισής της συνέβαλε στην ονοματοδοσία της (carnus = κρέας στα Λατινικά) και οδήγησε τους Gulewitsch και Krimberg στο συμπέρασμα ότι η καρνιτίνη διαδραματίζει κάποιον άγνωστο, αλλά σημαντικό ρόλο στην μυϊκή λειτουργία .

Αρχικά κατατάχθηκε στις βιταμίνες και ονομάστηκε ως B<sub>7</sub>, λόγω του ότι συμμετείχε στον μεταβολισμό του σκώληκα του αλεύρου (Mealworm, *Tenebrio molitor*)<sup>(2)</sup>. Η κατάσταση αυτή, ωστόσο, αναθεωρήθηκε ως ανακριβής, καθώς ο άνθρωπος και άλλοι ανώτεροι οργανισμοί μπορούν να συνθέσουν καρνιτίνη.

Το 1959, οι Fritz και συν., στο Πανεπιστήμιο του Michigan, περιέγραψαν τον ρυθμιστικό ρόλο της καρνιτίνης στον ενδοκυττάριο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων και των παραγώγων τους. Την επόμενη τριακονταετία έγιναν ερευνητικά άλματα, τα οποία καθόρισαν εν πολλοίς το σύνολο των γνώσεων που έχουμε γύρω από τον ρόλο της καρνιτίνης στην ανθρώπινη φυσιολογία, καθώς περιγράφηκε η συμμετοχή της λυσίνης ως πρόδρομης ουσίας στην σύνθεση της καρνιτίνης, απομονώθηκαν τα ένζυμα και οι μεταφορείς της καρνιτίνης στην μιτοχονδριακή μεμβράνη (CAT: Carnitine Acetyltransferase / Ακετυλοτρανσφεράση της καρνιτίνης, CACT: Carnitine-Acylcarnitine Translocase / Καρνιτινοακυλοκαρνιτινο-τρανσλοκάση, CPT I: Carnitine Palmitoyltransferase I / Παλμιτυλοτρανσφεράση I της καρνιτίνης και CPT II: Carnitine Palmitoyltransferase II / Παλμιτυλοτρανσφεράση II της καρνιτίνης) και περιγράφηκαν οι γονιδιακές διαταραχές που εμπλέκονται στα μεταβολικά νοσήματα της καρνιτίνης .

Ο σημαντικός ρόλος της καρνιτίνης στο μεταβολισμό των λιπιδίων οδήγησε στον σχεδιασμό πολυάριθμων ερευνών για την αξιολόγηση του πιθανού οφέλους της εξωγενούς χορήγησής της σε παθήσεις, στις οποίες εμπλέκεται η διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων και της παραγωγής κυτταρικής ενέργειας. Καθοριστικό ρόλο στον σχεδιασμό των μελετών αυτών διαδραμάτισε το 1972 η ανακάλυψη και εφαρμογή της ραδιοενζυμικής μεθόδου προσδιορισμού της καρνιτίνης (Cederblad και συν.).

Παρά το ότι η καρνιτίνη συντίθεται ενδογενώς στον ανθρώπινο οργανισμό, κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις (όπως στην κύηση), οι ανάγκες του οργανισμού μπορεί να υπερβαίνουν την ικανότητα ενδογενούς σύνθεσης, καθιστώντας την καρνιτίνη ως θρεπτικό συστατικό υπό όρους απαραίτητο<sup>(3,4)</sup>.

### Μεταβολισμός Καρνιτίνης

Η ομοιοστασία της καρνιτίνης του ανθρώπινου οργανισμού διατηρείται μέσω της ενδογενούς βιοσύνθεσης της καρνιτίνης, της καρνιτίνης που απορροφάται από τις διατροφικές πηγές και της καρνιτίνης που επαναρροφάται από το νεφρικό σωληνάριο, κατόπιν της σπειραματικής της διήθησης<sup>(5)</sup>.

### Ενδογενής βιοσύνθεση Καρνιτίνης

Στον άνθρωπο η καρνιτίνη συντίθεται ενδογενώς από το αμινοξύ λυσίνη σε μια βιοχημική διαδικασία πολλών σταδίων, η οποία λαμβάνει χώρα σε πολλά κυτταρικά διαμερίσματα (κυτοσόλη, λυσοσωμάτια και μιτοχόνδρια) (**Εικόνα 37.2**).

Στην βιοσύνθεση της καρνιτίνης απαντάται ένα ιδιαί-

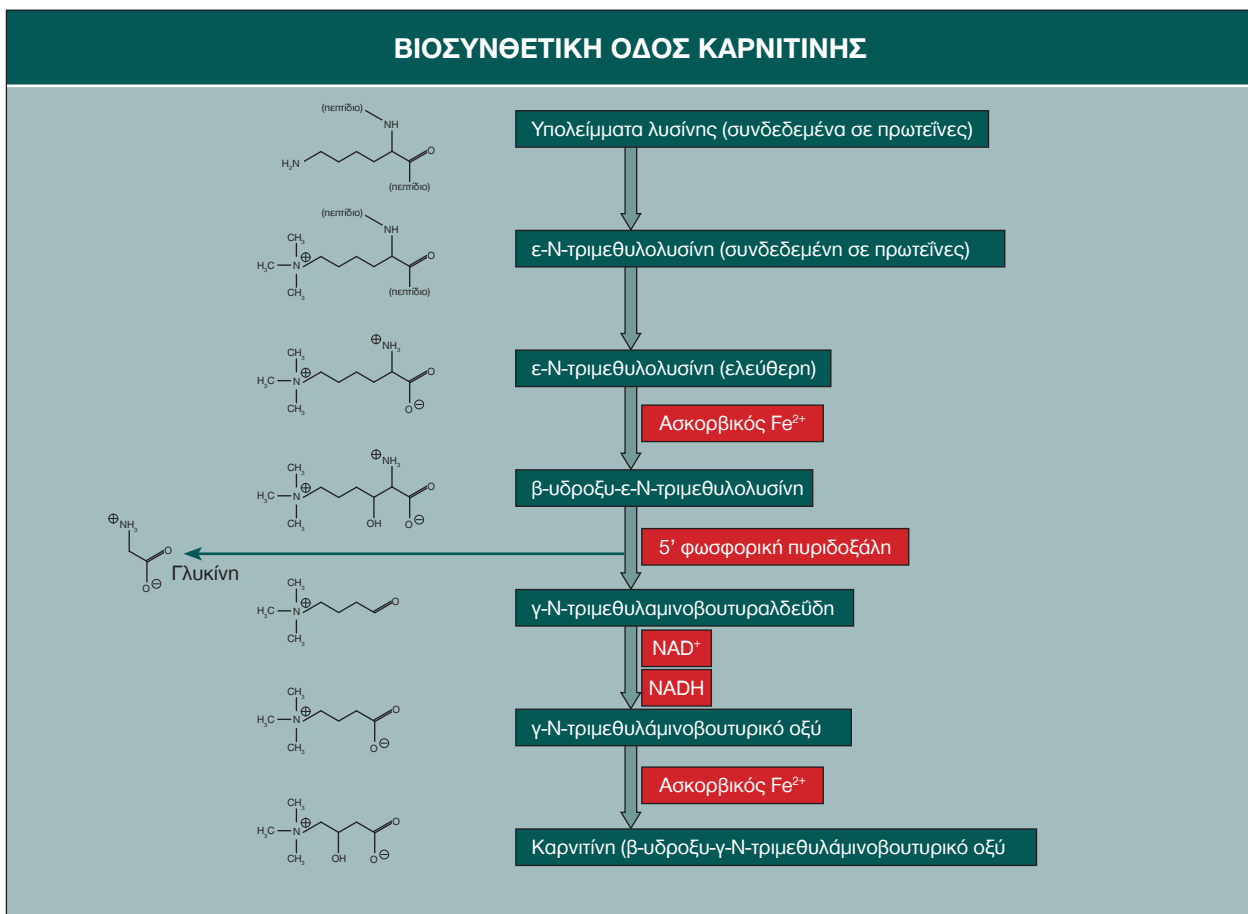


τερο βιοχημικό χαρακτηριστικό, καθώς χρησιμοποιούνται μόνο τα υπολείμματα λυσίνης που βρίσκονται συνδεδεμένα σε πρωτεΐνες. Τα υπολείμματα λυσίνης που βρίσκονται συνδεδεμένα σε πρωτεΐνες μεθυλιώνονται, για να σχηματίσουν ε-N-τριμεθυλο-λυσίνη μέσω μιας αντίδρασης, η οποία καταλύεται από συγκεκριμένες μεθυλοτρανσφεράσες λυσίνης. Τα ένζυμα αυτά που χρησιμοποιούν S-αδενοσυλ-L-Μεθειονίνη (προερχόμενη από μεθειονίνη) ως δότη μεθυλίου. Ως εκ τούτου, για την επαρκή ενδογενή σύνθεση καρνιτίνης είναι απαραίτητη η ύπαρξη σε επαρκείς ποσότητες της μεθειονίνης. Εν συνεχεία, η ε-N-τριμεθυλο-λυσίνη απελευθερώνεται από τον πεπτιδικό σκελετό με υδρόλυση. Τα ένζυμα που εμπλέκονται στην ενδογενή βιοσύνθεση της καρνιτίνης ανευρίσκονται σε όλους τους ιστούς πλην της υδροξυλάσης της γ-βουτυροβεταΐνης. Αυτό το ένζυμο, ωστόσο, εκφράζεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο ήπαρ, στους όρχεις και στους νεφρούς<sup>(7)</sup>. Πλην της μεθειονίνης, απαραίτητα μικροθρεπτικά συστατικά τα οποία συμμετέχουν ως συμπαραγόντες στην βιοσύνθεση της καρνιτίνης, είναι ο σίδηρος ( $\text{Fe}^{2+}$ ), η βιταμίνη C, η βιταμίνη B6 (5' Φωσφορική πυριδοξάλη) και η νιασίνη ( $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ ) (Εικόνα 37.2).

Η καρνιτίνη συντίθεται πρωτίστως στο ήπαρ και δευτερευόντως στους νεφρούς και εν συνεχεία μεταφέρεται μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας στους άλλους ιστούς, κυρίως με την μορφή ακετυλοκαρνιτίνης. Μια μικρή ποσότητα καρνιτίνης συντίθεται και στους όρχεις, την επιδιδυμίδα και τον εγκέφαλο.

Η πλειονότητα της καρνιτίνης συγκεντρώνεται σε ιστούς, οι οποίοι χρησιμοποιούν ως κύρια πηγή ενέργειας την οξειδωση των λιπαρών οξέων, όπως είναι ο καρδιακός μυς και οι σκελετικοί μύες<sup>(6,8)</sup>. Ο καρδιακός μυς και οι σκελετικοί μύες αδυνατούν να συνθέσουν καρνιτίνη λόγω έλλειψης της υδροξυλάσης της γ-βουτυροβεταΐνης, γεγονός που καθιστά την ενδογενή βιοσύνθεσή της εξαιρετικά σημαντική για την φυσιολογική λειτουργία τους.

Ο ρυθμός βιοσύνθεσης της καρνιτίνης στον άνθρωπο εκτιμάται ότι είναι 1,2  $\mu\text{mol} / \text{kg}$  σωματικού βάρους / ημέρα και προέκυψε από μελέτες που αφορούσαν σε αυστηρούς χορτοφάγους, όπου η διατροφική πρόσληψη καρνιτίνης είναι εξαιρετικά περιορισμένη<sup>(9)</sup>. Ο ρυθμός της ενδογενούς βιοσύνθεσης της καρνιτίνης



**Εικόνα 37.2: Βιοσυνθετική οδός Καρνιτίνης.** Με κόκκινο χρώμα αναφέρονται τα μεταλλικά στοιχεία και οι βιταμίνες που συμμετέχουν ως συμπαραγόντες στην ενδογενή βιοσυνθετική οδό της Καρνιτίνης: σίδηρος ( $\text{Fe}^{2+}$ ), βιταμίνη C, βιταμίνη B6 (5' φωσφορική πυριδοξάλη) και νιασίνη ( $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ ).

εξαρτάται από τον βαθμό μεθυλίωσής της, συνδεδεμένης με πρωτεΐνες λυσίνης και τον βαθμό του πρωτεϊνικού turnover. Υπάρχουν επίσης ορισμένες έμμεσες ενδείξεις, που υποδηλώνουν ότι η αύξηση της διατροφικής πρόσληψης λυσίνης μπορεί να αυξήσει την ενδογενή βιοσύνθεση καρνιτίνης. Τουναντίον, οι αλλαγές στο επίπεδο της διατροφικής πρόσληψης ή της νεφρικής επαναπορρόφησης καρνιτίνης δεν φαίνεται ότι επηρεάζουν σημαντικά τον ρυθμό της ενδογενούς βιοσύνθεσης<sup>(6)</sup>

## Εξωγενώς προσλαμβανόμενη Καρνιτίνη

### Διατροφικές πηγές Καρνιτίνης

Το κρέας, τα πουλερικά, τα ψάρια και τα γαλακτοκομικά προϊόντα αποτελούν τις πλουσιότερες πηγές καρνιτίνης. Αντιθέτως, τα φρούτα, τα λαχανικά και τα δημητριακά περιέχουν σχετικά μικρές ποσότητες. Ως εκ τούτου, δίαιτες χωρίς συγκεκριμένους διατροφικούς περιορισμούς παρέχουν 23 έως 135 mg καρνιτίνης ημερησίως, ενώ οι αυστηρές χορτοφαγικές δίαιτες παρέχουν μόλις 1 mg καρνιτίνης ημερησίως (οι υπολογισμοί αφορούν σε ενήλικες μέσου σωματικού βάρους 70 kg). Η βιοδιαθεσιμότητα της καρνιτίνης των τροφίμων ποικίλει αναλόγως της σύστασης της διαίτας. Επί παραδείγματι, η βιοδιαθεσιμότητα της καρνιτίνης σε άτομα που ακολουθούν δίαιτες χαμηλής καρνιτίνης, όπως είναι οι χορτοφάγοι και οι αυστηρώς χορτοφάγοι, είναι υψηλότερη (66%-86%) σε σύγκριση με άτομα που ακολουθούν δίαιτες υψηλής καρνιτίνης (54%-72%)<sup>(10)</sup>

### Συμπληρώματα διατροφής Καρνιτίνης

Στα συμπληρώματα διατροφής χρησιμοποιείται μόνο το L-ισομερές της καρνιτίνης, καθώς αυτό το ισομερές είναι βιολογικά ενεργό. Το D-ισομερές μπορεί να ανταγωνιστεί την L-καρνιτίνη για απορρόφηση και μεταφορά από τα εντεροκύτταρα, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας L-καρνιτίνης.

**L-Τρυγική L-Καρνιτίνη (LCLT):** Αποτελεί την συνηθέστερη μορφή L-καρνιτίνης που χρησιμοποιείται στα συμπληρώματα. Ουσιαστικά αποτελεί συνώνυμο της L-καρνιτίνης. Οι συνήθεις δόσεις κυμαίνονται από 0,5 έως 2 gr ημερησίως, ενώ διατίθεται σε πληθώρα φαρμακοτεχνικών μορφών. Η ενδοφλέβια L-καρνιτίνη αποτελεί φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα με ένδειξη χορήγησης τη θεραπεία της πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς ανεπάρκειας L-καρνιτίνης.

**Ακέτυλο-L-καρνιτίνη (ALCAR):** Η ALCAR απορροφάται καλύτερα σε σύγκριση με την L-καρνιτίνη και διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Εκτός από L-καρνιτίνη, παρέχει ακετυλομάδες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στον σχηματισμό του νευροδιαβιβαστή, ακετυλοχολίνη (**Εικόνα 37.3**). Οι βιβλιογραφικές

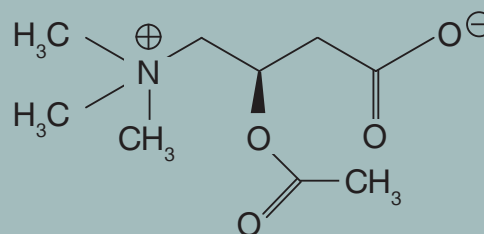
αναφορές που τη συνοδεύουν αφορούν κυρίως στην επίδρασή της σε νοσήματα που αφορούν στο ΚΝΣ (π.χ. νόσος Alzheimer, απώλεια ακοής που σχετίζεται με την ηλικία, σύνδρομο χρόνιας κόπωσης). Οι συνήθεις δόσεις κυμαίνονται από 0,5 έως 2 gr ημερησίως, ενώ διατίθεται σε πληθώρα φαρμακοτεχνικών μορφών.

**Προπιονύλο-L-καρνιτίνη (GPLC):** Η προπιονύλο-L-καρνιτίνη αποτελεί την λιγότερο συχνή χρησιμοποιούμενη μορφή L-καρνιτίνης στα συμπληρώματα διατροφής (**Εικόνα 37.3**). Οι βιβλιογραφικές αναφορές που τη συνοδεύουν αφορούν κυρίως στην επίδρασή της σε διαταραχές της φυσιολογικής κυκλοφορίας (όπως π.χ. σε διαλείπουσα χωλότητα).

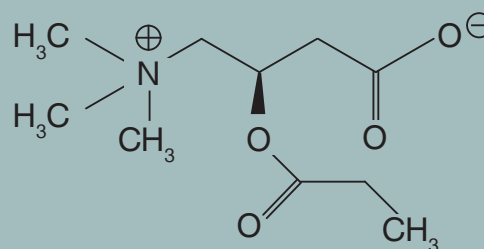
Η βιοισοδυναμία των παραπάνω μορφών είναι η ακόλουθη: 630 - 2.520 mg ALCAR = 1.000 - 4.000 mg LCLT = 1.000 - 4.000 mg GPLC.

Σε σύγκριση με την βιοδιαθεσιμότητα της L-καρνιτίνης των τροφίμων, η βιοδιαθεσιμότητα της L-καρνιτίνης των συμπληρωμάτων είναι σημαντικά χαμηλότερη. Πιο συγκεκριμένα, η βιοδιαθεσιμότητα της L-καρνιτίνης των συμπληρωμάτων κυμαίνεται μεταξύ 5% και 25% της συνολικής δόσης<sup>(6)</sup>. Λιγότερα δεδομένα είναι γνωστά σχετικά με τον μεταβολισμό της ακετυλιωμένης μορφής της L-καρνιτίνης, της ακέτυλο-L-καρνιτίνης (ALCAR). Ωστόσο πιστεύεται ότι, η βιοδιαθεσιμότητα της ALCAR

### ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΑΚΕΤΥΛΟ-L-ΚΑΡΝΙΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΠΙΟΝΥΛΟ-L-ΚΑΡΝΙΤΙΝΗΣ



Ακέτυλο-L-καρνιτίνη (ALCAR)



Προπιονύλο-L-καρνιτίνη (GPLC)

Εικόνα 37.3: Χημική δομή Ακέτυλο-L-καρνιτίνης (ALCAR) και Προπιονύλο-L-καρνιτίνης (GPLC).

είναι υψηλότερη από εκείνη της L-καρνιτίνης (περίπου 43%)<sup>(5)</sup>. Ένα μέρος της ALCAR υδρολύεται προς L-καρνιτίνη στην επιφάνεια του εντερικού βλεννογόνου και εν συνεχεία απορροφάται ως L-καρνιτίνη είτε επανακετυλιώνεται σε ALCAR στο εσωτερικό των εντεροκυττάρων<sup>(11)</sup>.

### Ιστική κατανομή Καρνιτίνης

Το σύνολο της καρνιτίνης στον άνθρωπο είναι περίπου 21 γραμμάρια. Η κατανομή της καρνιτίνης στους ιστούς ποικίλει σημαντικά. Μεγαλύτερες συγκεντρώσεις παρατηρούνται στους ιστούς που καταναλώνουν μεγάλα ποσά ενέργειας, όπως είναι οι γραμμωτοί μύες και το μυοκάρδιο (1,57 - 3,01 μmol / gr ιστού και 0,42 - 0,84 μmol / gr ιστού αντίστοιχα). Στο ήπαρ η συγκέντρωση της καρνιτίνης είναι 0,57 - 1,09 μmol / gr ιστού. Η συγκέντρωση καρνιτίνης στο πλάσμα είναι 36 - 56 μmol / L, αποτελώντας μόλις το 0,6% της συνολικής ποσότητας στον οργανισμό.

Στο πλάσμα η καρνιτίνη συναντάται τόσο ως ελεύθερη μορφή όσο και ως ακυλοκαρνιτίνη, συνδεδεμένη με ακυλομάδες μικρού, μέσου και μεγάλου μήκους. Το μεγαλύτερο ποσοστό της ολικής καρνιτίνης του πλάσματος είναι η ελεύθερη καρνιτίνη, με συγκέντρωση 29 - 50 μmol / L και το υπόλοιπο αφορά τις ακυλοκαρνιτίνες (προπιονυλκαρνιτίνη, ισοβαλερυλκαρνιτίνη, εξανοϋλκαρνιτίνη, οκτανουϋλκαρνιτίνη και μακράς αλύσου ακυλοκαρνιτίνη).

Η τιμή της καρνιτίνης του πλάσματος εξαρτάται από την ηλικία και το φύλο. Πιο συγκεκριμένα αυξάνεται σταδιακά στο πρώτο έτος της ζωής από στα 40 μM και διατηρείται σε αυτά τα επίπεδα έως την εφηβεία. Εν συνεχεία, μέχρι την ενηλικίωση, αυξάνεται σημαντικά στο άρρεν φύλο φτάνοντας τα 50 μM ενώ στις γυναίκες παραμένει στο 40 μM. Μετά την εμμηνόπαυση, η διαφορά συγκέντρωσης της καρνιτίνης στο πλάσμα μεταξύ των δύο φύλων γίνεται ελάχιστη.

Η συνολική καρνιτίνη του οργανισμού μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας, με τον ρυθμό μείωσης να σχετίζεται με την ταχύτητα γήρανσής του<sup>(98)</sup>.

### Απέκκριση Καρνιτίνης

Η καρνιτίνη και τα βραχείας αλύσου παράγωγα της ακυλοκαρνιτίνης απεκκρίνονται από τον οργανισμό μέσω των νεφρών. Από την ποσότητα της σπειραματικής διηθηόμενης καρνιτίνης και των παραγώγων αυτής επαναρροφάται περίπου το 95%<sup>(1)</sup>. Ωστόσο, αρκετές καταστάσεις μπορούν να μειώσουν την επαναπορρόφηση της καρνιτίνης, αυξάνοντας αντίστοιχα την νεφρική της απέκκριση. Τέτοιες καταστάσεις περιλαμβάνουν:

1. δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες

2. δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες
3. κύηση
4. ορισμένα νοσήματα (όπως η πρωτοπαθής ανεπάρκεια καρνιτίνης)<sup>(12)</sup>.

Επιπλέον, όταν αυξάνεται η συγκέντρωση της κυκλοφορίας καρνιτίνης, όπως στην περίπτωση της λήψης συμπληρωμάτων, η νεφρική απορρόφηση της καρνιτίνης μπορεί να κορεστεί, με αποτέλεσμα την αυξημένη απέκκριση της καρνιτίνης στα ούρα<sup>(5)</sup>.

Η καρνιτίνη που δεν απορροφάται από τα εντεροκύτταρα καταβολίζεται από τα βακτήρια της χλωρίδας του παχέος εντέρου, σχηματίζοντας δύο κύριους μεταβολίτες: την τριμεθυλαμίνη και τη γ-βουτυροβεταΐνη. Η γ-βουτυροβεταΐνη αποβάλλεται στα κόπρανα, ενώ η τριμεθυλαμίνη απορροφάται αποτελεσματικά και μεταβολίζεται στο ήπαρ σε N-οξειδίο της τριμεθυλαμίνης (TMAO), το οποίο εν συνεχεία απεκκρίνεται στα ούρα<sup>(13)</sup>.

Η καρνιτίνη μεταφέρεται από τον αυλό του εντέρου και των νεφρικών σωληναρίων εντός των αντίστοιχων επιθηλιακών κυττάρων με την δράση του μεταφορέα OCTN2, συναρτήσει της συγκέντρωσης νατρίου. Η OCTN2 ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών μεταφοράς οργανικών κατιόντων (Organic Cation Transport Family).

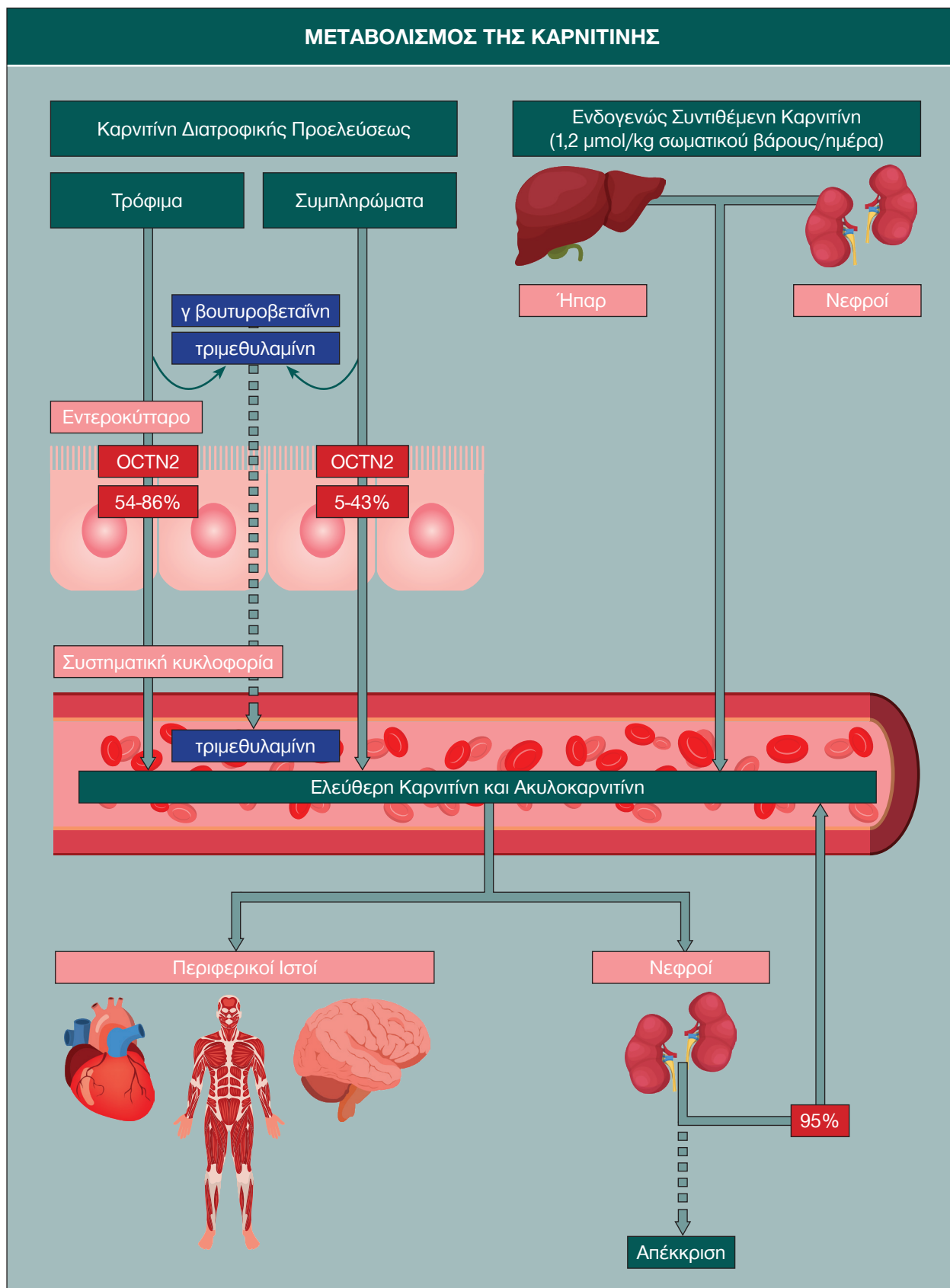
Ο μεταβολισμός της καρνιτίνης απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 37.4**.

## Βιολογικός ρόλος Καρνιτίνης

### β-οξειδωση λιπαρών οξέων μέσης και μακράς αλύσου (Medium / Long Chain Fatty Acids) και παραγωγή κυτταρικής ενέργειας

Ο σημαντικότερος βιολογικός ρόλος της καρνιτίνης είναι η συμμετοχή της στην παραγωγή κυτταρικής ενέργειας μέσω της οξειδωσης των λιπαρών οξέων μέσης και μακράς αλύσου σε άκετυλο CoA (β-οξειδωση)<sup>(1,13)</sup>. Η οξειδωση των λιπαρών οξέων αποδίδει μεγάλα ποσά ενέργειας στον μυϊκό ιστό, το ήπαρ και άλλα όργανα. Πραγματοποιείται στην μιτοχονδριακή ουσία, εντός της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης.

Πιο αναλυτικά, τα λιπαρά οξέα είναι αδρανή (από χημικής άποψης) και έτσι, για να αποδομηθούν, πρέπει πρώτα να ενεργοποιηθούν. Η αντίδραση ενεργοποίησης περιλαμβάνει τον σχηματισμό ενός θειοεστερικού δεσμού μεταξύ της καρβοξυλομάδας του λιπαρού οξέος και της σουλφυδρυλομάδας (-SH) του συνενζύμου A (CoA). Η αντίδραση αυτή λαμβάνει χώρα στην εξωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου, καταλύεται από την συνθετάση του άκυλο-CoA και οδηγεί στον σχηματισμό άκυλο-CoA.



Εικόνα 37.4: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της Καρνιτίνης.

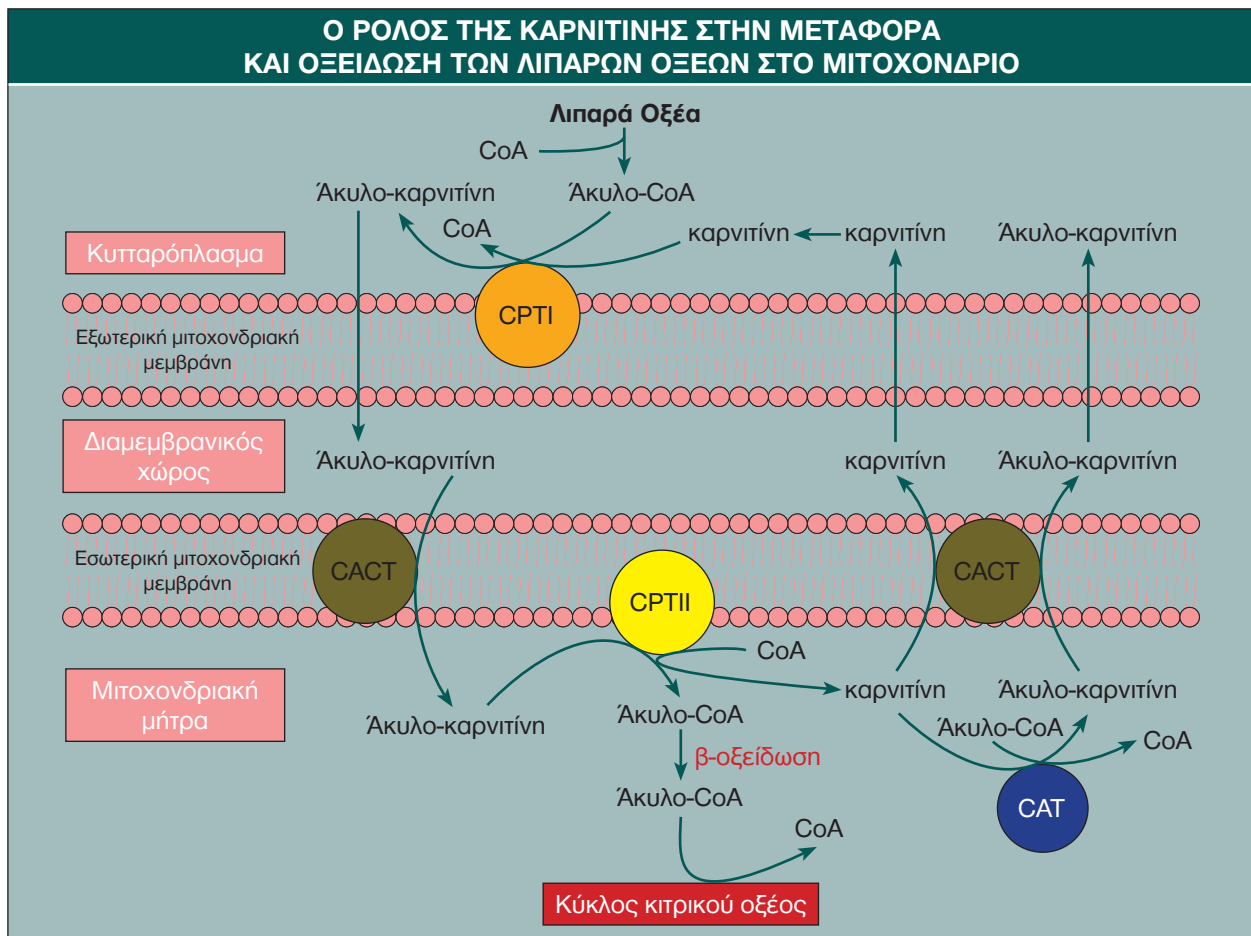
Εν συνεχεία και προκειμένου να οξειδωθεί, το άκυλο-CoA πρέπει να εισέλθει στην μιτοχονδριακή μήτρα. Ενώ η εξωτερική μεμβράνη είναι διαπερατή για το άκυλο-CoA, η εσωτερική μεμβράνη είναι αδιαπέραστη εξαιτίας της πολικότητας του CoA τμήματος. Για τον λόγο αυτό τα λιπαρά οξέα μεταφέρονται διαμεμβρανικά με την βοήθεια της καρνιτίνης. Πιο συγκεκριμένα, στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη με την δράση του ενζύμου παλμιτυλοτρανσφεράση I της καρνιτίνης (CPT I - Carnitine Palmitoyltransferase I) καταλύεται η μεταφορά της ακυλομάδας του άκυλο-CoA στην καρνιτίνη και ο σχηματισμός της άκυλο-καρνιτίνης (εστέρας της καρνιτίνης).

Η ακυλοκαρνιτίνη διαπερνά την εσωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου με τη βοήθεια της πρωτεΐνης μεταφοράς CACT (Carnitine-Acylcarnitine Translocase / Καρνιτινο-ακυλοκαρνιτινο-τρανσλοκάση) σε ανταλλαγή με καρνιτίνη. Στην μιτοχονδριακή μήτρα, η ακυλοκαρνιτίνη διασπάται και:

1. η ακυλομάδα που αποδεσμεύεται ενώνεται ξανά με το CoA με την βοήθεια της παλμιτυλοτρανσφεράσης II της καρνιτίνης (CPT II- Carnitine Palmitoyltransferase II), σχηματίζοντας άκυλο-CoA, που εισέρχεται στον κύκλο του κιτρικού οξέος.
2. η καρνιτίνη που απελευθερώνεται εξέρχεται της μιτοχονδριακής μήτρας με την δράση της CACT, ενώ το άκυλο-CoA οξειδώνεται σε ακέτυλο CoA (β-οξειδωση), (**Εικόνα 37.5**).

### Ρυθμιστική επίδραση επί του μεταβολισμού μέσω ρύθμισης της συγκέντρωσης των ακετυλομάδων (Ρυθμιστική δράση επί του λόγου: ακέτυλο CoA / CoA)

Ένας εξαιρετικά σημαντικός βιολογικός ρόλος της καρνιτίνης είναι η ρυθμιστική δράση που ασκεί επί



**Εικόνα 37.5:** Σχηματική απεικόνιση του ρόλου της Καρνιτίνης στην μεταφορά και οξείδωση των λιπαρών οξέων στο μιτοχόνδριο και στην ρύθμιση της συγκέντρωσης των ακετυλομάδων (ρυθμιστική δράση επί του λόγου: ακέτυλο CoA / CoA).

**CAT:** Carnitine Acetyl Transferase (Ακετυλοτρανσφεράση της καρνιτίνης), **CACT:** Carnitine-Acylcarnitine Translocase (Καρνιτινο-ακυλοκαρνιτινο-τρανσλοκάση), **CPT I:** Carnitine Palmitoyl transferase I (Παλμιτυλοτρανσφεράση I της καρνιτίνης), **CPT II:** Carnitine Palmitoyl transferase II (Παλμιτυλοτρανσφεράση II της καρνιτίνης).

του μεταβολισμού μέσω ρύθμισης του ενδοκυττάριου λόγου ακέτυλο CoA: CoA. Το ελεύθερο (μη εστεροποιημένο) CoA συμμετέχει ως συμπαράγοντας σε πολλές κυτταρικές αντιδράσεις. Ως εκ τούτου, η ύπαρξη επαρκών ποσοτήτων μη εστεροποιημένου CoA αποτελεί προαπαιτούμενο του φυσιολογικού μεταβολισμού. Η καρνιτίνη συμμετέχει στην αύξηση της διαθεσιμότητας του μη εστεροποιημένου CoA, συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στην φυσιολογική διεξαγωγή μιας πληθώρας μεταβολικών αντιδράσεων <sup>(6)</sup>. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της δράσης της καρνιτίνης ως συμπαράγοντα επί του ενζύμου CAT (Carnitine Acetyl Transferase-Ακετυλοτρανσφεράση της καρνιτίνης), η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση του μεταβολισμού.

Όπως προαναφέρθηκε, η οξειδωση των λιπαρών οξέων παράγει ακέτυλο-CoA, το οποίο εισέρχεται στον κύκλο του κιτρικού οξέος. Στην περίπτωση που η παραγωγή υπερβαίνει τον ρυθμό του κύκλου του κιτρικού οξέος, η περίσσεια του ακέτυλο-CoA μετατρέπεται με την δράση της CAT σε ακυλοκαρνιτίνη, απελευθερώνοντας CoA για την συνέχιση της β-οξειδωσης <sup>(14)</sup>. Ως εκ τούτου, η CAT δρα ως ρυθμιστής της συγκέντρωσης των ακετυλομάδων (acetyl buffer). Η ακυλοκαρνιτίνη μπορεί να παραμείνει στην μιτοχονδριακή μήτρα ή να εξέλθει στο κυτταρόπλασμα μέσω της CACT (**Εικόνα 37.5**).

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα του σημαντικού ρόλου της ρύθμισης του λόγου ακέτυλο CoA / CoA επί του φυσιολογικού μεταβολισμού είναι η ρύθμιση του μεταβολισμού των υδατανθράκων στο επίπεδο της πυρουβικής δεϋδρογενάσης (PDH). Η πυρουβική δεϋδρογενάση αποτελεί ενδομιτοχονδριακό ενζυμικό σύμπλεγμα και καταλύει την μετατροπή του πυρουβικού οξέος, που προέρχεται από την γλυκόλυση στο κυτταρόπλασμα, σε ακέτυλο-CoA, το οποίο εισέρχεται στον κύκλο του κιτρικού οξέος. Η δραστηριότητα της PDH εξαρτάται από την συγκέντρωση των υποστρωμάτων (NAD<sup>+</sup>, CoA, πυρουβικού οξέος) και των προϊόντων (ακέτυλο-CoA, NADH) της οξειδωσης του πυρουβικού οξέος και ελαττώνεται με την αύξηση του ενδομιτοχονδριακού ακέτυλο-CoA. Η καρνιτίνη, δρώντας ως ρυθμιστής της συγκέντρωσης των ακετυλομάδων, ρυθμίζει την δραστηριότητα της PDH και ως εκ τούτου ασκεί ρυθμιστική δράση επί του ρυθμού οξειδωσης της γλυκόζης στο επίπεδο του πυρουβικού οξέος και της PDH.

### Άμεση αντιοξειδωτική δράση

Εκτός από την σημασία της για την παραγωγή ενέργειας και την ρύθμιση πληθώρας αντιδράσεων του κυτταρικού μεταβολισμού, η καρνιτίνη διαθέτει άμεσες αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Αν και αυτές έχουν επιβεβαιωθεί *in vitro* <sup>(15)</sup>, φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην σχετιζόμενη με την γήρανση διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα, η

διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας και η αυξημένη παραγωγή μιτοχονδριακών ελευθέρων ριζών, που αποτελούν παράγοντες που συνοδεύουν την γήρανση, φαίνεται ότι οφείλονται σε έναν σημαντικό βαθμό στην μείωση των ιστικών επιπέδων της καρνιτίνης <sup>(16)</sup> και των ενζύμων που εμπλέκονται στο σύστημα της ακυλοκαρνιτίνης (CPT I, CPT II και CAT) <sup>(17)</sup>. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από πειράματα σε επίμους, όπου η συμπληρωματική χορήγηση ALCAR συνοδεύτηκε από αναστροφή των σχετιζόμενων με την ηλικία διαταραχών της μιτοχονδριακής λειτουργίας των μιτοχονδρίων του ήπατος, των σκελετικών και του καρδιακού μυός <sup>(18-20)</sup> και η συμπληρωματική χορήγηση καρνιτίνης συνοδεύτηκε από μείωση της σχετιζόμενης με την ηλικία παραγωγής ελευθέρων ριζών, υπεροξειδωσης των λιπιδίων, καρβονυλίωσης των πρωτεϊνών και οξειδωτικής βλάβης του DNA (DNA strand break) σε μια πληθώρα ιστών (καρδιά, σκελετικός μυς και εγκέφαλο) <sup>(21-30)</sup>.

## Ανεπάρκεια Καρνιτίνης (Υποκαρνιτιναιμία)

Η κατάσταση πραγματικής υποκαρνιτιναιμίας στον άνθρωπο είναι σπάνια, γιατί ο νεφρός έχει την δυνατότητα να κατακρατεί μεγάλες ποσότητες καρνιτίνης όταν η πρόσληψη είναι ελαττωμένη, όπως συμβαίνει σε αυστηρά χορτοφάγους. Επιπροσθέτως, το γαστρεντερικό σύστημα προσαρμόζεται στην μειωμένη πρόσληψη, με αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα της προσλαμβανομένης καρνιτίνης, ενώ επί περαιτέρω μείωσης της διατροφικής πρόσληψης καρνιτίνης αυξάνεται αντιρροπιστικά και η ενδογενής βιοσύνθεση.

Για την πρόκληση σημαντικής υποκαρνιτιναιμίας, πρέπει τα ιστικά επίπεδα της καρνιτίνης να πέσουν στο 10%-20% των φυσιολογικών, κάτι που συνοδεύεται από διαταραχή της εισόδου των λιπαρών οξέων στο μιτοχόνδριο, λόγω διαταραχής της φυσιολογικής λειτουργίας της CPT I <sup>(31)</sup>.

Η ανεπάρκεια καρνιτίνης διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή (**Πίνακας 37.1**).

### Πρωτοπαθής ανεπάρκεια Καρνιτίνης

Ως πρωτοπαθής ανεπάρκεια καρνιτίνης ορίζεται η μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης καρνιτίνης, η οποία δεν σχετίζεται με κάποια άλλη αναγνωρίσιμη συστηματική διαταραχή, η οποία θα μπορούσε να επιδράσει στην ελάττωση των ιστικών αποθεμάτων καρνιτίνης. Αναλόγως της ιστικής κατανομής, διακρίνεται σε συστηματική και μυοπαθητικού τύπου.

#### Συστηματική ανεπάρκεια Καρνιτίνης

Αποτελεί κληρονομικό νόσημα του μεταβολισμού, που

## ΑΙΤΙΑ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΚΑΡΝΙΤΙΝΗΣ

### A) Πρωτοπαθής ανεπάρκεια Καρνιτίνης

1. Συστηματική ανεπάρκεια Καρνιτίνης
2. Μυοπαθτικού τύπου ανεπάρκεια Καρνιτίνης

### B) Δευτεροπαθής ανεπάρκεια Καρνιτίνης

1. Γενετικώς καθορισμένα μεταβολικά ελλείμματα
  - Διαταραχές οξειδωσης των λιπαρών οξέων
    - a) Διαταραχές CPTI & CPTII
    - b) Διαταραχές CACT
    - c) Διαταραχές στα ένζυμα οξειδωσης λιπαρών οξέων
  - Διαταραχές μεταβολισμού αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου
  - Διαταραχές ενζύμων αναπνευστικής οδού
  - Γλουταρική οξυουρία
  - Απαμινάση αδενοσίνης
2. Επίκτητες παθολογικές καταστάσεις
  - Μειωμένη πρόσληψη (παρεντερική διατροφή, δυσασπορρόφηση)
  - Μειωμένη βιοσύνθεση (κίρρωση, ΧΝΑ, προωρότητα)
  - Αυξημένες ανάγκες (κύηση, γαλουχία)
  - Αυξημένες απώλειες (σύνδρομο Fanconi, ΝΣΟ)
  - Φάρμακα (βαλπροϊκό οξύ, πιβαλικό οξύ, εμετίνη, νουκλεοσιδικοί αναστολείς της αναστροφής μεταγραφάσης (NRTIs), κινιδίνη, βεραπαμίλη)
  - Ιατρογενής (αιμοδιάλυση)

#### Πίνακας 37.1: Αίτια ανεπάρκειας Καρνιτίνης.

οφείλεται σε διαταραχή του πρωτεϊνικού μεταφορέα OCTN2. Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο, με αποτέλεσμα την πλήρη έλλειψη του μεταφορέα OCTN2 στους ομοζυγώτες, κάτι που προκαλεί αδυναμία απορρόφησης της καρνιτίνης από τον εντερικό αυλό και επαναρρόφησης της καρνιτίνης που διηθείται στο σπείραμα από το νεφρικό σωληνάριο. Επιπροσθέτως, η έλλειψη του υποδοχέα προκαλεί έλλειψη της ενδοκυττάριας καρνιτίνης, καθώς μέσω της δράσης του OCTN2 διατηρείται η βαθμίδωση της συγκέντρωσης καρνιτίνης μεταξύ πλάσματος και κυττάρου. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα καρνιτίνης πλάσματος, μηδενική πρόσληψη καρνιτίνης σε δοκιμασίες σε ινοβλάστες και αυξημένη συγκέντρωση καρνιτίνης στα ούρα. Κλινικά εκδηλώνεται σε νεογνική και πρώιμη παιδική ηλικία με μεταβολικές διαταραχές (υποκετωτικό υπογλυκαιμικό κώμα), ηπατομεγαλία, λιπώδη ηπατική εκφύλιση, μυοκαρδιοπάθεια και μυϊκή αδυναμία <sup>(32)</sup>. Η πορεία της νόσου είναι βαριά και οι ασθενείς καταλήγουν από καρδιακή ανεπάρκεια εάν δεν χορηγηθεί καρνιτίνη. Η από του στόματος χορηγούμενη καρνιτίνη σε φαρμακολογικές δόσεις 100 – 200 mg / kg βάρους σώματος αυξάνει τα επίπεδα στο πλάσμα στο φυσιολογικό. Η απορρόφηση από το εντερικό

αυλό και η είσοδος της καρνιτίνης εντός των κυττάρων γίνεται μέσω παθητικής διάχυσης (καθώς η πρόσληψη μέσω του OCTN2 είναι σχεδόν μηδενική), οδηγώντας στην αύξηση της ενδοκυττάριας καρνιτίνης σε επίπεδα 5% - 10% του φυσιολογικού. Παρά την μικρή αύξηση της ενδοκυττάριας καρνιτίνης αναστρέφονται η μυοκαρδιοπάθεια και η μυϊκή αδυναμία και βελτιώνεται σημαντικά η συνολική πρόγνωση της νόσου <sup>(32)</sup>.

#### Μυοπαθτικού τύπου ανεπάρκεια Καρνιτίνης

Αποτελεί εξαιρετική σπάνια νοσολογική οντότητα, καθώς έχουν περιγραφεί μόλις 30 περιπτώσεις στην βιβλιογραφία. Προκαλείται λόγω διαταραχής στον μυϊκού τύπου μεταφορέα της καρνιτίνης <sup>(33)</sup>, με αποτέλεσμα την μεγάλη μείωση καρνιτίνης στον μυϊκό ιστό (στο 20% της φυσιολογικής συγκέντρωσης) <sup>(34)</sup>. Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο, αλλά εναντιθέσει με την συστηματική μορφή εμφανίζεται κατά την ενήλικη ζωή (2η-3η δεκαετία της ζωής). Οι ασθενείς παρουσιάζουν εύκολη κόπωση, επιδεινούμενη κεντρομελική μυϊκή αδυναμία και ορισμένοι στοιχεία μυοπάθειας εξαιτίας παθολογικής εναποθήκευσης λιπιδίων (lipid storage myopathy) και καρδιομυοπάθειας.

Η χορήγηση καρνιτίνης σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει παρόμοια αποτελέσματα με τη συστηματική μορφή, αφού η μυϊκή ισχύς βελτιώνεται εν μέρει <sup>(35)</sup>.

## Δευτεροπαθής ανεπάρκεια Καρνιτίνης

Η δευτεροπαθής ανεπάρκεια καρνιτίνης προκύπτει ως απόρροια είτε γενετικής καθοριζόμενων μεταβολικών ελλειμμάτων (**Πίνακας 37.1**) είτε επίκτητων παθολογικών καταστάσεων, που προκαλούν διαταραχές του μεταβολισμού της καρνιτίνης. Η δευτεροπαθής ανεπάρκεια είναι δυνατό να προκαλεί σημαντική μείωση της ενδοκυττάριας καρνιτίνης και κατά συνέπεια γενικευμένα συμπτώματα, όπως μυοκαρδιοπάθεια, υπογλυκαιμία και μυϊκή αδυναμία. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τον κλινικό ιατρό εμφανίζουν οι επίκτητες καταστάσεις που δύνανται να προκαλέσουν ανεπάρκεια καρνιτίνης, όπως το σύνδρομο Fanconi (στο οποίο διαταράσσεται η επαναπορρόφηση της σπειραματικής διηθούμενης καρνιτίνης) <sup>(36)</sup>, η ανεπάρκεια καρνιτίνης που προκύπτει ως απόρροια ανεπιθύμητων φαρμακολογικών αντιδράσεων και η ανεπάρκεια καρνιτίνης που επάγεται από την αιμοκάθαρση.

### Φάρμακα και ανεπάρκεια Καρνιτίνης

Η λήψη ορισμένων φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια καρνιτίνης με πολλαπλούς μηχανισμούς (**Πίνακας 37.2**). Επί παραδείγματι, το βαλπροϊκό οξύ προκαλεί την παραγωγή της βαλπροϋλ-καρνιτίνης και την απώλεια ελεύθερης καρνιτίνης. Άλλα φάρμακα, όπως η κινιδίνη, η βεραπαμίλη και ορισμένα β-λακταμικά αντιβιοτικά επιδρούν στον μεταφορέα OCTN2 και μειώνουν την επαναρρόφηση σπειραματικά διηθούμενης καρνιτίνης από το νεφρικό σωληνάριο. Σημαντική επίσης είναι η έλλειψη καρνιτίνης που προκαλείται από το πιβαλικό οξύ (pivalate), ένα διακλαδιζόμενο λιπαρό οξύ, το οποίο αποτελεί συστατικό αρκετών αντιβιοτικών <sup>(32)</sup>.

Το πιβαλικό οξύ δημιουργεί σύμπλοκο με την καρνιτίνη του ορού (πιβαλοκαρνιτίνη), με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η επαναρρόφηση της σπειραματικά διηθούμενης καρνιτίνης από το νεφρικό σωληνάριο. Ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα αντιβιοτικά παρουσιάζουν δεκαπλάσια νεφρική απώλεια καρνιτίνης και έως 50% μείωση της καρνιτίνης του πλάσματος. Τα ευρήματα αυτά αναστρέφονται με την, από του στόματος, χορήγηση καρνιτίνης.

### Αιμοκάθαρση και ανεπάρκεια Καρνιτίνης

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση παρουσιάζουν σημαντική μείωση της ελεύθερης καρνιτίνης στο πλάσμα <sup>(37)</sup>. Υπολογίζεται ότι μια συνεδρία αιμοκάθαρσης ελαττώνει την καρνιτίνη του ορού κατά 75% περίπου <sup>(38)</sup>. Η μείωση της καρνιτίνης

ως οφείλεται στην υδατοδιαλυτή φύση της ουσίας που επιτρέπει την διέλευσή της από το φίλτρο της αιμοκάθαρσης. Εκτός της απώλειας της καρνιτίνης κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης, οι πάσχοντες από ΧΝΑ παρουσιάζουν και μείωση της νεφρικής σύνθεσης της καρνιτίνης, γεγονός που συνεισφέρει περαιτέρω στην μείωση της καρνιτίνης του ορού. Προκειμένου να αντισταθμιστούν τα χαμηλά επίπεδα καρνιτίνης του ορού, ο οργανισμός εξάγει στη συστηματική κυκλοφορία καρνιτίνη από τα μυϊκά κύτταρα, γεγονός που οδηγεί στην μείωση των ιστικών επιπέδων της καρνιτίνης στον μυϊκό ιστό κατά 10%-50% <sup>(39)</sup>. Οι αιμοκαθαιρόμενοι νεφροπαθείς εμφανίζουν συμπτώματα παρόμοια με αυτά της πρωτοπαθούς ανεπάρκειας καρνιτίνης, όπως μυϊκή αδυναμία, υποτασικά επεισόδια και μυϊκούς σπασμούς κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης, καρδιακή δυσλειτουργία και μείωση του κλάσματος εξώθησης, που ευθύνονται για το 50% των θανάτων σε αυτούς τους ασθενείς.

Η χορήγηση καρνιτίνης ενδοφλεβίως μετά την αιμοκάθαρση βελτιώνει την χρόνια αναιμία στους νεφροπαθείς που δεν λαμβάνουν ερυθροποιητίνη, ενώ σε ασθενείς με αναιμία υπό ερυθροποιητίνη μειώνει την αναγκαία δόση <sup>(40,41)</sup>. Επιπροσθέτως, μειώνει την ενδοσυνεδριακή υπόταση και τους μυϊκούς σπασμούς <sup>(42)</sup> και βελτιώνει την ικανότητα για άσκηση <sup>(43,44)</sup>. Η από του στόματος χορήγηση καρνιτίνης δεν έχει ένδειξη στην υποκαρνιτιναιμία της αιμοκάθαρσης, καθώς αφενός μεν αυξάνεται το φορτίο αζώτου του οργανισμού, αφετέρου δε η αδυναμία του νεφρού να αποβάλλει την τριμεθυλαμίνη, που παράγεται από τον μεταβολισμό της καρνιτίνης στο έντερο, οδηγεί στην συσσώρευσή της και στην εμφάνιση της χαρακτηριστικής οσμής ιχθύος.

## Καρνιτίνη στην κλινική πράξη

Με την εξαίρεση της πρωτοπαθούς ανεπάρκειας καρνιτίνης, που αποτελεί την βασική θεραπευτική επιλογή, στα υπόλοιπα νοσήματα, τα οποία περιγράφονται παρακάτω, η L-καρνιτίνη και οι εστέρες αυτής (ALCAR, προπίνουλο-L-Καρνιτίνη) χορηγούνται συμπληρωματικά της κλασσικής αγωγής.

Είναι επίσης σημαντικό να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι η βιοδιαθεσιμότητα των από του στόματος χορηγούμενων συμπληρωμάτων καρνιτίνης είναι χαμηλή (περίπου 10%-20%). Ακόμη και επί ενδοφλέβιας χορήγησης, η αύξηση της συγκέντρωσης της καρνιτίνης στο πλάσμα είναι σύντομη και παροδική, καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό της καρνιτίνης απεκκρίνεται τάχιστα στα ούρα. Πιο συγκεκριμένα, έως και 90% της καρνιτίνης που χορηγείται ενδοφλεβίως απεκκρίνεται εντός 12 έως 24 ωρών στα ούρα. Μόνο ένα κλάσμα αυτής θεωρείται ότι αποθηκεύεται στην ενδογενή δεξαμενή καρνιτίνης, η οποία σε μεγάλο βαθμό ανευρίσκεται στους σκελετικούς μύες <sup>(8)</sup>.



## Σακχαρώδης διαβήτης

Οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η L-καρνιτίνη εμπλέκεται στην ομοιοστασία της γλυκόζης περιλαμβάνουν, πέραν της αύξησης της οξειδωσης των λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας και της ρυθμιστικής δράσης επί του λόγου, ακέτυλο CoA / CoA (μέσω της οποίας ρυθμίζει την δραστηριότητα της PDH) <sup>(45)</sup>:

1. την τροποποίηση της έκφρασης των γλυκολυτικών και γλυκονογενετικών ενζύμων <sup>(48)</sup>
2. την τροποποίηση της γονιδιακής έκφρασης των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στον καταρράκτη σηματοδότησης ινσουλίνης <sup>(48)</sup>
3. την ρυθμιστική δράση επί του άξονα IGF-1 και του μονοπατιού σηματοδότησης του IGF-1 <sup>(48)</sup>

Αρκετές μικρού μεγέθους κλινικές μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης L-καρνιτίνης ή ALCAR σε άτομα με διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης. Πιο συγκεκριμένα, σε μια μετα-ανάλυση 5 κλινικών μελετών, η χορήγηση L-καρνιτίνης σε άτομα με παθολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης ή πάσχοντες από ΣΔ τύπου II ή μη αλκοολική στεατοπατίτιδα συνοδεύτηκε από βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως αυτή αξιολογήθηκε με την χρήση του HOMA-IR (Homeostasis model assessment of Insulin Resistance) <sup>(46)</sup>. Η βελτίωση της αντίστασης μάλιστα ήταν ανάλογη της διάρκειας λήψης της L-καρνιτίνης. Αντίστοιχα, η χορήγηση ALCAR σε πάσχοντες από ΣΔ τύπου II συνοδεύτηκε από μείωση της συγκέντρωσης γλυκόζης πλάσματος νηστείας, χωρίς ωστόσο να βελτιώνει την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη <sup>(47)</sup>.

Αντιθέτως, σε μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση, η συμπληρωματική χορήγηση L-καρνιτίνης σε άτομα που ακολουθούσαν δίαιτα χαμηλών θερμίδων συνοδεύτηκε από μείωση της συγκέντρωσης της γλυκόζης πλάσματος νηστείας, βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και μείωση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης <sup>(48)</sup>.

## Στεφανιαία νόσος

Η καρνιτίνη διαδραματίζει εξέχοντα και πολυσύνθετο ρόλο στην ρύθμιση του μεταβολισμού του μυοκαρδίου. Πιο συγκεκριμένα, στο μυοκάρδιο (και στους σκελετικούς μύες) υπό συνθήκες άσκησης ή stress, η παραγωγή του ακέτυλο CoA με την β-οξειδωση των λιπαρών οξέων ακολουθείται από την αναστολή της οξειδωσης της γλυκόζης στο επίπεδο της πυρουβικής δεϋδρογενάσης. Με τον τρόπο αυτό οι αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε καταστάσεις stress οδηγούν στον καταβολισμό των λιπαρών οξέων έναντι της γλυκόζης, γεγονός το οποίο δεν είναι επωφελές για το

μυοκαρδιακό κύτταρο. Η καρνιτίνη, ρυθμίζοντας τον ενδομυοκαρδιακό λόγο ακέτυλο CoA/CoA, ασκεί ρυθμιστική δράση στον μεταβολισμό τόσο των λιπαρών οξέων όσο και των υδατανθράκων εντός του μυοκαρδιακού κυττάρου <sup>(49)</sup>. Η ρυθμιστική αυτή δράση εξαρτάται από την ιστική συγκέντρωση της καρνιτίνης στο μυοκάρδιο <sup>(49)</sup>. Καταστάσεις που προκαλούν έλλειψη καρνιτίνης, πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς, προκαλούν μείωση της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου. Όπως προαναφέρθηκε, η πρωτοπαθής έλλειψη καρνιτίνης (συστηματική και μυϊκή μορφή) οδηγεί σε βαριά μυοκαρδιοπάθεια.

Είναι σημαντικό επίσης να επισημανθεί το γεγονός ότι ο καρδιακός μυς δεν διαθέτει υδροξυλάση της γ-βουτυροβεταίνης, ένα απαραίτητο ένζυμο για την βιοσύνθεση της καρνιτίνης. Ως εκ τούτου, οι ανάγκες του καρδιακού μυός σε καρνιτίνη καλύπτονται από την διατροφική πρόσληψη καρνιτίνης και από την ενδογενή σύνθεση σε άλλους ιστούς (πρωτίστως του ήπατος και δευτερευόντως των νεφρών).

## Στηθάγχη

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μεγάλης κλίμακας μελέτες για την εξέταση του δυνητικού οφέλους της L-καρνιτίνης στην αντιμετώπιση της στηθάγχης. Εντούτοις, σε ορισμένες μικρού μεγέθους μελέτες, η προσθήκη L-καρνιτίνης ή προπιονύλο-L-καρνιτίνης στην κλασική φαρμακολογική θεραπεία της σταθερής στηθάγχης βελτίωσε μετρίως την ανοχή στην άσκηση και μείωσε τα ηλεκτροκαρδιογραφικά σημεία ισχαιμίας κατά την διάρκεια των τεστ κοπώσεως σε ορισμένους ασθενείς <sup>(50-52)</sup>. Σε μια παλαιότερη μελέτη, η ενδοφλέβια χορήγηση προπιονύλο-L-καρνιτίνης (15 mg / kg σωματικού βάρους) σε άνδρες με στηθάγχη, συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, όπως αυτή αποτυπώθηκε ηλεκτροκαρδιογραφικά <sup>(53)</sup>.

## Έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM)

Αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί για την διερεύνηση του ρόλου της χορήγησης L-καρνιτίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας στην μείωση της βαρύτητας της ισχαιμικής καρδιακής βλάβης και της βελτίωσης της πρόγνωσης σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα ευρήματα των μελετών αυτών είναι αντικρουόμενα. Ορισμένες εξ αυτών καταδεικνύουν σημαντικό όφελος τόσο στην άμεση μετα-εμφραγματική περίοδο όσο και μακροπρόθεσμα. Πιο συγκεκριμένα, η από του στόματος προσθήκη L-καρνιτίνης (4 gr, ημερησίως) στην κλασική φαρμακευτική αγωγή πασχόντων από OEM για ένα έτος, μείωσε σημαντικά την συχνότητα σπηθαγικών κρίσεων και θνησιμότητας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου <sup>(53)</sup>. Σε μια άλλη ελεγχόμενη μελέτη σε 96 ασθενείς, η ενδοφλέβια χορήγηση L-καρνιτίνης (5 gr bolus ακολουθούμενα από 10 gr ημερησίως για 3

ημέρες) μετά από OEM είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερες συγκεντρώσεις κινάσης κρεατίνης - MB και τροπονίνης I, γεγονός που καταδεικνύει μείωση της βαρύτητας της ισχαιμικής βλάβης <sup>(54)</sup>. Άλλες μελέτες ωστόσο δεν επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα, καθώς δεν περιέγραψαν όφελος από την συμπληρωματική χορήγηση καρνιτίνης ούτε επί της καρδιακής λειτουργίας ούτε επί της θνησιμότητας ασθενών που υπέστησαν OEM <sup>(55,56)</sup>.

Σε μια αρκετά πρόσφατη μετα-ανάλυση (2013) τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών, η συμπληρωματική χορήγηση L-καρνιτίνης σε πάσχοντες από OEM συνοδεύτηκε από μείωση της θνησιμότητας ανεξαρτήτως αιτιολογίας, των σπυθαγικών επεισοδίων και των κοιλιακών αρρυθμιών, αλλά δεν είχε καμία επίδραση επί του κινδύνου εμφάνισης επακόλουθου εμφράγματος ή ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας <sup>(57)</sup>. Η ετερογένεια των αποτελεσμάτων των διεξαχθέντων μελετών μπορεί να ερμηνευτεί πιθανώς από την φαρμακοκινητική της καρνιτίνης, καθώς η από του στόματος λαμβανόμενη καρνιτίνη απορροφάται εξαιρετικά χαμηλά.

### Καρδιακή ανεπάρκεια

Πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν διαταραχή του προφίλ των κυκλοφορούντων μεταβολιτών καρνιτίνης (υψηλή αναλογία ακυλοκαρνιτίνης προς ελεύθερη καρνιτίνη) και η διαταραχή αυτή έχει συσχετιστεί ανάλογα τόσο με την βαρύτητα όσο και με την πρόγνωση της νόσου και κακή πρόγνωση <sup>(58-60)</sup>. Η προσθήκη της L-καρνιτίνης στην κλασική φαρμακολογική αγωγή της καρδιακής ανεπάρκειας έχει αξιολογηθεί σε αρκετές κλινικές μελέτες. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση του 2013, 17 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών σε συνολικά 1.625 πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια, η από του στόματος χορηγούμενη L-καρνιτίνη βελτίωσε σημαντικά πολλούς δείκτες καρδιακής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένων της ανοχής στην άσκηση και των δεικτών της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας), χωρίς ωστόσο να επιδρά επί της θνησιμότητας ανεξαρτήτως αιτιολογίας <sup>(61)</sup>.

### Περιφερική αρτηριακή νόσος (ΠΑΝ) των κάτω άκρων

Η επίδραση της L-καρνιτίνης επί της βελτίωσης της διαλείπουσας χωλότητας αποτελεί μια από τις καλύτερα επιβεβαιωμένες δράσεις της. Σχεδόν το σύνολο των διεξαχθέντων μελετών έχει διεξαχθεί με προπιονύλο-L-καρνιτίνη, η χορήγηση της οποίας (1-3 gr, ημερησίως) σε πάσχοντες από διαλείπουσα χωλότητα συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση της απόστασης βάδισης, που δύναται να βαδίσει χωρίς διακοπή ο πάσχων <sup>(63-65)</sup>, συνολική αύξηση της απόστασης βαδίσματος <sup>(62,63)</sup> και αύξηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη (ABI

Ankle Brachial Index) <sup>(66)</sup>. Σε δύο συστηματικές ανασκοπήσεις του 2013, μάλιστα, το όφελος της χορήγησης προπιονύλο-L-καρνιτίνης στην βελτίωση της βάδισης σε πάσχοντες από ΠΑΝ ήταν ισοδύναμο ή μεγαλύτερο αυτού της φαρμακευτικής αγωγής (πεντοξυφυλλίνη, σιλοσταζόλη), αλλά μικρότερο αυτού που προκύπτει από την χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου <sup>(67, 68)</sup>.

### Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση παρουσιάζουν σημαντική μείωση της ελεύθερης καρνιτίνης στο πλάσμα, καθώς η καρνιτίνη κατακρατείται από το φίλτρο της αιμοκάθαρσης <sup>(37)</sup>. Το ποσοστό της καρνιτίνης ορού που μειώνεται σε κάθε συνεδρία υπολογίζεται περίπου στο 75% <sup>(38)</sup>. Προκειμένου να αντιρροπίσει τα χαμηλά επίπεδα καρνιτίνης του ορού, ο οργανισμός εξάγει στην συστηματική κυκλοφορία καρνιτίνη από τα μυϊκά κύτταρα, γεγονός που οδηγεί στην μείωση των ιστικών επιπέδων της καρνιτίνης στον μυϊκό ιστό κατά 10%-50% <sup>(39)</sup>. Ως εκ τούτου, συχνά οι αιμοκαθαιρόμενοι νεφροπαθείς εμφανίζουν συχνά συμπτώματα παρόμοια με αυτά της πρωτοπαθούς ανεπάρκειας καρνιτίνης, όπως μυϊκή αδυναμία, υποτασικά επεισόδια και μυϊκούς σπασμούς κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης, καρδιακή δυσλειτουργία και μείωση του κλάσματος εξώθησης. Η ενδοφλέβια χορήγηση L-καρνιτίνης (10-20 mg / kg σωματικού βάρους, με βραδεία bolus έγχυση) έχει λάβει έγκριση από το FDA για την θεραπεία της ανεπάρκειας L-καρνιτίνης σε άτομα με ΧΝΑ τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση <sup>(69)</sup>. Η ενδοφλέβια χορήγηση καρνιτίνης μετά την αιμοκάθαρση βελτιώνει την χρόνια αναιμία στους νεφροπαθείς που δεν λαμβάνουν ερυθροποιητίνη, ενώ σε ασθενείς με αναιμία υπό ερυθροποιητίνη μειώνει την αναγκασία δόση <sup>(40,41)</sup>. Επιπροσθέτως μειώνει την ενδοσυνεδριακή υπόταση και τους μυϊκούς σπασμούς <sup>(42)</sup> και βελτιώνει την ικανότητα για άσκηση <sup>(43,44)</sup>.

### Περιφερική νευροπάθεια

#### Νευροπάθεια επαγόμενη από νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)

Η περιφερική πολυνευροπάθεια αποτελεί μια συνήθη κλινική οντότητα σε HIV(+) ασθενείς. Στην εποχή πριν την εφαρμογή της HAART, η περιφερική πολυνευροπάθεια εκδηλωνόταν συνηθέστερα σε ασθενείς με προχωρημένη ανοσοκαταστολή και υψηλό ιικό φορτίο υποδηλώνοντας την άμεση τοξική επίδραση του ίδιου του ιού στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Μετά την εισαγωγή της HAART μειώθηκε η συχνότητα εκδήλωσης της περιφερικής πολυνευροπάθειας, που οφείλεται στην άμεση νευροτοξική επίδραση του HIV με επικράτηση της τοξικής νευροπάθειας ως αποτέλεσμα κυρίως

τριών παραγόντων:

1. της παρατεταμένης επιβίωσης των ασθενών με HIV
2. της ύπαρξης συνοδών νοσημάτων
3. της χρήσης της αντιρετροϊκής θεραπείας, συγκεκριμένα των νουκλεοσιδικών αναλόγων (NRTIs), η χρήση των οποίων έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας <sup>(70,71)</sup>.

Για πολλά χρόνια πιστεύεται ότι η παθογένεια νευροπάθειας, που προκαλείται από τους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αναστροφής μεταγραφάσης, οφείλεται στην αναστολή του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για την αντιγραφή του μιτοχονδριακού DNA, της DNA πολυμεράσης-γ, με αποτέλεσμα τον μειωμένο αριθμό μιτοχονδρίων και την δυσλειτουργία αυτών <sup>(72)</sup>. Σύμφωνα με την θεωρία αυτή, η αναστολή της DNA πολυμεράσης-γ από τα νουκλεοσιδικά ανάλογα διακόπτει την φυσιολογική αντιγραφή του DNA <sup>(73-74)</sup>, οδηγώντας σε έναν καταρράκτη παθοφυσιολογικών γεγονότων, που έχει αποτέλεσμα την μειωμένη οξειδωτική φωσφορυλίωση, την αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών και εντέλει την πρόκληση οξειδωτικής βλάβης στα περιφερικά νεύρα. Ένας επιπρόσθετος πιθανολογούμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός στην πρόκληση τοξικής περιφερικής νευροπάθειας αποτελεί το χαμηλό επίπεδο της ακετυλοκαρνιτίνης του πλάσματος που έχει περιγραφεί σε πάσχοντες από HIV <sup>(73)</sup>. Η ακετυλοκαρνιτίνη αποτελεί σημαντικό υπόστρωμα για την φυσιολογική μιτοχονδριακή λειτουργία και επιπροσθέτως ασκεί άμεση νευροπροστατευτική και νευροτροφική δράση, καθώς αφενός ασκεί άμεση αντιοξειδωτική δράση, αφετέρου δε αυξάνει την αναδόμηση του βεβλαμένου περιφερικού νεύρου μέσω της απελευθέρωσης του παράγοντα αύξησης των νεύρων (NGF) <sup>(75)</sup>.

Αρκετές μικρού μεγέθους μελέτες περιέγραψαν όφελος από την μακροχρόνια (1 μήνας - 4 έτη) από του στόματος λήψη 1-3 gr ALCAR στην ένταση του άλγους <sup>(76,77)</sup> και στην βελτίωση αρκετών νευρολογικών παραμέτρων <sup>(78,79)</sup> σε πάσχοντες από νευροπάθεια, επαγόμενη από NRTIs. Εντούτοις απαιτείται η διεξαγωγή μεγαλύτερου μεγέθους και καλύτερα σχεδιασμένων μελετών για τον καθορισμό του ακριβούς ρόλου της θεραπευτικής χορήγησης ALCAR στην νευροπάθεια, που προκαλείται από τους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αναστροφής μεταγραφάσης.

### Διαβητική νευροπάθεια

Οι νευροτροφικές και νευροπροστατευτικές ιδιότητες της ακετυλοκαρνιτίνης οδήγησαν στο να εξεταστεί ο πιθανός ρόλος της ως συμπληρωματικής αγωγής στην διαβητική νευροπάθεια. Επιπροσθέτως, η L-καρνιτίνη εμπλέκεται στην ομοιοστασία της γλυκόζης με πολλα-

πλούς μηχανισμούς, όπως η αύξηση της οξειδωσης των λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας, η ρυθμιστική δράση επί του λόγου ακετυλο CoA / CoA (μέσω της οποίας ρυθμίζει την δραστηριότητα της PDH) <sup>(45)</sup>, η τροποποίηση της έκφρασης των γλυκολυτικών και γλυκονογενετικών ενζύμων <sup>(48)</sup>, η τροποποίηση της γονιδιακής έκφρασης των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στον καταρράκτη σηματοδότησης ινσουλίνης <sup>(48)</sup> και η ρυθμιστική δράση επί του άξονα IGF-1 και του μονοπατιού σηματοδότησης του IGF-1 <sup>(48)</sup>. Το γεγονός αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό, καθώς η εμφάνιση και η βαρύτητα της διαβητικής νευροπάθειας εξαρτάται από τον γλυκαιμικό έλεγχο του ασθενούς.

Χαμηλής ποιότητας δεδομένα σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια, στους οποίους χορηγήθηκε ALCAR, έδειξαν μείωση στην ένταση του άλγους με την χρήση οπτικής αναλογικής κλίμακας <sup>(80)</sup>, βελτίωση αρκετών νευρολογικών παραμέτρων, όπως αυτοί καθορίστηκαν με την χρήση του Neuropathy Symptom Scale και βελτίωση της λειτουργικής επιβάρυνσης, όπως καθορίστηκε με την χρήση του Neuropathy Disability Scale <sup>(81)</sup>. Η χρησιμοποιούμενη δόση ήταν 1,5-3 gr ημερησίως και η διάρκεια χορήγησης κυμάνθηκε από 6 μήνες έως 1 χρόνο.

### Περιφερική νευροπάθεια επαγόμενη από χημειοθεραπεία

Η πρόληψη και η θεραπεία της επαγόμενης από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες περιφερικής νευροπάθειας με την χορήγηση ALCAR αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης αρκετών τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών. Η διεξαγωγή των μελετών αυτών βασίστηκε στις νευροπροστατευτικές και νευροτροφικές ιδιότητες της ALCAR, με τα αποτελέσματα των μελετών αυτών να είναι αντικρουόμενα, καθώς σε ορισμένες εξ αυτών η χορήγηση ALCAR μείωσε τον κίνδυνο περιφερικής νευροπάθειας <sup>(82)</sup> και μείωσε την βαρύτητα των νευροπαθιακών συμπτωμάτων σε ήδη εγκατεστημένη νευροπάθεια <sup>(83)</sup>, ενώ αντιθέτως σε άλλες η χορήγηση ALCAR αύξησε τον κίνδυνο περιφερικής νευροπάθειας και συνοδεύτηκε από επιδείνωση της λειτουργικής επιβάρυνσης σε πάσχοντες από νευροπάθεια <sup>(84,85)</sup>.

### Κατάθλιψη

Παλιότερα πειράματα σε ποντίκια έδειξαν ότι τα χαμηλά επίπεδα ακετυλοκαρνιτίνης ορού σχετίστηκαν με διαταραχή της νευρολογικής λειτουργίας και καταθλιπτική συμπτωματολογία. Επιπροσθέτως, τα χαμηλά επίπεδα ακετυλοκαρνιτίνης ορού μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτης ανάπτυξης κατάθλιψης ως απόκριση στο στρες.

Αντίστοιχα ήταν τα ευρήματα σε ανθρώπους πάσχοντες από μείζονα κατάθλιψη. Πιο συγκεκριμένα, σε πάσχοντες από μείζονα κατάθλιψη ανευρέθηκαν χαμηλά

επίπεδα ακετυλοκαρνιτίνης ορού, ενώ ο βαθμός της ανεπάρκειας ήταν ανάλογος της βαρύτητας της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας και αντιστρόφως ανάλογος της απόκρισης στην κλασική αντικαταθλιπτική αγωγή <sup>(86)</sup>.

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση του 2018, που περιλάμβανε 12 τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες στις οποίες εξετάστηκε η επίδραση του ALCAR στα συμπτώματα της κατάθλιψης <sup>(87)</sup>, διαπιστώθηκε ότι:

- σε 9 εξ αυτών, η χορήγηση ALCAR συνοδεύτηκε από βελτίωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας (3 gr ημερησίως, για μέση διάρκεια χορήγησης 8 εβδομάδων)
- σε 3 εξ αυτών η βελτίωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας ήταν παρόμοια αυτής που επιτυγχανόταν με την κλασική αντικαταθλιπτική αγωγή (1-3 gr ημερησίως, για 7-12 εβδομάδες)

Επιπροσθέτως, η χορήγηση ALCAR χαρακτηρίζεται από εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, σε σύγκριση με τα κλασικά αντικαταθλιπτικά, γεγονός που διασφαλίζει υψηλότερη συμμόρφωση στην θεραπεία <sup>(88)</sup>.

## Άνοια και νόσος Alzheimer

Η εξέταση του ρόλου της ALCAR στην θεραπεία της νόσου του Alzheimer και λοιπών παθήσεων του φάσματος της άνοιας σπηρίχθηκε στην διαπίστωση ότι σε πάσχοντες από τα νοσήματα αυτά παρατηρείται διαταραχή της συγκέντρωσης των ακυλοκαρνιτινών του ορού. Η διαταραχή αυτή πιθανόν μεταφράζεται σε διαταραχή στην οξειδωτική των λιπαρών οξέων και διαταραχή στην παραγωγή της κυτταρικής ενέργειας, γεγονός που παθοφυσιολογικά δύναται να συνεισφέρει στην εκδήλωση των νοσημάτων αυτών <sup>(89)</sup>.

Ορισμένες μικρού μεγέθους μελέτες που διεξήχθησαν την δεκαετία του '90 περιέγραψαν οφέλη από την συμπληρωματική χορήγηση ALCAR στην μείωση των γνωστικών λειτουργιών σε πάσχοντες από νόσο του Alzheimer <sup>(90-92)</sup>. Τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε πιο σύγχρονες μεγαλύτερου μεγέθους μελέτες <sup>(93-95)</sup>. Ωστόσο, μια συστηματική ανασκόπηση του 2003 υπογράμμισε τις διαφορές στις μεθοδολογίες μεταξύ των πρώιμων και των μεταγενέστερων μελετών, γεγονός που καθιστούσε δύσκολη την σύγκριση αποτελεσμάτων <sup>(96)</sup>. Στην ίδια ανασκόπηση, η χορήγηση ALCAR (1-3 gr ημερησίως) συνοδεύτηκε από βελτίωση της γνωστικής επίδοσης και της συνολικής λειτουργικότητας των ασθενών με άνοια, ενώ σε μια άλλη σύγχρονη μετα-ανάλυση το ALCAR ήταν ανώτερο από το εικονικό φάρμακο σε διάφορες ψυχομετρικές εξετάσεις, που αξιολόγησαν την συνολική λειτουργικότητα του ασθενούς, την προ-

σοχή, την μνήμη και ορισμένες πνευματικές λειτουργίες <sup>(97)</sup>.

## Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Θεωρητικά, η ακετυλοκαρνιτίνη θα μπορούσε να αποτελέσει μια αποτελεσματική επιπρόσθετη θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας μέσω δύο μηχανισμών:

1. της αύξησης της παραγωγής ουρίας και ως εκ τούτου της μείωσης των επιπέδων αμμωνίας ορού <sup>(99)</sup>.
2. της εισόδου της στο ΚΝΣ, όπου συνεισφέρει στην παραγωγή ακετυλοχολίνης, στην παραγωγή κυτταρικής ενέργειας των νευρωνικών κυττάρων και στην ρύθμιση λοιπών μηχανισμών που συνεισφέρουν στην φυσιολογική ομοιοστασία των νευρώνων <sup>(99,100)</sup>.

Πειραματικά, σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση του 2019, που περιλάμβανε 5 ελεγχόμενες με placebo μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν 398 ασθενείς με κίρρωση και πυλαία υπέρταση, η συμπληρωματική χορήγηση ALCAR (είτε 4 gr ημερησίως για 90 ημέρες σε από του στόματος χορήγηση είτε 4 gr ημερησίως για 3 μέρες σε ενδοφλέβια χορήγηση) συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση των επιπέδων αμμωνίας του ορού, σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου <sup>(101)</sup>.

Παρόλα αυτά δεν εξήχθησαν ασφαλή συμπεράσματα που να αφορούν στην επίδραση της χορήγησης της ALCAR επί της ποιότητας ζωής, της κόπωσης και της θνησιμότητας των πασχόντων από ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

## Ανδρική Υπογονιμότητα

Μια από τις πιο γνωστές ενδείξεις της συμπληρωματικής χορήγησης καρνιτίνης (ως L-καρνιτίνης ή/και ALCAR) αποτελεί η βελτίωση ορισμένων επιμέρους χαρακτηριστικών του σπέρματος. Ένας από τους ιστούς με την μεγαλύτερη περιεκτικότητα καρνιτίνης ανά γραμμάριο ιστού είναι η επιδιδυμίδα <sup>(102)</sup>, ενώ η συγκέντρωση L-καρνιτίνης στο σπέρμα σχετίζεται θετικά με την συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων, το ποσοστό των κινητών σπερματοζωαρίων και το ποσοστό των σπερματοζωαρίων φυσιολογικής μορφολογίας <sup>(103)</sup>.

Από διεξαχθείσες μελέτες που αφορούν σε άνδρες με ιστορικό υπογονιμότητας, η συμπληρωματική χορήγηση L-καρνιτίνης με/ή χωρίς ALCAR βελτίωσε τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του σπέρματος (αύξηση συγκέντρωσης <sup>(104)</sup> και κινητικότητας σπερματοζωαρίων <sup>(104-106)</sup>). Η βελτίωση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων ήταν αντιστρόφως ανάλογη της βαρύτητας της ασθενοζωοσπερμίας <sup>(104,105)</sup>. Δεν φαίνεται ότι κάποια από τις δύο μορφές καρνιτίνης που χορηγούνται συμπληρωματικά για την βελτίωση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων υπερχει της άλλης <sup>(107)</sup>.

## Σύνδρομο ευθραυστότητας ηλικιωμένων (Frailty)

Το σύνδρομο ευθραυστότητας των ηλικιωμένων (Frailty) αποτελεί ένα σχετικά προσφάτως περιγραφέν γηριατρικό σύνδρομο, κύριο χαρακτηριστικό του οποίου είναι η αυξημένη ευπάθεια σε διάφορους παράγοντες καταπόνησης, με αποτέλεσμα μειωμένη ικανότητα διατήρησης ή ανάκτησης της ομοιοστασίας του οργανισμού μετά από κάποιο αποσταθεροποιητικό συμβάν <sup>(108)</sup>. Σε παγκόσμιο επίπεδο, υπολογίζεται ότι το ένα τέταρτο του πληθυσμού άνω των 85 ετών εμφανίζει το σύνδρομο, ποσοστό διαρκώς αυξανόμενο λόγω της ολοένα και μεγαλύτερης αναγνωρισιμότητας, με τους πάσχοντες να εμφανίζουν υψηλά επίπεδα νοσηρότητας και θνησιμότητας. Παθοφυσιολογικά θεωρείται ότι εντάσσεται στα πλαίσια της γήρανσης, αντικατοπτρίζοντας την έκπτωση πολύπλοκων μηχανισμών διατήρησης της ομοιοστασίας, η οποία ενεργοποιεί έναν καταρράκτη δυσλειτουργίας, που περιλαμβάνει πολλαπλά συστήματα, όπως το συμπαθητικό νευρικό, το ενδοκρινικό, το κεντρικό νευρικό, το μυοσκελετικό και το ανοσοποιητικό <sup>(109)</sup>. Τα κριτήρια διάγνωσης του συνδρόμου (Fried et al) περιλαμβάνουν: την σημαντικά επιβραδυμένη ταχύτητα βόδισης, την μειωμένη δύναμη λαβής, το χαμηλό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, την ακούσια απώλεια βάρους και την γενικευμένη εξάντληση. Η παρουσία ταυτόχρονα ενός ή δύο κριτηρίων χαρακτηρίζεται ως πρώιμη μορφή του συνδρόμου, ενώ η συνύπαρξη τριών και πλέον κριτηρίων θέτει την διάγνωση.

Η γήρανση μπορεί να θεωρηθεί ως μια προοδευτική διαδικασία άθροισης ποικίλων μορφολογικών και λειτουργικών μεταβολών σε κύτταρα και ιστούς. Οι μεταβολές αυτές συμβαίνουν τυχαία από τα πρώτα στάδια της ζωής στο ζυγωτό, ενώ με την πάροδο του χρόνου συμπεριλαμβάνουν όλα τα κύτταρα του οργανισμού <sup>(111)</sup>. Οι προσπάθειες ερμηνείας και αντιμετώπισης του φαινομένου της γήρανσης έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη διαφόρων θεωριών, μια εκ των οποίων περιλαμβάνει την μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και την άθροιση μεταλλάξεων στο μιτοχονδριακό DNA.

Η διερεύνηση του ρόλου της καρνιτίνης στην αντιμετώπιση του συνδρόμου αποτέλεσε στόχο μιας σχετικά πρόσφατης κλινικής μελέτης και στηρίχθηκε στη θεωρία ότι η σχετιζόμενη με την αύξηση της ηλικίας ανεπάρκεια της καρνιτίνης (age-associated carnitine deficiency) μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του μιτοχονδρίου, συμβάλλοντας στην επιτάχυνση της γήρανσης και στην εμφάνιση του συνδρόμου. Παρόλο όμως που η χορήγηση L-καρνιτίνης (1,5 gr ημερησίως, >10 εβδομάδες) στην μελέτη αυτή συνοδεύτηκε από μείωση του σκορ του Frailty Index και βελτίωση της δύναμης λαβής ηλικιωμένων με πρώιμο σύνδρομο ευθραυστότητας, η διαφορά δεν ήταν σημαντική σε σύγκριση με την ομάδα

ελέγχου <sup>(112)</sup>. Εντούτοις, η ύπαρξη θεωρητικού υποβάθρου, σε συνδυασμό με την έλλειψη αποτελεσματικής φαρμακοθεραπείας, καθιστούν δικαιολογημένη την διεξαγωγή μεγαλύτερου μεγέθους μελετών για την αποσαφήνιση του ρόλου της καρνιτίνης στην βελτίωση της κλινικής πορείας του συνδρόμου.

## Ασφάλεια λήψης Καρνιτίνης

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Γενικά, η καρνιτίνη φαίνεται ότι είναι καλά ανεκτή, όταν χορηγείται ως συμπλήρωμα διατροφής. Δεν έχουν περιγραφεί στην βιβλιογραφία περιπτώσεις τοξικότητας από πρόσληψη υψηλών δόσεων καρνιτίνης. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν περιγραφεί αφορούν στο γαστρεντερικό και περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, επιγαστραλγία και διάρροια. Ημερήσιες δόσεις, που υπερβαίνουν τα 3 gr, μπορεί να προκαλέσουν οσμή ψαριού. Έχει περιγραφεί επίσης πρόκληση διέγερσης σε ορισμένους ασθενείς με νόσο του Alzheimer κατά την χορήγηση ALCAR <sup>(113)</sup>. Παρά την ύπαρξη επίσης ορισμένων αναφορών ότι η χορήγηση L-καρνιτίνης ή ALCAR ενδέχεται να αυξήσει την συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με ιστορικό επιληψίας <sup>(113)</sup>, αυτές δεν επιβεβαιώνονται σε νεότερες ανασκοπήσεις <sup>(114)</sup>. Συμπληρώματα καρνιτίνης που περιέχουν μείγμα D- και L-ισομερών (D, L-καρνιτίνη) έχουν συσχετιστεί με μυϊκή αδυναμία σε ασθενείς με νεφρική νόσο.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Τα συμπληρώματα L-καρνιτίνης πρέπει να χορηγούνται με ιατρική σύσταση και υπό ιατρική παρακολούθηση στην κύηση και γαλουχία. Λόγω έλλειψης δεδομένων που να αφορούν στην ασφάλεια χορήγησης δεν συνιστάται η χορήγηση ALCAR στην κύηση και στην γαλουχία <sup>(113)</sup>.

### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Μια μεγάλη κατηγορία φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει δευτεροπαθή ανεπάρκεια καρνιτίνης με ποικίλους μηχανισμούς, που εμπλέκονται στον φυσιολογικό μεταβολισμό της. Τα φάρμακα αυτά και οι μηχανισμοί που επιδρούν στον μεταβολισμό της καρνιτίνης περιγράφονται στον **πίνακα 37.2**.

Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση δευτεροπαθούς ανεπάρκειας καρνιτίνης από χορήγηση βαλπροϊκού οξέος περιλαμβάνουν:

- την νεαρή ηλικία (<2 ετών),
- την σοβαρότητα της υποκείμενης νευρολογικής νοσολογίας,
- την χρήση πολλαπλών αντιεπιληπτικών φαρμάκων,
- την πτωχή διατροφή,
- και την κατανάλωση κετογόνου διαίτας <sup>(115)</sup>

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΡΝΙΤΙΝΗΣ	
Φάρμακο	Μηχανισμός πρόκλησης Ανεπάρκειας Καρνιτίνης
Κινιδίνη	Μείωση της επαναρρόφησης της καρνιτίνης από το νεφρό, λόγω αλληλεπίδρασης με τον μεταφορέα OCTN2 των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων και ως εκ τούτου αύξηση της νεφρικής κάθαρσης.
Βεραπαμίλη	
Εμετίνη	
Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες (Ιφωσφαμίδη, Σισπλατίνη)	
Βαλπροϊκό οξύ	Μείωση της επαναρρόφησης της καρνιτίνης από το νεφρό, λόγω αλληλεπίδρασης με τον μεταφορέα OCTN2 των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων και ως εκ τούτου αύξηση της νεφρικής κάθαρσης.  Διαταραχή της ηπατικής βιοσύνθεσης καρνιτίνης με παραγωγή βαλπροϋλ-καρνιτίνης, η οποία αποβάλλεται στα ούρα.
Φαρμακευτικές ουσίες που περιέχουν Πιβαλικό οξύ (π.χ. πιβαμπιμικιλίνη)	Το πιβαλικό οξύ δημιουργεί σύμπλοκο με την καρνιτίνη, με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η επαναρρόφηση της σπειραματικά διηθούμενης καρνιτίνης από το νεφρικό σωληνάριο.

Πίνακας 37.2: Φαρμακευτικώς επαγόμενη ανεπάρκεια Καρνιτίνης.

#### Βιβλιογραφία

1. Rebouche CJ. Carnitine. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006:537-544.
2. Fraenkel G, Friedman S. Carnitine. *Vitam Horm*. 1957;15:73-118.
3. De Grandis D, Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D*. 2002;3(4):223-231.
4. Seim H, Eichler K, Kleber H. L(-)-Carnitine and its precursor, gamma-butyrobetaine. In: Kramer K, Hoppe P, Packer L, eds. *Nutraceuticals in Health and Disease Prevention*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2001:217-256.
5. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1033:30-41.
6. Rebouche CJ. Carnitine. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore; 2014:440-446.
7. Rebouche CJ. Ascorbic acid and carnitine biosynthesis. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(6 Suppl):1147S-1152S.
8. Evans AM, Fornasini G. Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clin Pharmacokinetic*. 2003;42(11):941-967.
9. Lombard KA, Olson AL, Nelson SE, Rebouche CJ. Carnitine status of lactoovo vegetarians and strict vegetarian adults and children. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(2):301-306.
10. Rebouche CJ, Chenard CA. Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification and quantification of urinary and fecal metabolites. *J Nutr*. 1991;121(4):539-546.
11. Gross CJ, Henderson LM, Savaiano DA. Uptake of L-carnitine, D-carnitine and acetyl-L-carnitine by isolated guinea-pig enterocytes. *Biochim Biophys Acta*. 1986;886(3):425-433.
12. Rebouche CJ, Lombard KA, Chenard CA. Renal adaptation to dietary carnitine in humans. *Am J Clin Nutr*. 1993;58(5):660-665.
13. Rebouche CJ. L-carnitine. In: Erdman JWW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. ILSI/Wiley-Blackwell; 2012:391-404.
14. McGrane MM. Carbohydrate metabolism-synthesis and oxidation. In: Stipanuk MH, ed. *Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2000:158-210.
15. Solarska K, Lewinska A, Karowicz-Bilinska A, Bartosz G. The antioxidant properties of carnitine in vitro. *Cell Mol Biol Lett*. 2010;15(1):90-97.
16. Costell M, O'Connor JE, Grisolia S. Age-dependent decrease of carnitine content in muscle of mice and humans. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;161(3):1135-1143.
17. Karlic H, Lohninger A, Laschan C, et al. Downregulation of carnitine acyltransferases and organic cation transporter OCTN2 in mononuclear cells in healthy elderly and patients with myelodysplastic syndromes. *J Mol Med (Berl)*. 2003;81(7):435-442.
18. Hagen TM, Ingersoll RT, Wehr CM, et al. Acetyl-L-carnitine fed to old rats partially restores mitochondrial function and ambulatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(16):9562-9566.
19. Pesce V, Fracasso F, Cassano P, Lezza AM, Cantatore P, Gadaleta MN. Acetyl-L-carnitine supplementation to old rats partially reverts the age-related mitochondrial decay of soleus muscle by activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha-dependent mitochondrial biogenesis. *Rejuvenation Res*. 2010;13(2-3):148-151.
20. Gomez LA, Heath SH, Hagen TM.

- Acetyl-L-carnitine supplementation reverses the age-related decline in carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT1) activity in interfibrillar mitochondria without changing the L-carnitine content in the rat heart. *Mech Ageing Dev.* 2012;133(2-3):99-106.
21. Muthuswamy AD, Vedagiri K, Ganesan M, Chinnakannu P. Oxidative stress-mediated macromolecular damage and dwindle in antioxidant status in aged rat brain regions: role of L-carnitine and DL-alpha-lipoic acid. *Clin Chim Acta.* 2006;368(1-2):84-92.
  22. Kumaran S, Panneerselvam KS, Shila S, Sivarajan K, Panneerselvam C. Age-associated deficit of mitochondrial oxidative phosphorylation in skeletal muscle: role of carnitine and lipoic acid. *Mol Cell Biochem.* 2005;280(1-2):83-89.
  23. Kumaran S, Subathra M, Balu M, Panneerselvam C. Supplementation of L-carnitine improves mitochondrial enzymes in heart and skeletal muscle of aged rats. *Exp Aging Res.* 2005;31(1):55-67.
  24. Savitha S, Panneerselvam C. Mitochondrial membrane damage during aging process in rat heart: potential efficacy of L-carnitine and DL alpha lipoic acid. *Mech Ageing Dev.* 2006;127(4):349-355.
  25. Savitha S, Sivarajan K, Haripriya D, Kokilavani V, Panneerselvam C. Efficacy of levo carnitine and alpha lipoic acid in ameliorating the decline in mitochondrial enzymes during aging. *Clin Nutr.* 2005;24(5):794-800.
  26. Sethumadhavan S, Chinnakannu P. Carnitine and lipoic Acid alleviates protein oxidation in heart mitochondria during aging process. *Biogerontology.* 2006;7(2):101-109.
  27. Sundaram K, Panneerselvam KS. Oxidative stress and DNA single strand breaks in skeletal muscle of aged rats: role of carnitine and lipoic acid. *Biogerontology.* 2006;7(2):111-118.
  28. Sethumadhavan S, Chinnakannu P. L-carnitine and alpha-lipoic acid improve age-associated decline in mitochondrial respiratory chain activity of rat heart muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(7):650-659.
  29. Tamilselvan J, Jayaraman G, Sivarajan K, Panneerselvam C. Age-dependent upregulation of p53 and cytochrome c release and susceptibility to apoptosis in skeletal muscle fiber of aged rats: role of carnitine and lipoic acid. *Free Radic Biol Med.* 2007;43(12):1656-1669.
  30. Aliev G, Liu J, Shenk JC, et al. Neuronal mitochondrial amelioration by feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to aged rats. *J Cell Mol Med.* 2009;13(2):320-333.
  31. Stanley CA. New genetic defects in mitochondrial fatty acid oxidation and carnitine deficiency, *Adv Pediatr* 1987;34 59-88.
  32. Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children, *Ann NY Acad Sci* 2004;1033: 42-51
  33. Martinuzzi A, L Vergani, M Rosa and C Angelini. L-carnitine uptake in differentiating human cultured muscle *Biochim Biophys Acta* 1095 1991; 3: 217-22
  34. Angelini C, L Vergani and A Martinuzzi. Clinical and biochemical aspects of carnitine deficiency and insufficiency: transport defects and inborn errors of beta-oxidation, *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992;29 (3-4): 217-42
  35. Shapira Y, B Glick, S Harel, JJ Vattin and A Gutman. Infantile idiopathic myopathic carnitine deficiency: treatment with L-carnitine, *Pediatr Neurol* 1993;9 (1): 35-8
  36. Gregory MJ, Schwartz GJ. Diagnosis and treatment of renal tubular disorders. *Semin Nephrol.* 1998;18(3):317-329.
  37. Ferrari R E, Cicchitelli GM, Mele D, Fucili A, Ceconi C. Therapeutic effects of L-Carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: A Review, *Ann NY Acad Sci* 2004;1033: 79-91.
  38. Leschke M, Rumpf KW, Eisenhauer T, et al. Quantitative assessment of Lcarnitine loss during hemodialysis and hemofiltration, *Kidney Int* 1983;24: 143-146 95.
  39. Bellinghieri, G, D Santoro, M Calvani, A Mallamace and V Savica. Carnitine and hemodialysis, *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (3 Suppl 1): S116-22.
  40. Labonia WD. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin, *Am J Kidney Dis* 1995; 26 (5): 757-64 99.
  41. Ahmad S, Vesela E, J Racek, L Trefil, V Jankovy'ch and M Pojer. Effect of Lcarnitine supplementation in hemodialysis patients, *Nephron* 2001;88 (3): 218- 23 100.
  42. Ahmad S. L-carnitine in dialysis patients, *Semin Dial* 2001;14 (3): 209-17 101.
  43. Siami, G, ME Clinton, R Mrak, J Griffis and W Stone. Evaluation of the effect of intravenous L-carnitine therapy on function, structure and fatty acid metabolism of skeletal muscle in patients receiving chronic hemodialysis, *Nephron* 1991;57 (3): 306-13 102.
  44. Hiatt WR, BJ Koziol, JI Shapiro and EP Brass. Carnitine metabolism during exercise in patients on chronic hemodialysis, *Kidney Int* 41 1992;6: 1613-9.
  45. Ringseis R, Keller J, Eder K. Mechanisms underlying the anti-wasting effect of L-carnitine supplementation under pathologic conditions: evidence from experimental and clinical studies. *Eur J Nutr.* 2013;52(5):1421-1442.
  46. Xu Y, Jiang W, Chen G, et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(2):333-338.
  47. Vidal-Casariago A, Burgos-Pelaez R, Martinez-Faedo C, et al. Metabolic effects of L-carnitine on type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121(4):234-238.
  48. Asadi M, Rahimlou M, Shishehbor F, Mansoori A. The effect of l-carnitine supplementation on lipid profile and glycaemic control in adults with cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2019;
  49. Menotti Calvani Emilia Reda Edoardo Arrigoni-Martelli. Regulation by carnitine of myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism under normal and pathological conditions, *Basic Res Cardiol* 2000;95:75-83.
  50. Cacciatore L, Cerio R, Ciarimboli M, et al. The therapeutic effect of L-carnitine in patients with exercise-induced stable angina: a controlled study. *Drugs Exp Clin Res.* 1991;17(4):225-235.
  51. Cherchi A, Lai C, Angelino F, et al. Effects of L-carnitine on exercise tolerance in chronic stable angina: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled crossover study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1985;23(10):569-572.
  52. Iyer RN, Khan AA, Gupta A, Vajifdar BU, Lokhandwala YY. L-carnitine moderately improves the exercise tolerance in chronic stable angina. *J Assoc Physicians India.* 2000;48(11):1050-1052.
  53. Davini P, Bigalli A, Lamanna F, Boem A. Controlled study on L-carnitine therapeutic efficacy in post-infarction. *Drugs Exp Clin Res.* 1992;18(8):355-365.
  54. Xue YZ, Wang LX, Liu HZ, Qi XW, Wang XH, Ren HZ. L-carnitine as an adjunct therapy to percutaneous coronary intervention for non-ST elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007;21(6):445-448.
  55. Iyer R, Gupta A, Khan A, Hiremath S, Lokhandwala Y. Does left ventricular function improve with L-carnitine after acute myocardial infarction? *J Postgrad Med.* 1999;45(2):38-41.
  56. Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P, Boni L, Rizzon P, Iliceto S. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial. *Cardiology.* 2006;106(4):215-223.

57. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(6):544-551.
58. Ruiz M, Labarthe F, Fortier A, et al. Circulating acylcarnitine profile in human heart failure: a surrogate of fatty acid metabolic dysregulation in mitochondria and beyond. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;313(4):H768-h781.
59. Ueland T, Svardal A, Oie E, et al. Disturbed carnitine regulation in chronic heart failure--increased plasma levels of palmitoyl-carnitine are associated with poor prognosis. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1892-1899.
60. Yoshihisa A, Watanabe S, Yokokawa T, et al. Associations between acylcarnitine to free carnitine ratio and adverse prognosis in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2017;4(3):360-364
61. Song X, Qu H, Yang Z, Rong J, Cai W, Zhou H. Efficacy and safety of L-carnitine treatment for chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int.* 2017;2017:6274854.
62. Brevetti G, Perna S, Sabba C, Martone VD, Condorelli M. Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication: double-blind, placebo-controlled, dose titration, multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(6):1411-1416.
63. Brevetti G, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(5):1618-1624.
64. Hiatt WR. Carnitine and peripheral arterial disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1033:92-98.
65. Luo T, Li J, Li L, et al. A study on the efficacy and safety assessment of propionyl-L-carnitine tablets in treatment of intermittent claudication. *Thromb Res.* 2013;132(4):427-432.
66. Santo SS, Sergio N, Luigi DP, et al. Effect of PLC on functional parameters and oxidative profile in type 2 diabetes-associated PAD. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72(3):231-237.
67. Brass EP, Koster D, Hiatt WR, Amato A. A systematic review and meta-analysis of propionyl-L-carnitine effects on exercise performance in patients with claudication. *Vasc Med.* 2013;18(1):3-12.
68. Delaney CL, Spark JI, Thomas J, Wong YT, Chan LT, Miller MD. A systematic review to evaluate the effectiveness of carnitine supplementation in improving walking performance among individuals with intermittent claudication. *Atherosclerosis.* 2013;229(1):1-9.
69. Natural Medicines. Carnitine: professional handout/administration and dosing. Available at: <https://naturalmedicines-therapeuticresearch-com>.
70. Nicholas PK, Kempainen JK, Holzemer WL, Nokes KM, Eller LS, Cor175 less IB, et al. Self-care management for neuropathy in HIV disease. *AIDS Care.* 2002 Dec;14(6):763-71.
71. Nicholas PK, Kempainen JK, Canaval GE, Corless IB, Sefcik EF, Nokes KM, et al. Symptom management and self-care for peripheral neuropathy in HIV/AIDS. *AIDS Care.* 2007 Feb;19(2):179-89.
72. Brinkman K, H J ter Hofstede HJ, Burger DM, Smeitink JA, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *Aids.* 1998 Oct 1;12(14):1735-44
73. Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med.* 1995 May;1(5):417-22. 169.
74. Lewis W, Copeland WC, Day BJ. Mitochondrial dna depletion, oxidative stress, and mutation: mechanisms of dysfunction from nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Lab Invest.* 2001 Jun;81(6):777-90.
75. Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1990 May;28(5):297-30.
76. Osio M, Muscia F, Zampini L, et al. Acetyl-L-carnitine in the treatment of painful antiretroviral toxic neuropathy in human immunodeficiency virus patients: an open label study. *J Peripheral Nerv Syst.* 2006;11(1):72-76.
77. Valcour V, Yeh TM, Bartt R, et al. Acetyl-L-carnitine and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated neuropathy in HIV infection. *HIV Med.* 2009;10(2):103-110.
78. Hart AM, Wilson AD, Montovani C, et al. Acetyl-L-carnitine: a pathogenesis based treatment for HIV-associated antiretroviral toxic neuropathy. *Aids.* 2004;18(11):1549-1560.
79. Herzmann C, Johnson MA, Youle M. Long-term effect of acetyl-L-carnitine for antiretroviral toxic neuropathy. *HIV Clin Trials.* 2005;6(6):344-350.
80. Sima AA, Calvani M, Mehra M, Amato A. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Care.* 2005;28(1):89-94.
81. Li S, Chen X, Li Q, et al. Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *J Diabetes Investig.* 2016;7(5):777-785.
82. Campone M, Berton-Rigaud D, Joly-Lobbedez F, et al. A double-blind, randomized phase II study to evaluate the safety and efficacy of acetyl-L-carnitine in the prevention of sagopilone-induced peripheral neuropathy. *Oncologist.* 2013;18(11):1190-1191.
83. Sun Y, Shu Y, Liu B, et al. A prospective study to evaluate the efficacy and safety of oral acetyl-L-carnitine for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Exp Ther Med.* 2016;12(6):4017-4024.
84. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2627-2633.
85. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, et al. Two-year trends of taxane-induced neuropathy in women enrolled in a randomized trial of acetyl-L-carnitine (SWOG S0715). *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(6):669-676.
86. Nasca C, Bigio B, Lee FS, Young SP, Kautz MM, Albright A, Beasley J, Millington DS, Mathé AA, Kocsis JH, Murrough JW, McEwen BS, Rasgon N. Acetyl-L-carnitine deficiency in patients with major depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Aug 21;115(34):8627-8632.
87. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, Ajnakina O, Carvalho AF, Maggi S. Acetyl-L-carnitine supplementation and the treatment of depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med.* 2018;80(2):154-159.
88. Meister R, von Wolff A, Mohr H, et al. Comparative safety of pharmacologic treatments for persistent depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(5):e0153380.
89. Cristofano A, Sapere N, La Marca G, et al. Serum levels of acyl-carnitines along the continuum from normal to Alzheimer's dementia. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155694.
90. Pettegrew JW, Klunk WE, Panchalingam K, Kanfer JN, McClure RJ. Clinical and neurochemical effects of acetyl-L-carnitine in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1995;16(1):1-4.
91. Spagnoli A, Lucca U, Menasce G, et al. Long-term acetyl-L-carnitine treatment in Alzheimer's disease. *Neurology.* 1991;41(11):1726-1732.
92. Sano M, Bell K, Cote L, et al. Double-blind parallel design pilot study of acetyl levocarnitine in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1992;49(11):1137-1141.
93. Thal LJ, Carta A, Clarke WR, et al. A 1-year multicenter placebo-controlled study of acetyl-L-carnitine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology.* 1996;47(3):705-711.
94. Thal LJ, Calvani M, Amato A, Carta A. A 1-year controlled trial of acetyl-L-car-

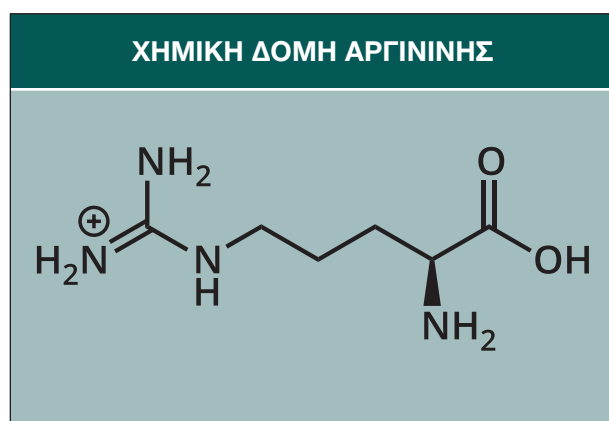


- nitine in early-onset AD. *Neurology*. 2000;55(6):805-810.
95. Brooks JO, 3rd, Yesavage JA, Carta A, Bravi D. Acetyl L-carnitine slows decline in younger patients with Alzheimer's disease: a reanalysis of a double-blind, placebo-controlled study using the trilinear approach. *Int Psychogeriatr*. 1998;10(2):193-203.
  96. Hudson S, Tabet N. Acetyl-L-carnitine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):Cd003158.
  97. Montgomery SA, Thal LJ, Amrein R. Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacology*. 2003;18(2):61-71.
  98. Hansford, R and Castrol F. Age-linked changes in the activity of enzymes of the tricarboxylic acid cycle and lipid oxidation, and of carnitine content, in muscles of the rat, *Mech Ageing Dev* 1982; 19: 191-200.
  99. Malaguamera M. Carnitine derivatives: clinical usefulness. *Current Opinion in Gastroenterology* 2012;28(2):166-76.
  100. Malaguamera M. Acetyl-L-carnitine in hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease* 2013;28(2):193-9.
  101. Arturo J Martí-Carvajal, Christian Gluud, Ingrid Arevalo-Rodriguez, Cristina Elena Martí-Amarista. Acetyl-L-carnitine for patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan; 2019(1): CD011451.
  102. Jeulin C, Lewin LM. Role of free L-carnitine and acetyl-L-carnitine in post-gonadal maturation of mammalian spermatozoa. *Hum Reprod Update*. 1996;2(2):87-102.
  103. Matalliotakis I, Koumantaki Y, Evageliou A, Matalliotakis G, Goumenou A, Koumantakis E. L-carnitine levels in the seminal plasma of fertile and infertile men: correlation with sperm quality. *Int J Fertil Women's Med*. 2000;45(3):236-240.
  104. Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertil Steril*. 2003;79(2):292-300.
  105. Lenzi A, Sgro P, Salacone P, et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined l-carnitine and l-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril*. 2004;81(6):1578-1584.
  106. Balercia G, Regoli F, Armeni T, Koverech A, Mantero F, Boscaro M. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertil Steril*. 2005;84(3):662-671.
  107. Buhling K, Schumacher A, Eulenburg CZ, Laakmann E. Influence of oral vitamin and mineral supplementation on male infertility: a meta-analysis and systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(2):269-27
  108. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013 Mar 2;381(9868):752-62.
  109. Pegorari MS, Tavares DM. Factors associated with the frailty syndrome in elderly individuals living in the urban area. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2014 Oct;22(5):874-82.
  110. Crensil V. Mechanistic contribution of carnitine deficiency to geriatric frailty. *Ageing Res Rev*. 2010;9(3):265-268.
  111. Harman D. Free radical theory an update. *Annals NYAS* 2006.
  112. Badrasawi M, Shahar S, Zahara AM, Nor Fadilah R, Singh DK. Efficacy of L-carnitine supplementation on frailty status and its biomarkers, nutritional status, and physical and cognitive function among prefrail older adults: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1675-1686.
  113. Hendler SS, Rovik DR. Acetyl-L-Carnitine. *PDR for Nutritional Supplements*. 2nd ed. Montvale: Thomson Reuters; 2008:13-16.
  114. Zeiler FA, Sader N, Gillman LM, West M. Levocarnitine induced seizures in patients on valproic acid: A negative systematic review. *Seizure*. 2016;36:36-39.
  115. Natural Medicines. Carnitine: professional handout/drug interactions. Available at: <https://naturalmedicines-therapeuticresearch-com>.

## 38. Αργινίνη

### Εισαγωγή

Η αργινίνη απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1886 από τους E. Schulze και E. Steiger και υπάγεται στα πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα. Μαζί με την λυσίνη και την ιστιδίνη αποτελούν βασικά αμινοξέα, τα οποία με βάση τη χημική τους δομή χαρακτηρίζονται και ως διάμινο-μονοκαρβοξυλικά οξέα (περιέχουν μία  $-COOH$  και δύο  $-NH_2$  ομάδες). Ο μοριακός τύπος και το μοριακό βάρος της αργινίνης είναι:  $C_6H_{14}N_4O_2$  και 174,20 Da αντίστοιχα (Εικόνα 38.1).



**Εικόνα 38.1: Χημική δομή Αργινίνης.** Η πλευρική αλυσίδα της αργινίνης αποτελείται από τρεις υδροφοβικές μεθυλενομάδες και μια ισχυρά βασική δ-γουανιδινο ομάδα. Σε υδατικό περιβάλλον, η γουανιδινομάδα είναι ιονισμένη, θετικά φορτισμένη σε ολόκληρο το εύρος pH, καθιστώντας το μόριο της αργινίνης ως υδρόφιλο. Οι ιδιαίτερες φυσικοχημικές ιδιότητες της αργινίνης έχουν ως αποτέλεσμα να εναποτίθεται στο εξωτερικό τμήμα των σχηματιζόμενων πρωτεϊνών, αλληλεπιδρώντας με το περιβάλλον και αποτελώντας ιδανικό σημείο διεπαφής με άλλες πρωτεΐνες.

Η πλευρική αλυσίδα της αργινίνης περιέχει μια ισχυρά βασική δ-γουανιδινο ομάδα, η οποία σε φυσιολογικό pH είναι ιονισμένη και θετικά φορτισμένη. Το γεγονός αυτό προσδίδει ιδιαίτερες φυσικοχημικές ιδιότητες στο αμινοξύ, κάτι που μεταφράζεται σε συγκεκριμένη τοποθέτηση του επί του πεπτιδικού σκελετού κατά την πρωτεϊνοσύνθεση.

Η αργινίνη μαζί με την γλουταμίνη θεωρούνται ως «υπό προϋποθέσεις απαραίτητα» αμινοξέα. Αυτό σημαίνει ότι υπό φυσιολογικές συνθήκες ο οργανισμός καλύπτει τις ανάγκες του με την ενδογενή βιοσύνθεσή της, όμως σε ορισμένες συνθήκες, όπως είναι το τραύμα ή η βαριά νόσος, οι ανάγκες του οργανισμού αδυνατούν να καλυφθούν και ως εκ τούτου καθίσταται αναγκαία η συμπληρωματική της λήψη μέσω τροφής<sup>(1,2)</sup>.

Βιολογικά, εκτός της πρωτεϊνοσύνθεσης, διαδραματίζει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία του οργανισμού, καθώς αποτελεί ενδιάμεσο μεταβολίτη του

κύκλου της ουρίας, του κύκλου του NO (νιτρικό οξείδιο) και μεταβολικό υπόστρωμα για την σύνθεση της κρεατίνης<sup>(1)</sup>. Η συμμετοχή της αργινίνης στην παραγωγή του νιτρικού οξειδίου από το αγγειακό ενδοθήλιο και ο ρόλος που διαδραματίζει το νιτρικό οξείδιο στον αγγειακό τόνο αποτελεί τον κύριο λόγο διεξαγωγής της πλειονότητας των κλινικών μελετών με αργινίνη, καθώς η ρύθμιση του αγγειακού τόνου και της αιμάτωσης αποτελούν βασικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται σε πληθώρα νοσημάτων. Επιπροσθέτως, ο ρόλος της αγγειακής αιμάτωσης στην φυσιολογία της άσκησης καθιστά την αργινίνη ως ένα δημοφιλές συμπλήρωμα διατροφής για αθλητές.

### Μεταβολισμός Αργινίνης

Το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για τον μεταβολισμό της αργινίνης στον άνθρωπο χρονολογείται εδώ και αρκετές δεκαετίες. Οι πρώιμες μελέτες αφορούσαν στην συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης και του κύκλου της ουρίας, ακολουθούμενες από μελέτες για την *de novo* σύνθεση της αργινίνης και την βιοσύνθεση της κρεατίνης.

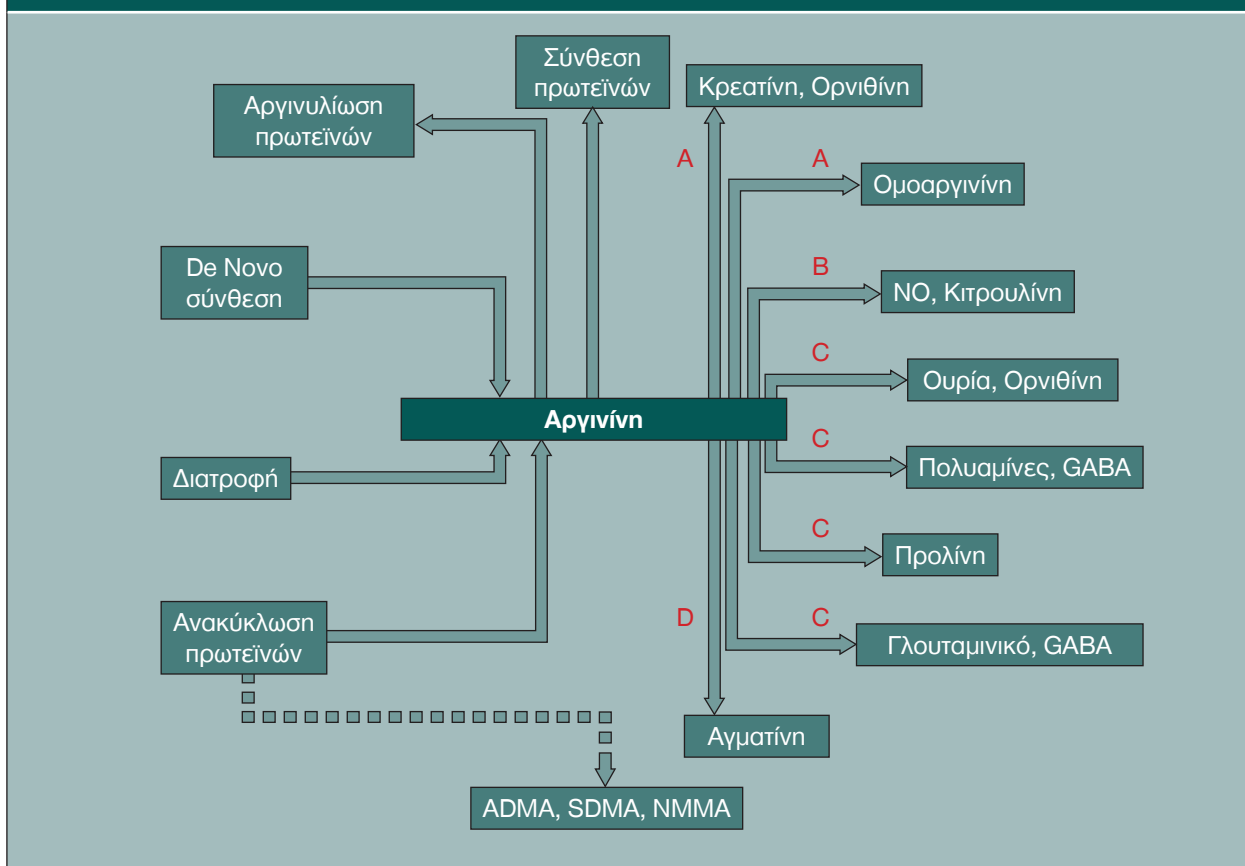
Την δεκαετία του '80 παρουσιάστηκε έκρηξη δημοσιεύσεων κατόπιν του καθορισμού των βιολογικών ρόλων του νιτρικού οξειδίου. Παρά το γεγονός ότι πολλά γονίδια και πρωτεΐνες, που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της αργινίνης, έχουν απομονωθεί και χαρακτηριστεί τις τελευταίες δεκαετίες, η διαδικασία συνεχίζεται έως και σήμερα.

Το γεγονός ότι στον μεταβολισμό της αργινίνης εμπλέκεται ένας μεγάλος αριθμός ενζύμων με πολλαπλές ισομορφές και ιστικά εξαρτώμενη έκφραση, καθιστούν την διαδικασία περιγραφής του μεταβολισμού της αργινίνης και των παθολογιών που προκύπτουν ως απόρροια της διαταραχής του σημαντική και συνεχιζόμενη πρόκληση για την επιστημονική κοινότητα<sup>(4)</sup>. Επιπροσθέτως, τα κύτταρα μπορεί να περιέχουν πολλαπλές ενδοκυττάριας δεξαμενές αργινίνης, οι οποίες δεν είναι εξίσου προσιτές σε όλα τα ένζυμα που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της αργινίνης, προσθέτοντας επιπλέον εμπόδια στην πληρέστερη κατανόηση του μεταβολισμού της<sup>(4)</sup>.

Ο μεταβολισμός της αργινίνης και οι σημαντικότεροι μεταβολίτες που παράγονται με την χρήση της αργινίνης ως υπόστρωμα απεικονίζονται απλουστευτικά στην **εικόνα 38.2**.

Ορισμένοι μεταβολίτες της αργινίνης (π.χ. ορνιθίνη και κιτρουλίνη) μπορούν να παραχθούν από >1 ένζυμα. Επίσης ορισμένοι μεταβολίτες (π.χ. NO και γλουταμινικό) μπορούν να παραχθούν από ενζυμικές αντιδράσεις που δεν περιλαμβάνουν αργινίνη ή μεταβολίτες αργινίνης.

## Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΟΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΕΡΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ ΤΗΣ ΑΡΓΙΝΙΝΗΣ



**Εικόνα 38.2:** Απλουστευμένη σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της Αργινίνης και των σημαντικότερων μεταβολιτών της. **A:** Αργινίνη / Γλυκίνη αμινοτρανσφεράση, **B:** NO συνθάσης, **C:** Αργινάσες, **D:** Δεκαρβοξυλάση αργινίνης, **ADMA:** ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη, **SDMA:** συμμετρική διμεθυλαργινίνη, **NMMA:** NG-μονομεθύλ-L-αργινίνη.

Η αργινίνη που χρησιμοποιείται μεταβολικά από τον οργανισμό αποτελεί το άθροισμα της αργινίνης που συντίθεται ενδογενώς, της αργινίνης που λαμβάνεται από την διατροφή και της αργινίνης που προκύπτει από τον καταβολισμό των πρωτεϊνών.

### Ενδογενής βιοσύνθεση Αργινίνης

Στον άνθρωπο, η ενδογενής βιοσύνθεση της αργινίνης λαμβάνει χώρα επί του εντερονεφρικού άξονα (Intestinal-renal axis of arginine synthesis) <sup>(4)</sup>. Ο άξονας αυτός περιλαμβάνει την σύνθεση κιτρουλίνης στα εντεροκύτταρα, η οποία, εισερχόμενη στην συστηματική κυκλοφορία, προσλαμβάνεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου των νεφρών, όπου μετατρέπεται σε αργινίνη.

Η σύνθεση της κιτρουλίνης στα εντεροκύτταρα γίνεται από την γλουταμίνη, από την αργινίνη που λαμβάνεται μέσω της διατροφής και από την προλίνη. Και στα 3 μονοπάτια παράγεται ως ενδιάμεσος κοινός μεταβολίτης η ορνιθίνη, που με την επίδραση της καρβύμ-

λο-τρανσφεράσης της ορνιθίνης τρέπεται σε κιτρουλίνη. Η κιτρουλίνη εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία και προσλαμβάνεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου των νεφρών, όπου με την επίδραση της συνθετάσης του αργινοπλεκτρικού και της λύσης του αργινοπλεκτρικού τρέπεται σε αργινίνη <sup>(4)</sup> (**Εικόνα 38.3**).

Παρόλο που η γλουταμίνη θεωρείται κλασικά ως ο κύριος πρόδρομος μεταβολίτης για την βιοσύνθεση της κιτρουλίνης και ως εκ τούτου της αργινίνης, πειράματα καθορισμού του ποσοτικού προσδιορισμού των πρόδρομων μεταβολιτών της σύνθεσης αργινίνης χαρακτηρίζονται από σημαντική ετερογένεια αποτελεσμάτων <sup>(7-10)</sup>. Θεωρείται ότι τουλάχιστον το 50% του άνθρακα, που χρησιμοποιείται για την βιοσύνθεση αργινίνης, προέρχεται από τον ανθρακικό σκελετό της γλουταμίνης <sup>(11)</sup> και το 40% από τον ανθρακικό σκελετό της προλίνης <sup>(12)</sup>. Άλλες μελέτες εντούτοις ανεβάζουν σημαντικά το ποσοστό συνεισφοράς άνθρακα της γλουταμίνης στην βιοσύνθεση αργινίνης <sup>(13)</sup>.

Αν και ο νεφρός αποτελεί το κύριο όργανο της μετατροπής της κιτρουλίνης σε αργινίνη, ένα ποσοστό μετατροπής που φθάνει έως το 40% μπορεί να συμβεί σε εξωνεφρικούς ιστούς <sup>(5)</sup>. Η ενδογενής βιοσύνθεση της αργινίνης επαρκεί υπό φυσιολογικές συνθήκες για την κάλυψη των μεταβολικών αναγκών του οργανισμού. Ως εκ τούτου, η αργινίνη δεν θεωρείται απαραίτητο αμινοξύ. Ωστόσο, η de novo σύνθεση δεν επαρκεί για την κάλυψη μεταβολικών αναγκών κατά την πρώιμη ανάπτυξη, κατά την διάρκεια λοίμωξης ή φλεγμονής ή υπό συνθήκες στις οποίες επηρεάζονται μεταβολικές λειτουργίες των νεφρών ή/και του ήπατος. Ως εκ τούτου, η αργινίνη θεωρείται ως «υπό προϋποθέσεις απαραίτητο» αμινοξύ.

## Εξωγενώς προσλαμβανόμενη Αργινίνη

### Διατροφικές πηγές Αργινίνης

Πλούσιες διατροφικές πηγές αργινίνης αποτελούν οι τροφές φυτικής ή ζωικής προελεύσεως με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη, όπως είναι οι ξηροί καρποί (ιδιαίτερως τα φιστίκια και καρύδια), το κόκκινο κρέας, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα θαλασσινά, τα δημητριακά (βρώμη και σιτάρι), η σοκολάτα, το καρπούζι και τα όσπρια (ιδιαίτερα τα φασόλια σόγιας και τα ρεβίθια). Η μέση διατροφική πρόσληψη αργινίνης στον ενήλικο κυμαίνεται στα 5 gr <sup>(14)</sup> και θεωρείται ότι καλύπτει το 20% των αναγκών του οργανισμού, με το υπόλοιπο 80% να καλύπτεται από την ενδογενή βιοσύνθεση <sup>(15)</sup>.

### Συμπληρώματα διατροφής Αργινίνης

Η HCl αργινίνη (υδροχλωρική αργινίνη) αποτελεί την κύρια χημική μορφή των συμπληρωμάτων αργινίνης. Ένας εναλλακτικός τρόπος αύξησης των επιπέδων αργινίνης του οργανισμού αποτελούν τα συμπληρώματα κιτρουλίνης, καθώς η κιτρουλίνη με την δράση της συνθετάσης του αργινοπλεκτρικού και της λύσης του αργινοπλεκτρικού των επιθηλιακών κυττάρων του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου τρέπεται σε αργινίνη<sup>(4)</sup>. Αξίζει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι δεν συμβαίνει το αντίστροφο, δηλαδή η χορήγηση αργινίνης ως συμπλήρωμα διατροφής δεν επηρεάζει τα επίπεδα κιτρουλίνης του οργανισμού.

## Απορρόφηση και συστηματική κυκλοφορία Αργινίνης

Η αργινίνη που λαμβάνεται από την διατροφή ή/και τα συμπληρώματα διατροφής απορροφάται από τα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου από μια ομάδα κυτταρικών μεταφορέων, που είναι υπεύθυνοι για την απορρόφηση των αμινοξέων (σύστημα Y<sup>+</sup> <sup>(17,18)</sup> του συστήματος μεταφοράς κατιονικών αμινοξέων (CAT)<sup>(17-20)</sup>, σύστημα Y<sup>L</sup> <sup>(21-23)</sup>, system B<sup>0,+</sup> <sup>(23)</sup> και

σύστημα b<sup>0,+</sup> <sup>(21)</sup>. Ο βαθμός απορρόφησης εξαρτάται από την προσλαμβανόμενη ποσότητα αργινίνης, καθιστώντας την εντερική απορρόφηση ως έναν ρυθμιστικό μηχανισμό της ομοιοστασίας της αργινίνης του οργανισμού. Σε χαμηλές δόσεις (έως 6 gr) κυμαίνεται στο 68 (+/-9) % <sup>(16)</sup>, ενώ σε υψηλότερες (έως 6 gr) το ποσοστό απορρόφησης πέφτει στο 20% περίπου <sup>(24)</sup>.

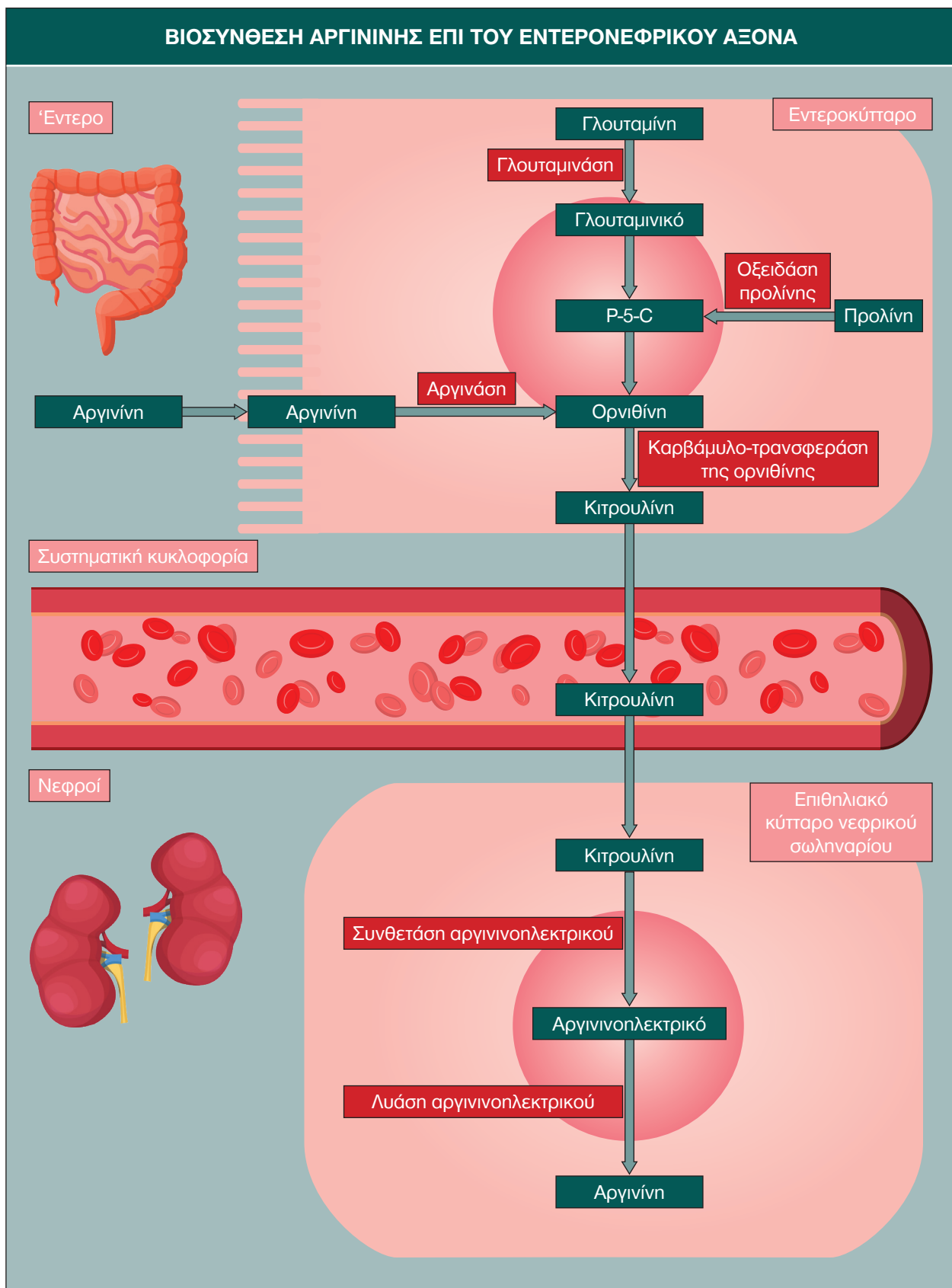
Υπολογίζεται ότι μόνο το 60% της αργινίνης που προλαμβάνεται από την διατροφή εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία, καθώς το 40% αυτής παραμένει στο εσωτερικό των εντεροκυττάρων για την παραγωγή βιολογικών δρώντων μορίων και την κάλυψη των μεταβολικών τους αναγκών. Το συγκεκριμένο μεταβολικό χαρακτηριστικό ωστόσο διαφέρει σημαντικά στα νεογνά. Η αργινάση των εντεροκυττάρων του λεπτού εντέρου των νεογνών χαρακτηρίζεται από μικρή δραστηριότητα και ως εκ τούτου το σύνολο σχεδόν της λαμβανόμενης από την διατροφή αργινίνης, που δεν χρησιμοποιείται σε τοπικό επίπεδο για πρωτεϊνική σύνθεση εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία.

## Ενδοκυττάρια δεξαμενή Αργινίνης

Η ενδοκυττάρια δεξαμενή αργινίνης σχηματίζεται από 3 πιθανές πηγές: την πρόσληψη της εξωκυτταρίου αργινίνης, την de novo σύνθεση αργινίνης και την αργινίνη που απελευθερώνεται από την αποδόμηση των κυτταρικών πρωτεϊνών. Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν διαθέτουν όλοι οι τύποι κυττάρων την ικανότητα de novo βιοσύνθεσης αργινίνης. Εντός του κυττάρου επίσης ανευρίσκονται πολλαπλές επιμέρους δεξαμενές αργινίνης (διαμερισματοποίηση) <sup>(4)</sup>. Μεταξύ των ενδοκυττάρων δεξαμενών υπάρχει μεταφορά αργινίνης, ο βαθμός της οποίας εξαρτάται από την μεταβολική δραστηριότητα. Επί παραδείγματι, η αργινίνη που παράγεται στον κύκλο της ουρίας στο ηπατοκύτταρο υδρολύεται σχεδόν άμεσα με την δράση της αργινάσης και δεν χρησιμοποιείται ως υπόστρωμα για άλλες μεταβολικές διεργασίες. Έτσι λοιπόν, για την επιτέλεση άλλων μεταβολικών διεργασιών, όπως π.χ. για την σύνθεση του ηπατικού NO, χρησιμοποιείται αργινίνη που ανευρίσκεται σε διαφορετικό κυτταρικό διαμέρισμα <sup>(25)</sup>.

## Ενδοκυττάριας μεταβολισμός Αργινίνης

Εντός του κυττάρου η αργινίνη θα χρησιμοποιηθεί είτε αυτούσια στην σύνθεση πρωτεϊνών, είτε θα μεταβολιστεί, αποτελώντας το υπόστρωμα για την σύνθεση βιολογικών δρώντων μορίων, όπως είναι η κρεατίνη και το NO (δείτε: Αργινίνη και σύνθεση βιολογικών δρώντων μορίων). Σε αυτά τα μεταβολικά μονοπάτια συμμετέχει μια πληθώρα ενζύμων, όπως οι αργινάσες, οι συνθετάσες του NO (NOS), η αργινίνη: γλυκίνη αμιδινοτρανσφεράση, η δεκαρβοξυλάση της αργινίνης κ.α. <sup>(26)</sup>.



Εικόνα 38.3: Ενδογενής βιοσύνθεση Αργινίνης επί του εντερονεφρικού άξονα (Intestinal-renal axis of arginine synthesis).

Στα θηλαστικά, η οδός της αργινάσης αποτελεί το σημαντικότερο μονοπάτι του καταβολισμού της αργινίνης. Υπάρχουν 2 διαφορετικές αργινάσες, τύπου I και II, οι οποίες κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια και διαφέρουν ως προς τις βιοχημικές ιδιότητες και την ιστική τους έκφραση <sup>(26)</sup>. Η αργινάση τύπου I εκφράζεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα και σε περιορισμένο βαθμό, σε εξωηπατικά κύτταρα (εντεροκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα και ερυθρά).

Στα ηπατοκύτταρα η αποκλειστική λειτουργία της αργινάσης I είναι η υδρόλυση της αργινίνης σε ορνιθίνη και ουρία, ενώ οι λειτουργίες της στους εξωηπατικούς ιστούς δεν έχουν διευκρινιστεί.

Σε αντίθεση με την αργινάση I, η αργινάση τύπου II εκφράζεται σε σχετικά χαμηλά επίπεδα σχεδόν σε όλα τα εξωηπατικά κύτταρα που περιέχουν μιτοχόνδρια και όπως και η αργινάση τύπου I υδρολύει την αργινίνη σε ορνιθίνη και ουρία. Επιπροσθέτως, φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της σύνθεσης NO, προλίνης και πολυαμινών <sup>(26)</sup>. Η καλύτερα μελετημένη βιολογική δράση της αργινάσης II είναι στα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπου υδρολύοντας την αργινίνη σε ορνιθίνη και ουρία, μειώνει την διαθέσιμη αργινίνη που χρησιμοποιείται για τον σχηματισμό NO.

Η αργινάση τύπου I, μπορεί να απελευθερωθεί σε μεγάλες ποσότητες στον εξωκυττάριο χώρο από τον ηπατικό ιστό, υπό συνθήκες συστηματικής φλεγμονής και βαρέως τραύματος και από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, επί αιμόλυσης (π.χ. θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική αναι-

μία). Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αυξημένη μετατροπή της κυκλοφορούσας αργινίνης σε ορνιθίνη και ουρία, οδηγώντας στην πρόκληση ανεπάρκειας αργινίνης <sup>(26)</sup>.

## Απέκκριση Αργινίνης

Η κύρια οδός απέκκρισης της αργινίνης από τον οργανισμό είναι η νεφρική. Αντιστοιχεί στο 1% της αργινίνης που προσλαμβάνεται από την διατροφή και προκύπτει ως το άθροισμα της σπειραματικά διηθηόμενης αργινίνης και της αργινίνης, που συντίθεται από κιτροουλίνη στα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου <sup>(15)</sup>.

## Ρύθμιση του μεταβολισμού της Αργινίνης

Ο μεταβολισμός της αργινίνης βρίσκεται υπό την ρυθμιστική επίδραση μιας μεγάλης κατηγορίας παραγόντων που περιλαμβάνουν:

- διατροφικά συστατικά (π.χ. λυσίνη, μαγγάνιο, ω-3 λιπαρά οξέα)
- ορμόνες (π.χ. γλυκοκορτικοειδή, αυξητική ορμόνη και λεπτίνη)
- κυτοκίνες
- ενδοτοξίνες
- ενδογενώς παραγόμενες μεταβολικές δρώσες ουσίες (π.χ. κρεατίνη, γαλακτικό, ορνιθίνη, P5C και μεθυλαργινίνες) <sup>(26)</sup> (Πίνακας 38.1).

### ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΗΣ ΑΡΓΙΝΙΝΗΣ

<b>Λυσίνη</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ανταγωνίζεται την αργινίνη στην είσοδο στα κύτταρα (συμπεριλαμβανομένων των εντεροκυττάρων και των κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων)</li> <li>• ανταγωνίζεται την αργινίνη στην είσοδο στο ΚΝΣ</li> <li>• αναστέλλει τη δραστηριότητα της αργινάσης</li> </ul>
<b>Γλυκοκορτικοειδή</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• αύξηση καταβολισμού αργινίνης, μέσω αύξησης της δραστηριότητας των αργινασών</li> <li>• μείωση σύνθεσης NO από αργινίνη</li> </ul>
<b>Κυτταροκίνες (IL-4, INF-γ)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• αύξηση της έκφρασης της αργινάσης I, της αργινάσης II και αποκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης</li> <li>• επαγωγή της iNOS</li> </ul>
<b>Ενδοτοξίνες</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• επαγωγή της iNOS</li> </ul>
<b>Γαλακτικό οξύ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• μείωση σύνθεσης κιτροουλίνης στα εντεροκύτταρα</li> </ul>
<b>Μεθυλαργινίνες (ADMA &amp; NMMA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• αποτελούν ενδογενείς αναστολείς της eNOS</li> </ul>

Πίνακας 38.1: Παράγοντες που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της Αργινίνης.

## Βιολογικός ρόλος Αργινίνης

Ο βιολογικός ρόλος της αργινίνης είναι διπλός, καθώς αφενός μεν αποτελεί πρωτεϊνογενετικό αμινοξύ συμβάλλοντας στην πρωτεϊνοσύνθεση, αφετέρου δε χρησιμοποιείται ως υπόστρωμα για την σύνθεση βιολογικών δρώντων μορίων, με εξέχουσα σημασία για την ομοιοστασία του οργανισμού <sup>(4)</sup>.

### Αργινίνη και πρωτεϊνοσύνθεση

Η πλευρική αλυσίδα της αργινίνης αποτελείται από τρεις υδροφοβικές μεθυλενομάδες και μια ισχυρά βασική δ-γουανιδίνο ομάδα. Σε υδατικό περιβάλλον, η γουανιδινομάδα είναι ιονισμένη, θετικά φορτισμένη σε ολόκληρο το εύρος pH, καθιστώντας το μόριο της αργινίνης υδρόφιλο. Οι ιδιαίτερες φυσικοχημικές ιδιότητες της αργινίνης έχουν ως αποτέλεσμα να εναποτίθενται στο εξωτερικό τμήμα των σχηματιζόμενων πρωτεϊνών, αλληλεπιδρώντας με το περιβάλλον και αποτελώντας ιδανικό σημείο διεπαφής με άλλες πρωτεΐνες.

Εκτός του ρόλου της στην δομή και στην αλληλεπίδραση των πρωτεϊνών με το περιβάλλον, η αργινίνη εμπλέκεται σε 3 μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις:

1. με τη δράση των απαμινασών της αργινίνης (Protein Arginine Deaminases, PADs) τα υπολείμματα αργινίνης στις πρωτεΐνες τρέπονται σε κιτροουλίνη, σε μια διαδικασία μετα-μεταφραστικής τροποποίησης που ονομάζεται κιτροουλίνωση. Η κιτροουλίνωση εμπλέκεται στην ανάπτυξη του εμβρύου, στην ανοσολογική απόκριση και στην γονιδιακή έκφραση, ενώ η διαταραχή αυτής έχει ενοχοποιηθεί στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων <sup>(27)</sup>.
2. με τη δράση των μεθυλοτρανσφερασών προκαλείται η μεθυλίωση των αργινινών <sup>(28-30)</sup>. Οι πρωτεΐνες που έχουν υποστεί μεθυλίωση της αργινίνης εμπλέκονται σε μια σειρά διαφορετικών κυτταρικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένης της μεταγραφικής ρύθμισης, του μεταβολισμού του RNA και της αποκατάστασης βλαβών του DNA <sup>(32)</sup>. Οι μεθυλιωμένες αργινίνες που προκύπτουν (ασύμμετρα διμεθυλαργινίνη (ADMA), συμμετρική διμεθυλαργινίνη (SDMA) και NG-μονομέθυλ-L-αργινίνη (NMMA)), απελευθερώνονται από την αποδόμηση των μεθυλιωμένων πρωτεϊνών και συμμετέχουν επίσης σε σημαντικές βιολογικές διαδικασίες. Επί παραδείγματι, η ADMA και η NMMA αποτελούν ενδογενείς αναστολείς της eNOS <sup>(33)</sup>.
3. με τη δράση της αργινιλοτρανσφεράσης προστίθεται αργινίνη στην N-τερματική αμινομάδα ή στις πλευρικές αλυσίδες αντιδρώντων αμινοξέων, σε μια διαδικασία μετα-μεταφραστικής τροποποίησης

που ονομάζεται αργινυλίωση. Η αργινυλίωση αποτελεί έναν οικογενικό ρυθμιστή της κυτταρικής φυσιολογίας, καθώς εμπλέκεται σε πληθώρα φυσιολογικών διεργασιών από την εμβρυογένεση έως και την ενήλικη ζωή <sup>(31)</sup>.

### Αργινίνη και σύνθεση βιολογικών δρώντων μορίων

Η αργινίνη πέραν του ρόλου της ως πρωτεϊνογενετικού αμινοξέος, αποτελεί το υπόστρωμα για την σύνθεση μιας πληθώρας βιολογικών δρώντων μορίων <sup>(4)</sup> (**Πίνακας 38.2**).

#### ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΩΝΤΑ ΜΟΡΙΑ ΠΟΥ ΣΥΝΤΙΘΕΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΡΓΙΝΙΝΗ

- Ορνιθίνη
- Κιτροουλίνη
- Ουρία
- NO (Νιτρικό οξείδιο)
- Κρεατίνη
- Ομοαργινίνη
- Αγματίνη
- Προλίνη
- Γλουταμινικά
- Πουτρεσκίνη
- GABA

**Πίνακας 38.2:** Βιολογικά δρώντα μόρια που συντίθενται από Αργινίνη.

Από τα μόρια που συντίθενται από την αργινίνη, αυτά που παρουσιάζουν το μεγαλύτερο επιστημονικό ενδιαφέρον είναι η κρεατίνη και το NO. Ιδιαίτερα, ο ρόλος της αργινίνης στην βιοσύνθεση του NO αποτέλεσε τον κύριο λόγο της βιβλιογραφικής έκρηξης που σημειώθηκε κατά την δεκαετία του '80 και αφορούσε στην επίδραση της αργινίνης στην ανθρώπινη φυσιολογία.

#### Κρεατίνη

Η κρεατίνη αποτελεί ένα μόριο με σημαντικές βιολογικές δράσεις, καθώς διαθέτει αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες <sup>(26)</sup>, βελτιώνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης <sup>(26)</sup> και συμμετέχει στην παραγωγή ενέργειας στους μύες, τα νεύρα και τους όρχεις <sup>(27)</sup>. Η κρεατίνη λαμβάνεται μέσω της διαίτας, αλλά συντίθεται και ενδογενώς στο ήπαρ, τα νεφρά και το πάγκρεας <sup>(27)</sup>. Η σύνθεση της κρεατίνης από την αργινίνη και την γλυκίνη γίνεται με την δράση του ενζύμου αργινίνη:γλυκίνη αμιδινοτρανσφεράση (AGAT) και αποτελεί μια από τις σημαντικότερες βιοχημικές αντιδράσεις για την ομοιοστασία του οργανισμού. Αυτό συμβαίνει, γιατί η εναλλακτική βιοχημική αντίδραση σύνθεσης κρεατίνης είναι μέσω μεθυλίωσης του γουανιδινοξικού οξέος. Η μεθυλίωση του γουανιδινοξικού οξέος για τον σχηματισμό

κρεατίνης καταναλώνει περισσότερες μεθυλομάδες σε σύγκριση με το σύνολο αντιδράσεων μεθυλίωσης του οργανισμού. Ως εκ τούτου, η επαρκής σύνθεση κρεατίνης από την αργινίνη αποτελεί έναν έμμεσο τρόπο διασφάλισης της επάρκειας μεθυλομάδων για την διεξαγωγή άλλων αντιδράσεων μεθυλίωσης, όπως η σύνθεση μεθειονίνης από ομοκυστεΐνη, καθιστώντας την αργινίνη ως έναν σημαντικό ρυθμιστικό παράγοντα των αντιδράσεων μεταφοράς ενός ατόμου άνθρακα.

### NO (Νιτρικό Οξειδίο ή Οξειδίο του Αζώτου)

Το 1980 οι Furchgott και Zawadzki παρατήρησαν ότι αγγεία με άθικτο ενδοθήλιο, που βρίσκονται υπό την επίρεια επινεφρίνης, διαστέλλονται παρουσία ακετυλοχολίνης, ενώ σε περίπτωση βλάβης του ενδοθηλίου δεν επιτυγχάνεται η φυσιολογική χάλαση που προκαλείται από την ακετυλοχολίνη. Ως εκ τούτου υποτέθηκε ότι το ενδοθήλιο παράγει μια ουσία, η οποία προκαλεί αγγειοδιαστολή. Η ουσία αυτή ονομάστηκε αρχικά ως ενδοθηλιακός παράγοντας χάλασης (EDRF-Endothelium-Derived Releasing Factor) και μετά από επτά χρόνια απομονώθηκε εργαστηριακά και προσδιορίστηκε η χημική της σύσταση ως οξειδίο του αζώτου (ή νιτρικό οξειδίο - NO). Το NO αποτελεί ελεύθερη ρίζα με χρόνο ημισείας ζωής περίπου 10 sec, η οποία διέρχεται εύκολα μέσω των κυτταρικών μεμβρανών, δρώντας ως αγγελιοφόρος.

### Βιοσύνθεση NO

Το NO συντίθεται από την αργινίνη με την δράση της συνθετάσης του NO (NOS). Πιο συγκεκριμένα, η NOS καταλύει την μετατροπή της L-αργινίνης σε κιτρουλίνη και NO παρουσία μοριακού οξυγόνου. Ουσίες, όπως η τετραϋδροβιοπερίνη, το NADPH, το φλάβινο-αδενο-δινουκλεοτίδιο (FAD) και το φλάβινο-μονονουκλεοτίδιο (FMN) δρουν ως συμπαραγόντες της παραπάνω αντίδρασης.

Έχουν απομονωθεί τρεις ισομορφές της συνθετάσης του οξειδίου του αζώτου:

1. η NOS I (νευρωνική ισομορφή - nNOS/neuronal) - συμμετέχει στην παραγωγή NO στον νευρικό ιστό του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος <sup>(35)</sup>.
2. η NOS II (επαγώγιμη ισομορφή - iNOS/inducible) - Καλύπτει την παραγωγή μεγαλύτερης ποσότητας NO επί έκτακτης ανάγκης <sup>(35)</sup>. Εν αντιθέσει με τις υπόλοιπες συνθετάσες, η ενεργοποίηση της iNOS δεν είναι ασβέστιο-εξαρτώμενη, αλλά φαίνεται ότι επάγεται (induced, εξ ου και η αγγλική ονομασία inducible) από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες <sup>(36)</sup> ενδοτοξίνες και λιποπολυσακχαρίτες, υποδηλώνοντας έναν φυσιολογικό ρόλο επί της φλεγμονώδους απόκρισης.

3. η NOS III (ενδοθηλιακή ισομορφή - eNOS/endothelial) - Αποτελεί την καλύτερα μελετημένη συνθετάση του NO, καθώς εμπλέκεται στην ρύθμιση του αγγειακού τόνου <sup>(35)</sup>. Εκτός των ενδοθηλιακών κυττάρων εκφράζεται και σε άλλα κύτταρα, όπως τα αιμοπετάλια και τα μυϊκά κύτταρα.

Η πηγή της αργινίνης που χρησιμοποιείται ως υπόστρωμα για την σύνθεση του NO διαφέρει αναλόγως του τύπου του κυττάρου. Επί παραδείγματι, στα ενδοθηλιακά κύτταρα προκύπτει από 3 πιθανές πηγές: την πρόσληψη της εξωκυτταρίου αργινίνης, την *de novo* σύνθεση αργινίνης και την αργινίνη που απελευθερώνεται από την αποδόμηση των κυτταρικών πρωτεϊνών <sup>(37-39)</sup>, ενώ στους νευρώνες η κύρια πηγή αργινίνης προκύπτει από την εξωκυττάρια πρόσληψη και δευτερευόντως από τον πρωτεϊνικό καταβολισμό <sup>(40)</sup>. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι σε ορισμένα κύτταρα εκφράζονται περισσότερες του ενός ισομορφές συνθετάσης του NO, οι οποίες χρησιμοποιούν διαφορετικές ενδοκυττάρια δεξαμενές αργινίνης.

### Βιολογικός ρόλος NO

Το NO αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους αγγελιοφόρους των βιολογικών συστημάτων, καθώς διαθέτει την ικανότητα ομοιοπολικής σύνδεσης με πολλά μόρια στόχους. Εκτός της αυτοκρινούς του δράσης, η ιδιότητά του να διέρχεται μέσω των κυτταρικών μεμβρανών το καθιστά ως ιδανικό μόριο-αγγελιοφόρο με παρακρινή δράση. Λόγω του πολύ μικρού χρόνου ημισείας ζωής (λίγα δευτερόλεπτα), η βιολογική του δράση είναι εντοπισμένη και τερματίζεται γρήγορα, καθώς μετατρέπεται ταχύτητα σε νιτρικά (nitrite, NO<sub>2</sub>) και νιτρώδη (nitrate, NO<sub>3</sub>) άλατα. Οι σημαντικότερες βιολογικές δράσεις του NO περιλαμβάνουν:

1. **Ενδοθηλιακές δράσεις:** Οι ενδοθηλιακές δράσεις αποτελούν τις σημαντικότερες βιολογικές δράσεις του NO. Εξ αυτών η διατήρηση του αγγειακού τόνου και της αντιδραστικότητας των αγγείων αποτελεί την καλύτερα μελετημένη βιολογική δράση. Πιο συγκεκριμένα, στο φυσιολογικό ενδοθήλιο των μεσαίων και μικρών αρτηριών απελευθερώνεται διαρκώς και τονικά NO σε χαμηλά επίπεδα, με σκοπό την διατήρηση τοπικά του αγγειακού τόνου, ούτως ώστε, υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα αγγεία να βρίσκονται σε μία σταθερή κατάσταση χάλασης, που ευνοεί την ομαλή ροή του αίματος. Η συνεχής βασική έκκριση NO δε συναντάται στις μεγάλες αρτηρίες αγωγής και λείπει εντελώς στις περισσότερες φλέβες. Για τον λόγο αυτό, η χορήγηση νιτρωδών προκαλεί εντονότερη επίδραση στις φλέβες, παρά σε αρτηρίες που βρίσκονται κάτω από την συνεχή επίδραση του NO. Ανεξάρτητα από την συνεχή, βασική έκκριση, η παραγωγή του NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα επάγεται από ποικίλα μηχανικά, χημικά και νευρογενή ερεθίσματα. Αυτά περιλαμβάνουν:



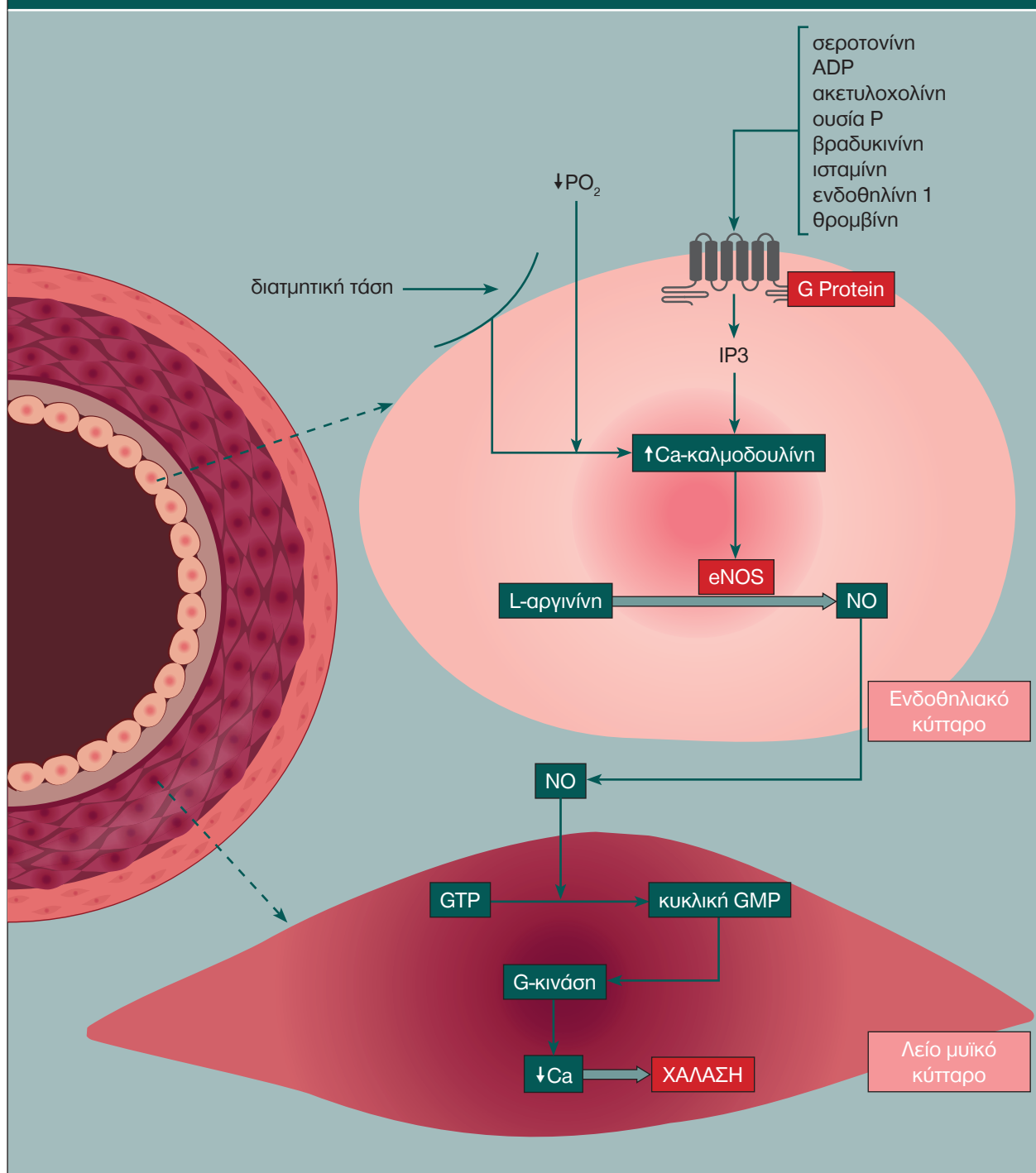
- τη διατμητική τάση: ένας από τους κύριους παράγοντες έκκρισης του NO είναι η διατμητική τάση του αίματος στα αρτηριακά τοιχώματα (shear stress), δηλαδή η αύξηση, in vivo, της αιματικής ροής και ειδικά της σφυγμικής. Ως αποτέλεσμα, η συνήθης αγγειοκινητική απάντηση του ενδοθηλίου στην αύξηση της αιματικής ροής είναι η αγγειοδιαστολή, που αποσκοπεί στην αντιστάθμιση αυτής της αύξησης, όπως συμβαίνει, για παράδειγμα, κατά τη φυσική άσκηση.
- την υποξία: η ελάττωση της μερικής τάσης του οξυγόνου (υποξία) αυξάνει την παραγωγή του NO για να διασφαλιστεί η ιστική παροχή οξυγόνου.
- τη διέγερση υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων από:
  1. κυκλοφορούσες ορμόνες (κατεχολαμίνες, ωκυτοκίνη, αδρεναλίνη καθώς και οι  $\alpha_2$ -αδρενεργικοί αγωνιστές και κυρίως η κλονιδίνη).
  2. ορμόνες που σχηματίζονται στα τοιχώματα των αγγείων (ισταμίνη, βραδυκίνη, διάφορα νευροπεπίδια και ειδικά η ουσία P).
  3. αιμοπεταλιακά προϊόντα (σεροτονίνη, ADP, θρομβοξάνη  $A_2$ ) και η θρομβίνη.

Όλα τα παραπάνω ερεθίσματα προκαλούν αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου στα ενδοθηλιακά κύτταρα, η οποία με την σειρά της προκαλεί έναν καταρράκτη γεγονότων, με τελικό αποτέλεσμα την πρόκληση αγγειοδιαστολής. Αναλυτικότερα, η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου διεγείρει το σύμπλοκο ασβεστίου – καλμοδουλίνης, το οποίο με την σειρά του ενεργοποιεί την eNOS, με αποτέλεσμα την παραγωγή NO. Το παραγόμενο από το ενδοθήλιο NO διαχέεται στις λείες μυϊκές ίνες του μέσου χιτώνα των αγγείων, όπου ενεργοποιώντας την γουανιλική κυκλάση, καταλύει την μετατροπή της GTP σε cGMP. Η cGMP διεγείρει την πρωτεϊνική κινάση G, προάγοντας την μυϊκή χάλαση <sup>(43)</sup> (**Εικόνα 38.4**).

Οι μηχανισμοί με τους οποίους επιτυγχάνεται η χάλαση των λείων μυϊκών ινών του αγγειακού τοιχώματος είναι:

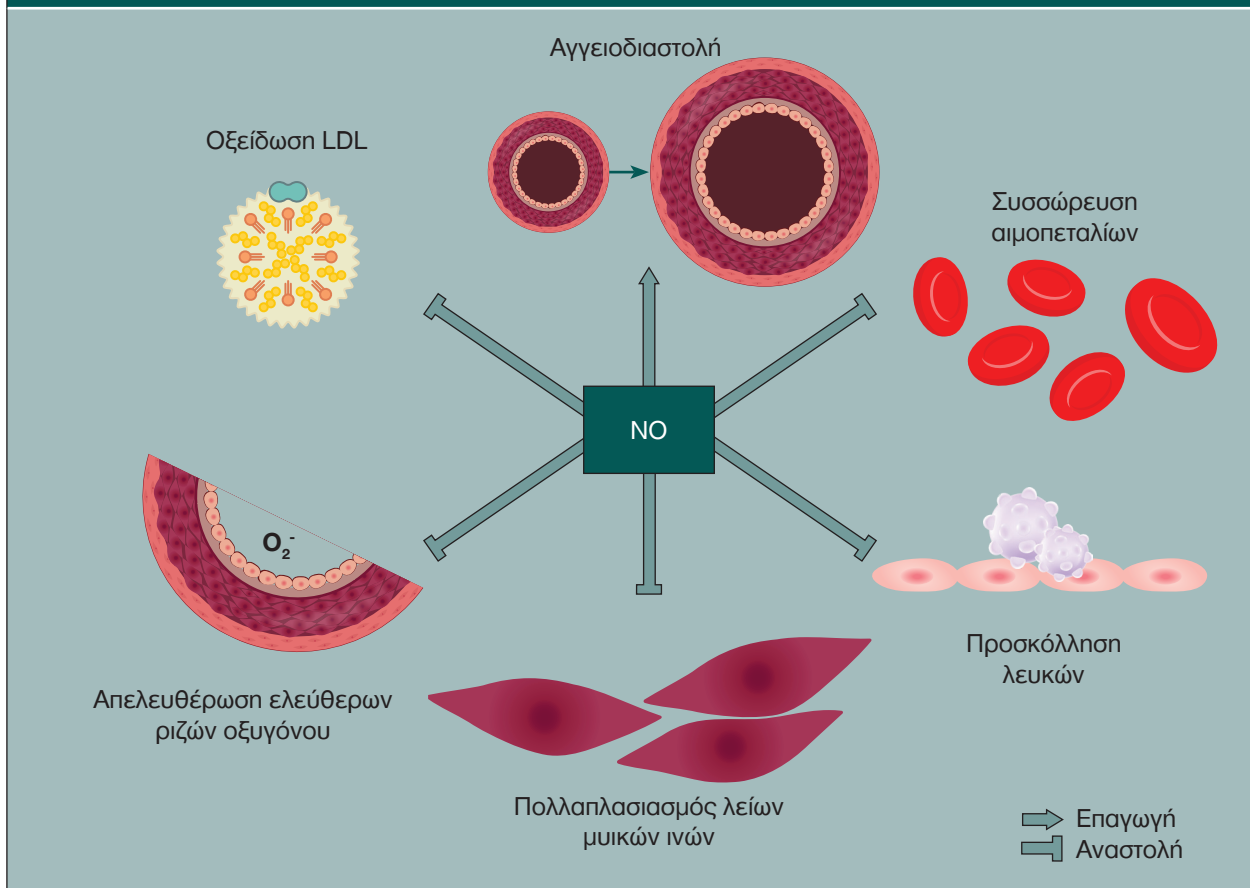
- η αναστολή της εισόδου του εξωκυττάριας ασβεστίου, αποτέλεσμα της φωσφορυλίωσης των δίαυλων αυτού στην κυτταρική μεμβράνη,
  - η ελάττωση της εκροής ασβεστίου από το ενδοπλασματικό δίκτυο λόγω φωσφορυλίωσης υποδοχέων σε αυτό,
  - και η εξασθένιση της δράσης του συμπλόκου «ασβεστίου-καλμοδουλίνης», με αποτέλεσμα μειωμένη ένωση της μυοσίνης με την ακτίνη και τελικά μειωμένη μυϊκή σύσπαση.
- Οι ενδοθηλιακές δράσεις του NO δεν περιορίζονται στην ρύθμιση του αγγειακού τόνου και της αγγειοκινητικής λειτουργίας, αλλά επεκτείνονται σε μηχανισμούς που εμπλέκουν το ενδοθήλιο στην ρύθμιση της φλεγμονής και την θρόμβωση, όπως:
- η αντι-υπερπλαστική δράση στα λεία μυϊκά κύτταρα <sup>(44)</sup>,
  - η αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων <sup>(45)</sup>,
  - η αναστολή της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων <sup>(46)</sup> και των λευκών στο ενδοθήλιο <sup>(46,47)</sup> μέσω αναστολής έκφρασης των μορίων προσκόλλησης,
  - η αναστολή απελευθέρωσης της ενδοθηλίνης-1 <sup>(49)</sup>,
  - και η επαγωγή του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων και της αγγειογένεσης <sup>(4,50)</sup>
- Τέλος, το NO διαθέτει και άμεσες αντιοξειδωτικές ιδιότητες, γιατί περιέχει ασύζευκτο ηλεκτρόνιο, αλληλεπιδρώντας εύκολα με τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (υπεροξειδωτικά ανιόντα), τις οποίες και εξουδετερώνει. Ειδικότερα, σε σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις της τάξης του  $10^{-5}$  M, το NO ελέγχει ανασταλτικά την έκκριση και την τοξική δράση των υπεροξειδίων στα βιολογικά μόρια, όπως, για παράδειγμα, την οξειδωση της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας (LDL).
- Αυτές οι βιολογικές του δράσεις καθιστούν το NO ως έναν σημαντικό συντελεστή στην ενδογενή άμυνα ενάντια στην αγγειακή βλάβη, την φλεγμονή και την θρόμβωση, σε μηχανισμούς δηλαδή που εμπλέκονται σε όλο το κλινικό φάσμα των αγγειακών παθήσεων (**Εικόνα 38.5**).
- Αξίζει να σημειωθεί ότι η αργινίνη εμπλέκεται στην ρύθμιση της φυσιολογίας του ενδοθηλίου και της αγγειακής λειτουργίας και με άμεσο τρόπο, δηλαδή με μηχανισμούς οι οποίοι δεν περιλαμβάνουν την βιοσύνθεση του NO. Πιο συγκεκριμένα, η αργινίνη:
1. συμμετέχει στην ρύθμιση του ενδοκυττάριας pH και του pH του αίματος <sup>(51)</sup>,
  2. συμμετέχει στην εκπόλωση των ενδοθηλιακών μεμβρανών <sup>(51)</sup>,
  3. εξουδετερώνει, σε συγκεντρώσεις 0,5-1 mmol/L, τις δραστικές μορφές οξυγόνου και ελαττώνει την υπεροξειδωση των λιπιδίων και την απελευθέρωση σουπεροξειδίου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Με αυτόν τον τρόπο ενδέχεται να ελαττώνει την απελευθέρωση του NO από το οξειδωτικό στρες <sup>(51)</sup>,
  4. ρυθμίζει, σε υψηλές συγκεντρώσεις, την σύνδεση των μακρομορίων στα ερυθρά αιμοσφαίρια, ελαττώνοντας τη γλοιότητα του αίματος <sup>(52)</sup>,
  5. προκαλεί, σε in vitro μελέτες, αγγειοδιαστολή μέσω

### ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟ ΤΟ NO ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΟΛΗΣ



**Εικόνα 38.4: Μηχανισμός της επαγόμενης από το NO αγγειοδιαστολής.** Μια πληθώρα μηχανικών, χημικών και νευρογενών ερεθισμάτων επάγουν την παραγωγή του NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτά περιλαμβάνουν την διατμητική τάση, την υποξία, την διέγερση υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων από κυκλοφορούσες ορμόνες (π.χ. κατεχολαμίνες), ορμόνες που σχηματίζονται στα τοιχώματα των αγγείων (π.χ. ισταμίνη) και αιμοπεταλιακά προϊόντα (π.χ. σεροτονίνη). Τα ερεθίσματα αυτά προκαλούν αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου στα ενδοθηλιακά κύτταρα, η οποία με την σειρά της διεγείρει το σύμπλοκο ασβεστίου – καλμοδοουλίνης και ενεργοποιεί την eNOS, παράγοντας NO. Το παραγόμενο από το ενδοθήλιο NO διαχέεται στις λείες μυϊκές ίνες του μέσου χιτώνα των αγγείων, όπου ενεργοποιώντας την γουανιλική κυκλάση, καταλύει την μετατροπή της GTP σε cGMP. Η cGMP διεγείρει την πρωτεϊνική κινάση G, παράγοντας την μυϊκή χάλαση. Οι μηχανισμοί με τους οποίους επιτυγχάνεται η χάλαση των λείων μυϊκών ινών έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό τη μείωση του ενδοκυττάριασ ασβεστίου.

## ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ NO ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ



Εικόνα 38.5: Ευεργετικές δράσεις του NO στο καρδιαγγειακό σύστημα.

έκκρισης ινσουλίνης, γλυκαγόνης και αυξητικής ορμόνης<sup>(53-55)</sup>,

6. αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης<sup>(56)</sup>,
7. και ασκεί ρυθμιστική δράση στον μηχανισμό της πήξης, καθώς ελαττώνει την παραγωγή θρομβοξάνης  $B_2$ <sup>(57)</sup>, αναστέλλει την δημιουργία συμπλεγμάτων αιμοπεταλίων-ινώδους<sup>(57)</sup>, ενισχύει την παραγωγή πλασμίνης και την αποδόμηση του ινώδους<sup>(57)</sup>.

**2. Ανοσολογικές δράσεις:** Εκτός της ρύθμισης της αγγειακής ομοιοστασίας, το NO συμμετέχει επί της ανοσιακής απόκρισης μέσω της:

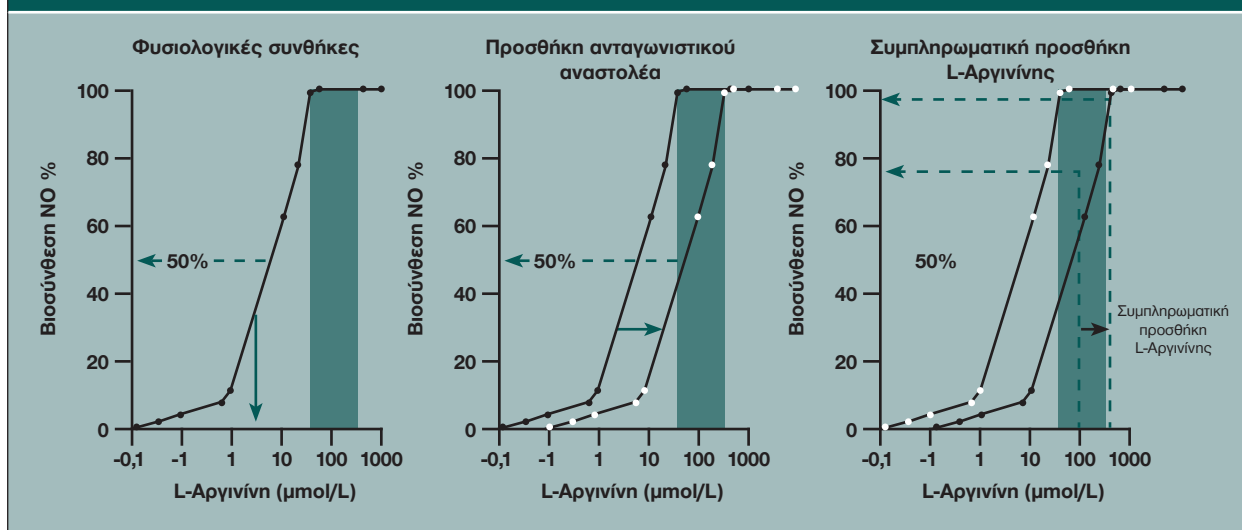
- άμεσης δράσης του ως ελεύθερης ρίζας και της άμεσης καταστροφής βακτηρίων και ενδοκυττάρων παρασίτων (π.χ. *Leishmania*)<sup>(41)</sup>,
- και της επαγωγής της απόπτωσης προσβεβλημένων κυττάρων, ενός μηχανισμού παρόμοιου με την δράση των εξειδικευμένων προκατασταλτικών λιπιδικών μεσολαβητών (Specialized Proresolving

Mediators, SPMs). Η απόπτωση προκαλείται από την τεράστια ενδοκυττάρια παραγωγή NO, μέσω της επαγωγίσιμης οδού (iNOS) σύνθεσης του οξειδίου του αζώτου<sup>(42)</sup>.

**3. Μεταβολικές δράσεις:** Μια από τις σχετικά προσφάτως περιγραφείσες βιολογικές δράσεις του NO αφορά στον μεταβολισμό των ενεργειακών υποστρωμάτων<sup>(115)</sup>. Πιο συγκεκριμένα το NO:

- αυξάνει την οξείδωση των λιπαρών οξέων, μειώνοντας την διαθεσιμότητα του μηλονυλο-CoA,
- μειώνει την σύνθεση τριακυλογλυκερολών (TAGs) αναστέλλοντας την δράση της GPAT (Glycerol phosphate Acyltransferase - γλυκεροφωσφορική ακετυλοτρανσφεράση),
- αυξάνει την βασική λιπόλυση,
- μεσολαβεί στην επαγομένη από λεπτήν λιπόλυση,
- διεγείρει την μεταφορά γλυκόζης στους μυς και τον λιπώδη ιστό,

## ΤΟ «ΠΑΡΑΔΟΞΟ ΤΗΣ ΑΡΓΙΝΙΝΗΣ»



**Εικόνα 38.6:** Το «Παράδοξο της Αργινίνης». Παρά την ύπαρξη ενδοκυττάριας περίσσειας αργινίνης, η εξωγενής χορήγηση αργινίνης αυξάνει παραδόξως την παραγωγή του NO.

- αυξάνει την οξειδωση της γλυκόζης,
- και μειώνει την σύνθεση του ηπατικού γλυκογόνου.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν επίσης ότι το NO αυξάνει την μιτοχονδριακή βιογένεση μέσω ενεργοποίησης της έκφρασης PGC-1α.

### Το «Παράδοξο της Αργινίνης» στην σύνθεση του NO στα ενδοθηλιακά κύτταρα

Η συγκέντρωση της αργινίνης στο εσωτερικό των ενδοθηλιακών κυττάρων φτάνει έως και τα 2.000 μM. Η συγκέντρωση αυτή είναι κατά πολύ υψηλότερη από την απαιτούμενη, με βάση την σταθερά Km της eNOS για την αργινίνη (7-19 μM), δηλαδή της συγκέντρωσης του αναγκαίου υποστρώματος για την ενεργοποίηση του ενζύμου. Έτσι, η εξωγενής χορήγηση αργινίνης δεν θα έπρεπε να επηρεάζει την δραστηριότητα της eNOS, καθώς η ενδοκυττάρια συγκέντρωση αργινίνης είναι ήδη κατά πολύ υψηλότερη της απαιτούμενης για την ενεργοποίηση του ενζύμου και ως εκ τούτου δεν θα έπρεπε να συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή NO.

Εντούτοις, κλινικές μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν ότι η εξωγενής χορήγηση αργινίνης αυξάνει παραδόξως την παραγωγή του NO, παρά την ύπαρξη ενδοκυττάριας περίσσειας (παράδοξο αργινίνης). Ο μηχανισμός του φαινομένου αυτού δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, πιστεύεται όμως ότι η εξωγενής χορήγηση αργινίνης φαίνεται ότι μειώνει την ανασταλτική επίδραση των L-NMMA και ADMA επί της δραστηριότητας της eNOS<sup>(74,75)</sup> (**Εικόνα 38.6**). Οι L-NMMA και ADMA αποτελούν μεθυλαργινίνες, που δρουν ως ενδογενείς αναστολείς της eNOS.

## Ανεπάρκεια Αργινίνης

### Αιτιοπαθογένεια

Η ανεπάρκεια αργινίνης είναι απόρροια 3 μηχανισμών, ήτοι μειωμένης διατροφικής πρόσληψης, διαταραχής του μεταβολικού άξονα εντέρου-νεφρών και αυξημένου καταβολισμού της αργινίνης μέσω του μονοπατιού της αργινάσης.

### Μειωμένη διατροφική πρόσληψη Αργινίνης

Η μειωμένη διατροφική πρόσληψη αργινίνης αποτελεί το σπανιότερο αίτιο ανεπάρκειας αργινίνης και συνήθως εμφανίζεται σε ακραίο υποσιτισμό ή παρατεταμένη ασπία ή συνυπάρχει με κάποιο άλλο αίτιο πρόκλησης ανεπάρκειας (π.χ. πρόωρα νεογνά που σιτίζονται παρεντερικά με διάλυμα χωρίς γλουταμίνη και αργινίνη, καθώς τα πρόωρα νεογνά δεν έχουν πλήρως αναπτύξει τις ενδογενείς οδούς βιοσύνθεσης αργινίνης).

### Διαταραχή του μεταβολικού άξονα εντέρου-νεφρών

Όπως προαναφέρθηκε, η κιτρουλίνη που παράγεται στα εντεροκύτταρα εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία και τρέπεται στα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου σε αργινίνη. Ως εκ τούτου, οποιαδήποτε διαταραχή επί του μεταβολικού άξονα εντέρου-νεφρών μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια αργινίνης μέσω μείωσης της διαθέσιμης κιτρουλίνης ή διαταραχής της νεφρικής de novo σύνθεσης της αργινίνης. Τέτοιες καταστάσεις περιλαμβάνουν φλεγμονή του επιθηλίου του λεπτού εντέρου, σύνδρομα

δυσασπορρόφησης, εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεΐνης, νεφρικές παρεγχυματικές νόσους κ.λ.π.

### Αυξημένος καταβολισμός της Αργινίνης μέσω του μονοπατιού της αργινάσης

Υπό φυσιολογικές συνθήκες μια μικρή συγκέντρωση αργινάσης είναι παρούσα στο πλάσμα. Κάτω από ορισμένες συνθήκες (όπως ηπατική βλάβη, συστηματική φλεγμονή, οξεία αιμόλυση) τα επίπεδα της αργινάσης δύνανται να αυξηθούν οδηγώντας σε ανεπάρκεια αργινίνης (**Πίνακας 38.3**).

Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι η μέτρηση της συγκέντρωσης της αργινάσης στο πλάσμα δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας, γεγονός που καθιστά άγνωστο το πλήρες φάσμα των νοσολογικών καταστάσεων στις οποίες αυτή αυξάνεται. Επίσης, αν και σε ορισμένες εξ αυτών των παθήσεων μετρήθηκαν χαμηλά επίπεδα αργινίνης, η μέτρηση των συγκεντρώσεων αργινίνης δεν εφαρμόστηκε στο σύνολο αυτών, καθιστώντας δύσκολο να καθοριστεί εάν η αύξηση της συγκέντρωσης της αργινάσης του πλάσματος είναι απόρροια ιστικής βλάβης ή εάν αποτελεί μέρος της παθοφυσιολογίας της νόσου μέσω μείωσης της αργινίνης <sup>(97)</sup>.

### Αξιολόγηση status της Αργινίνης

Οι πιο ευαίσθητοι δείκτες του status αργινίνης του οργανισμού θεωρούνται:

1. ο λόγος αργινίνης πλάσματος / (ορνιθίνη + κιτρουλίνη) πλάσματος (Global Arginine Bioavailability

Ratio - GABR) και

2. ο λόγος αργινίνης/διμεθυλαργινίνης

### Κλινική εικόνα

Η ανεπάρκεια αργινίνης προκαλεί μια σειρά μοριακών και κυτταρικών αποκρίσεων, με τελικό αποτέλεσμα την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την διαταραχή της φυσιολογικής ανοσολογικής απόκρισης, μέσω NO εξαρτώμενων και NO ανεξάρτητων μηχανισμών <sup>(97)</sup>. Επί παραδείγματι, ο μειωμένος GABR έχει συσχετιστεί με αύξηση κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου <sup>(99)</sup>, ενώ ο χαμηλός λόγος αργινίνης/διμεθυλαργινίνης θεωρείται ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας νοσηρότητας και θνησιμότητας ασθενών με σοβαρή σήψη <sup>(100)</sup>. Την τελευταία δεκαετία μάλλον έχει εισαχθεί ο όρος «Σύνδρομο Ανεπάρκειας Αργινίνης» (Arginine deficiency syndrome / ADS), προκειμένου να περιγραφούν οι καταστάσεις εκείνες στις οποίες η ανεπάρκεια αργινίνης προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διαταραχή της φυσιολογικής ανοσολογικής απόκρισης.

Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι σε ορισμένες νεοπλασίες η ανεπάρκεια αργινίνης μπορεί να αποτελεί μια επιθυμητή κατάσταση, καθώς ορισμένα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν αυξοτροφία στην αργινίνη και επί στέρσης αργινίνης παρουσιάζουν επαγωγή της απόπτωσης. Έτσι, η πρόκληση φαρμακευτικής ανεπάρκειας αργινίνης με ενδοφλέβια χορήγηση πηγυλιωμένων παραγώγων ανασυνδυασμένης αργινάσης ή μικροβιακής απαμινάσης της αργινίνης αποτελεί μια υπό εξέταση θεραπευτική στρατηγική για ορισμένους τύπους καρκίνου <sup>(97,98)</sup>.

### ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΥΞΗΣΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΑΡΓΙΝΑΣΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

Πάθηση/Νοσολογική κατάσταση	Επίπεδα Αργινίνης πλάσματος
Δρεπανοκυτταρική Αναιμία	Μειωμένα
Άσθμα	Μικτά αποτελέσματα
Ελονοσία	Μειωμένα
Κυστική ίνωση	Μειωμένα
Έμφραγμα μυοκαρδίου	Μειωμένα
Μεταμόσχευση ήπατος	Μειωμένα
Ηπατοπάθεια	Δεν έχουν καθοριστεί
Κύηση	Δεν έχουν καθοριστεί
Προεκλαμψία	Δεν έχουν καθοριστεί
Οξειδωτικό στρες	Δεν έχουν καθοριστεί
Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία	Δεν έχουν καθοριστεί

Πίνακας 38.3: Φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύονται από αυξημένη συγκέντρωση αργινάσης πλάσματος.

## Αργινίνη στην κλινική πράξη

### Καρδιαγγειακή νόσος

Η συμμετοχή της αργινίνης μέσω ή/και ανεξάρτητα της βιοσύνθεσης του NO στην ρύθμιση του αγγειακού τόνου, της αγγειακής αντιδραστικότητας, της λειτουργίας του ενδοθηλίου και των μηχανισμών, που αφορούν στην φλεγμονή και την θρόμβωση, καθώς και ο ρόλος του NO στον μεταβολισμό της γλυκόζης και του λίπους, οδήγησαν στην διεξαγωγή ενός σημαντικού αριθμού μελετών τόσο σε ζώα όσο και στον άνθρωπο, σχετικά με τον ρόλο της αργινίνης στην πρόληψη ή και την θεραπευτική των νοσημάτων του καρδιαγγειακού (Εικόνα 38.7).

Οι μελέτες που διεξήχθησαν σε ζώα αφορούσαν σε ζωικά μοντέλα τόσο υπερχοληστερολαιμίας όσο και υπέρτασης. Πιο συγκεκριμένα, η χορήγηση αργινίνης σε ζωικά μοντέλα υπερχοληστερολαιμίας (οικογενούς ή μη) συνοδεύτηκε από μείωση του σχηματισμού Ξανθωμάτων και αθηρωμάτωσης<sup>(58)</sup>, βελτίωση της εξαρτώ-

μενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής<sup>(59,60)</sup>, μείωση του μεγέθους της αθηρωματικής πλάκας και της συσσώρευσης των μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα<sup>(60)</sup>. Σε ζωικά μοντέλα υπέρτασης η χορήγηση αργινίνης συνοδεύτηκε από μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης<sup>(61-64)</sup> και των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων<sup>(62,64)</sup>. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί μείωσης της αρτηριακής πίεσης περιλαμβάνουν την επαγόμενη από το NO μείωση της συμπαθητικής υπεραντιδραστικότητας<sup>(64)</sup> και παραγωγής της ενδοθηλίνης I<sup>(63)</sup>.

Οι μελέτες της χορήγησης αργινίνης σε ανθρώπους περιελάμβαναν ένα μεγάλο φάσμα εξεταζόμενων παραμέτρων και αφορούσαν πάσχοντες από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο, υπερχοληστερολαιμία και υπέρταση. Η πλειοψηφία αυτών συνοδεύτηκε από ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με τον ρόλο της συμπληρωματικής χορήγησης αργινίνης στην τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου, της παθοφυσιολογίας και της πρόγνωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Οι Bocchi et al. μελέτησαν τις επιδράσεις της εισπνοής



Εικόνα 38.7: Αργινίνη και τροποποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

NO και της ενδοφλέβιας έγχυσης L-αργινίνης στην αιμοδυναμική και την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) <sup>(65)</sup>. Στην μελέτη αυτή, επτά ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια εισέπνευσαν αρχικά NO για 10 λεπτά και κατόπιν 30 λεπτών έλαβαν IV έγχυση L-αργινίνης. Η εισπνοή NO συνοδεύτηκε από μείωση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, χωρίς επίδραση επί της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, ενώ η IV χορήγηση έγχυσης L-αργινίνης συνοδεύτηκε από μείωση του καρδιακού ρυθμού, της μέσης αρτηριακής πίεσης και των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων <sup>(65)</sup>. Παρόμοια ευρήματα περιγράφηκαν στην μελέτη των Koifman et al. <sup>(66)</sup>, όπου η IV έγχυση L-αργινίνης σε πάσχοντες από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύτηκε από αύξηση του κλάσματος εξώθησης, βελτίωση του καρδιακού, αύξηση της παραγωγής NO, μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης και των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων. Και στις δυο δημοσιεύσεις ως μηχανισμός μείωσης της αρτηριακής πίεσης και των συστηματικών αντιστάσεων προτάθηκε η αύξηση παραγωγής του NO από το αγγειακό ενδοθήλιο και η πρόκληση αγγειοδιαστολής.

Οι Adams et al. <sup>(67)</sup>, μάλιστα, ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν την επίδραση της αργινίνης στην ενδοθηλιακή φυσιολογία πασχόντων από στεφανιαία νόσο. Στην μελέτη που διεξήγαγαν, η από του στόματος χορήγηση L-Arg σε δόση 21 gr ημερησίως για 3 ημέρες βελτίωσε την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή σε ασθενείς με ΣΝ <sup>(67)</sup>. Παράλληλα με αυτό, οι Adams et al. εξέτασαν την προσκόλληση των μονοκυττάρων στα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα της ομφαλικής φλέβας με ή χωρίς συμπληρωματική χορήγηση αργινίνης <sup>(67)</sup>. Η συμπληρωματική χορήγηση αργινίνης μείωσε την προσκόλληση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μια δράση που αναστράφηκε με την προσθήκη του L-NMMA, ενός αναστολέα όλων των ισομορφών των NOS, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αναστολή προσκόλλησης των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο από την αργινίνη επάγεται από την βιοσύνθεση του NO.

Η επίδραση της χορήγησης αργινίνης στην βελτίωση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής περιγράφηκε και σε ηλικιωμένους (16 gr ημερησίως για 2 εβδομάδες) <sup>(71)</sup>, καθώς και σε νεαρά άτομα με υπερχοληστερολαιμία (21 gr ημερησίως) <sup>(70)</sup>, γεγονός που υποδηλώνει προληπτική επίδραση επί της αθηρωματικής διαδικασίας.

Οι Ast J et al. <sup>(72)</sup> διεξήγαγαν μια προοπτική τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη για τον καθορισμό της επίδρασης χορήγησης της αργινίνης στην μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 54 υπερτασικούς και νορμοτασικούς ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν, ώστε να λαμβάνουν τρεις φορές την ημέρα για τέσσερις εβδομάδες ή 2 ή 4 gr L-Arg ή εικο-

νικού φαρμάκου. Οι υπερτασικοί ασθενείς που έλαβαν 12 gr αργινίνης ημερησίως παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης <sup>(72)</sup>.

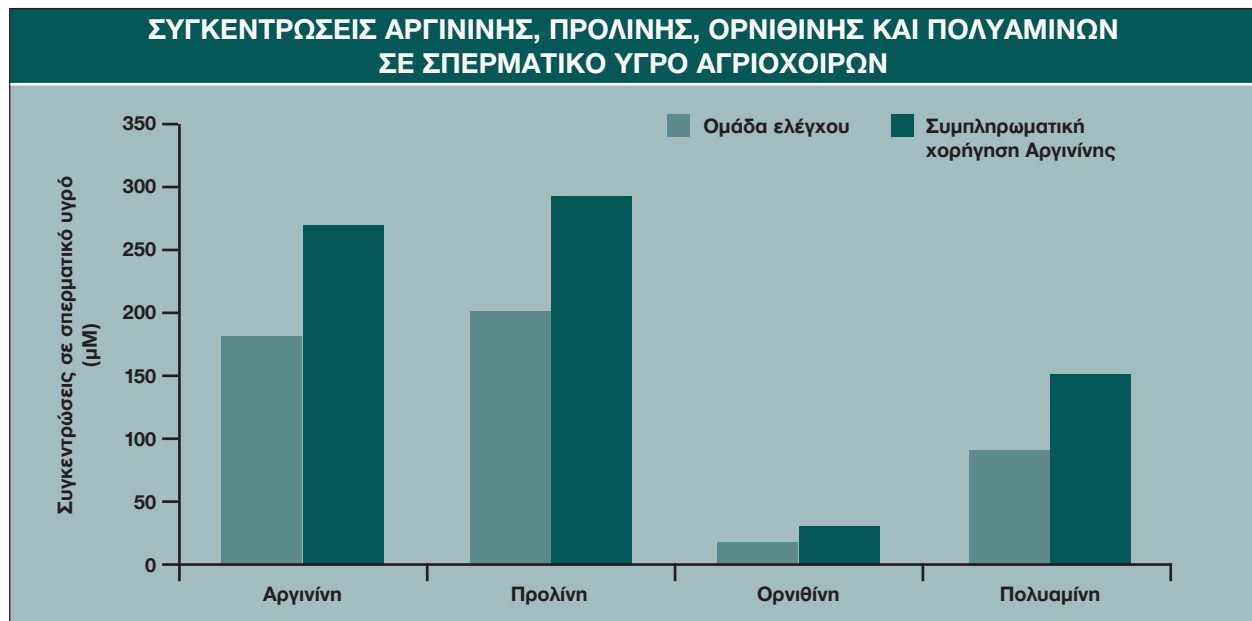
Τέλος, στην μελέτη των Bogdanski et al. η συμπληρωματική χορήγηση αργινίνης σε παχύσαρκους ασθενείς (9 gr ημερησίως για 6 μήνες) αύξησε σημαντικά το επίπεδο του NO, την ευαισθησία στην ινσουλίνη, την ολική αντιοξειδωτική κατάσταση (TAS) και μείωσε σημαντικά τα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινολυτικού τύπου 1 (PAI-1) <sup>(73)</sup>.

Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι σε ορισμένες μελέτες δεν επιβεβαιώθηκαν τα ανωτέρω ευρήματα. Επί παραδείγματι, οι Schenke et al. <sup>(68)</sup> αναφέρουν ότι η συμπληρωματική χορήγηση αργινίνης (9 gr ημερησίως για 1 μήνα) σε πάσχοντες από ΣΝ δεν συνοδεύτηκε από σημαντική διαφοροποίηση των επιπέδων NO, της αιματικής ροής μέσω της βραχιονίου αρτηρίας και της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης, ενώ οι Schulman et al. αναφέρουν ότι η συμπληρωματική χορήγηση αργινίνης (9 gr ημερησίως για 6 μήνες), πλέον της κλασικής αγωγής, δεν είχε κανένα επιπρόσθετο όφελος επί της αγγειακής ανελαστικότητας και των λειτουργικών δοκιμασιών της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με πρόσφατο OEM <sup>(69)</sup>.

Παρά την αντιφατικότητα πάντως των ευρημάτων αυτών, η ύπαρξη ενός αναμφισβήτητου μηχανισμού τροποποίησης των παθοφυσιολογικών συμβάντων, που εμπλέκονται στην παθογένεση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθιστά αναγκαία την διεξαγωγή μεγαλύτερου μεγέθους κλινικών μελετών για τον καθορισμό του ρόλου της αργινίνης στην πρόληψη και την θεραπεία των νοσημάτων αυτών.

## Ανδρική υπογονιμότητα

Το σπερματικό υγρό είναι ιδιαίτερα άφθονο σε πολυαμίνες (πουτρεσκίνη, σπερμιδίνη και σπερμίνη), οι οποίες αποτελούν πολυκατιονικά προϊόντα που προκύπτουν από τον μεταβολισμό της αργινίνης και είναι απαραίτητες στην κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση. Η συγκέντρωση μάλιστα των πολυαμινών ανά ml σπέρματος είναι συγκριτικά υψηλότερη της αντίστοιχης του πλάσματος. Από μελέτες σε ζώα έχει αποδειχθεί ότι η συμπληρωματική χορήγηση αργινίνης αυξάνει την συγκέντρωση αργινίνης, προλίνης, ορνιθίνης και πολυαμινών του σπερματικού υγρού και τον αριθμό και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων <sup>(75)</sup> (**Εικόνα 38.8**). Αντίστοιχα, η διατροφική στέρση αργινίνης για 9 ημέρες συνοδεύτηκε από εντυπωσιακή μείωση του αριθμού και της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων σε υγιείς άνδρες <sup>(76)</sup>. Πλην του άμεσου ρόλου των πολυαμινών στην βελτίωση της κυτταρικής διαφοροποίησης των σπερματοζωαρίων, έχει προταθεί ότι η αργινίνη



Εικόνα 38.8: Συγκεντρώσεις αργινίνης, προλίνης, ορνιθίνης και πολυαμινών (πουρεσκίνη, σπερμιδίνη και σπερμίνη) σε σπερματικό υγρό αγριοχοίρων, προ και μετά της συμπληρωματικής χορήγησης αργινίνης. *Πηγή: Wu et al.*

συμβάλλει μέσω της ρυθμιστικής δράσης του NO στην κινητικότητα και ενεργοποίηση των σπερματοζωαρίων<sup>(77)</sup> και στον σχηματισμό καλής ποιότητας γονιμοποιημένων ωαρίων<sup>(78)</sup>.

Τα ανωτέρω δεδομένα υποστηρίζουν την θεωρία ότι η αργινίνη και οι μεταβολίτες της διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην σπερματογένεση και την γονιμοποίηση, δικαιολογώντας την συμπληρωματική χορήγησή της σε υπογόνιμους άνδρες, στα πλαίσια βελτίωσης του αριθμού, της κινητικότητας και της ενεργοποίησης των σπερματοζωαρίων<sup>(79)</sup>.

### Ενδομήτριο καθυστέρηση ανάπτυξη (IUGR)

Οι πολυαμίνες και το NO είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη και την αγγειογένεση στον πλακούντα και ως εκ τούτου για την επαρκή αιματική παροχή στο αναπτυσσόμενο έμβρυο<sup>(80,81)</sup>. Σε μελέτες σε ζώα έχει αποδειχθεί τόσο ο παθογενετικός ρόλος της έλλειψης αργινίνης στην πρόκληση διαταραχών στην ενδομήτρια ανάπτυξη όσο και ο προστατευτικός ρόλος της συμπληρωματικής χορήγησης αργινίνης στην πρόληψη αυτών.

Πιο συγκεκριμένα, η διατροφική στέρηση αργινίνης ή η αναστολή της σύνθεσης NO σε αρουραίους είχε ως αποτέλεσμα αύξηση του αριθμού απορρόφησης του εμβρύου, καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης (IUGR), αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα και μειωμένο αριθμό ζωντανών εμβρύων<sup>(82)</sup>.

Αντιθέτως, η συμπληρωματική χορήγηση αργινίνης απέ-

τρεψε την ενδομήτριο καθυστέρηση της ανάπτυξης που προκαλείται από υποξία<sup>(83)</sup>, υποσιτισμό<sup>(84)</sup> ή φυσικά<sup>(84)</sup> και αύξησε το βάρος των τελειόμνων νεογνών 24%-30%<sup>(85,86)</sup>.

Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από μια μελέτη σε γυναίκες με IUGR, στις οποίες η ενδοφλέβια χορήγηση αργινίνης (20 gr ημερησίως για 7 ημέρες) την 33η εβδομάδα της κύησης συνοδεύτηκε από αύξηση του βάρους των τελειόμνων νεογνών κατά 6,4%<sup>(87)</sup>.

Τα ανωτέρω δεδομένα παρέχουν μια ισχυρή βάση για την χρήση της αργινίνης στην πρόληψη ή/και τη θεραπεία της IUGR.

### Προεκλαμψία

Πληθώρα εργαστηριακών και κλινικών δεδομένων συσχετίζουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με την εμφάνιση προεκλαμψίας<sup>(88)</sup>. Επιπροσθέτως, τόσο η συγκέντρωση αργινίνης του πλάσματος όσο και η δραστηριότητα της eNOS του πλακούντα είναι μειωμένες σε γυναίκες με προεκλαμψία<sup>(89)</sup>, υποδηλώνοντας έναν πιθανό ρόλο της διαταραχής του μεταβολισμού της αργινίνης και της βιοσύνθεσης του NO στην παθογένεση της προεκλαμψίας.

Αντιθέτως, η χορήγηση αργινίνης τόσο σε ζωικά μοντέλα προεκλαμψίας<sup>(90)</sup> όσο και σε γυναίκες πάσχουσες από προεκλαμψία<sup>(91)</sup> ή υπέρταση της κύησης<sup>(92)</sup> συνοδεύτηκε από αναστροφή των συσχετιζόμενων με την νόσο ευρημάτων (υπέρταση<sup>(90-92)</sup>, IUGR<sup>(90-92)</sup>, πρωτεϊνουρία<sup>(90)</sup> και βλάβη<sup>(90)</sup> νεφρικού σπειράματος), αύξηση της σύνθεσης NO<sup>(91)</sup> και παράταση της κύησης<sup>(91,92)</sup>.



## Πρόωρος τοκετός

Περιορισμένος αριθμός δεδομένων από μελέτες σε ανθρώπους και ζώα καταδεικνύουν ότι το NO αναστέλλει την συσταλτικότητα της μήτρας, διαδραματίζοντας έτσι σημαντικό ρόλο στο να επάγει την ηρεμία (ακίνησία) της μήτρας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης<sup>(93)</sup>. Επί παραδείγματι, η πειραματική αναστολή της σύνθεσης NO προκαλεί πρόωρο τοκετό, ενώ η αναστροφή αυτής με έγχυση νιτροπρωσσικού νατρίου (δότης NO) προκαλεί διακοπή του τοκετού<sup>(94)</sup>.

Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η αργινίνη, μέσω του ρόλου της στην βιοσύνθεση του NO, μπορεί να αποτελέσει έναν δυνητικά θεραπευτικό παράγοντα στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού. Σε μελέτες σε γυναίκες με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό, η ενδοφλέβια ή η από του στόματος χορήγηση αργινίνης (30 gr σε 30λεπτη έγχυση ή 3 gr ημερησίως για 7 ημέρες, αντίστοιχα) μείωσε την αυθόρμητη συσταλτική δραστηριότητα της μήτρας<sup>(94)</sup>, βελτίωσε την μητροπλακουντιακή κυκλοφορία<sup>(95)</sup> και μείωσε τον δείκτη αντίστασης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας του εμβρύου<sup>(95)</sup>.

Αν και περιορισμένα, τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η αργινίνη μπορεί να αποτελεί μια πιθανή θεραπευτική επιλογή στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού.

## Πρόωρα νεογνά

Η ανεπάρκεια αργινίνης αποτελεί ένα σημαντικό μετα-

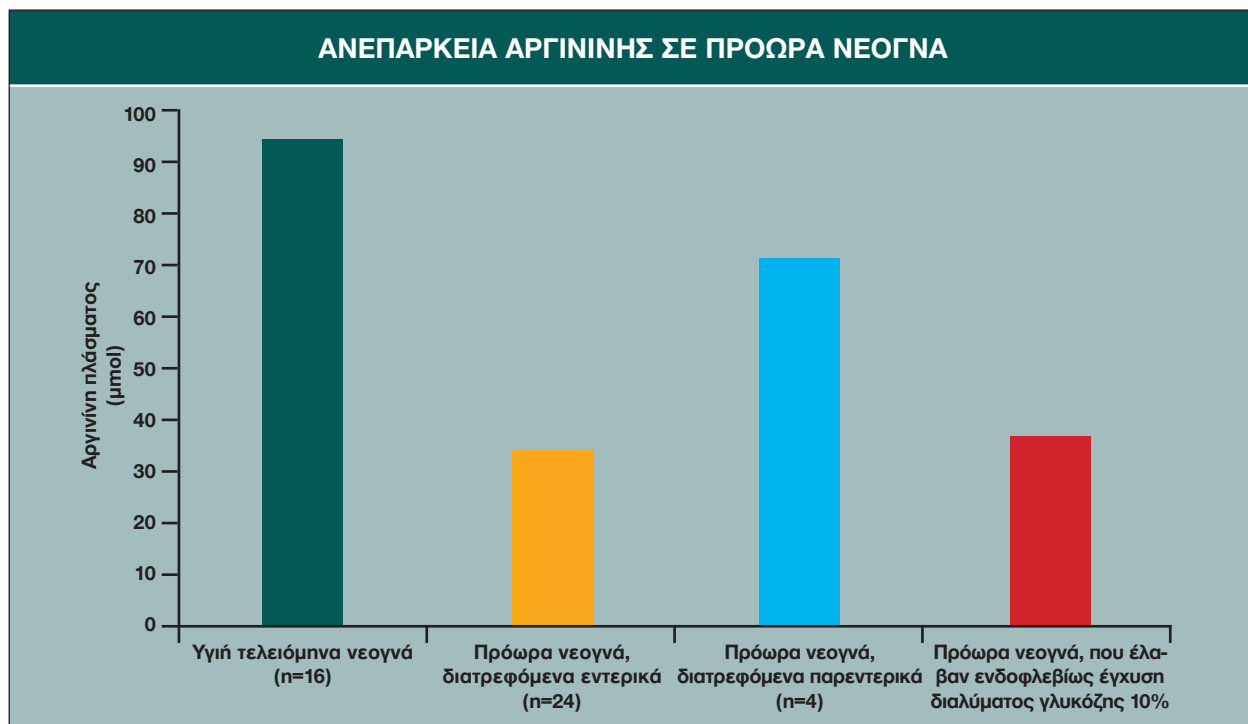
βολικό πρόβλημα για το πρόωρο νεογνό (Εικόνα 38.9) και προκαλείται λόγω:

1. της μη επαρκούς ανάπτυξης των μηχανισμών της ενδογενούς βιοσύνθεσης αργινίνης,
2. του μικρού μήκους του εντερικού βλεννογόνου που προκαλεί μειωμένη σύνθεση κιτρουλίνης,
3. και της ολικής παρεντερικής σίτισης των πρόωρων με διαλύματα που δεν περιέχουν γλουταμίνη ή αργινίνη.

Η ανεπάρκεια αργινίνης προκαλεί διαταραχή στην φυσιολογική λειτουργία του κύκλου της ουρίας και ως εκ τούτου δύναται να προκαλέσει απειλητική για την ζωή υπεραμμωναιμία<sup>(101)</sup>. Επιπροσθέτως αυτής, η ανεπάρκεια αργινίνης μπορεί να ενέχεται παθοφυσιολογικά στην πρόκληση νεκρωτικής εντεροκολίτιδας<sup>(102-104)</sup> λόγω ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας από την διαταραχή της παραγωγής του NO.

Η διαταραχή παραγωγής του NO επιβαρύνεται και από την συνοδό ανωριμότητα των NOS στα πρόωρα.

Πιο συγκεκριμένα, η παθοφυσιολογία της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας προσομοιάζει με τραυματισμό από επαναιμάτωση-ισχαιμία του εντέρου. Η σχετική ανεπάρκεια αργινίνης ή/και η ανωριμότητα της δραστηριότητας της NOS στα πρόωρα μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή επίπεδα NO στους ιστούς, αγγειοσύσπαση,



Εικόνα 38.9: Ανεπάρκεια Αργινίνης σε πρόωρα νεογνά<sup>(111-114)</sup>.

βλάβη από ισχαιμία-επαναιμάτωση, προδιαθέτοντας σε νεκρωτική εντεροκολίτιδα. Αυτή η παθοφυσιολογική συσχέτιση ενισχύεται από το γεγονός ότι πρόωρα βρέφη με νεκρωτική εντεροκολίτιδα εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα αργινίνης πλάσματος <sup>(105-107)</sup>, ενώ η συμπληρωματική χορήγηση αργινίνης μπορεί να μειώσει την επίπτωση της νόσου <sup>(109,110)</sup>.

Η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και των αγγειακών αντιστάσεων αποτελούν τους κύριους παράγοντες πίσω από την βελτίωση που εμφανίζεται με την χορήγηση αργινίνης σε νεογνά, πάσχοντα από επίμονη πνευμονική υπέρταση (PPHN) <sup>(110)</sup>.

### Παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο

Την τελευταία 20ετία ένας σημαντικός αριθμός ερευνητικών δεδομένων καταδεικνύει την αργινίνη ως έναν δυνητικά ωφέλιμο παράγοντα στην αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου.

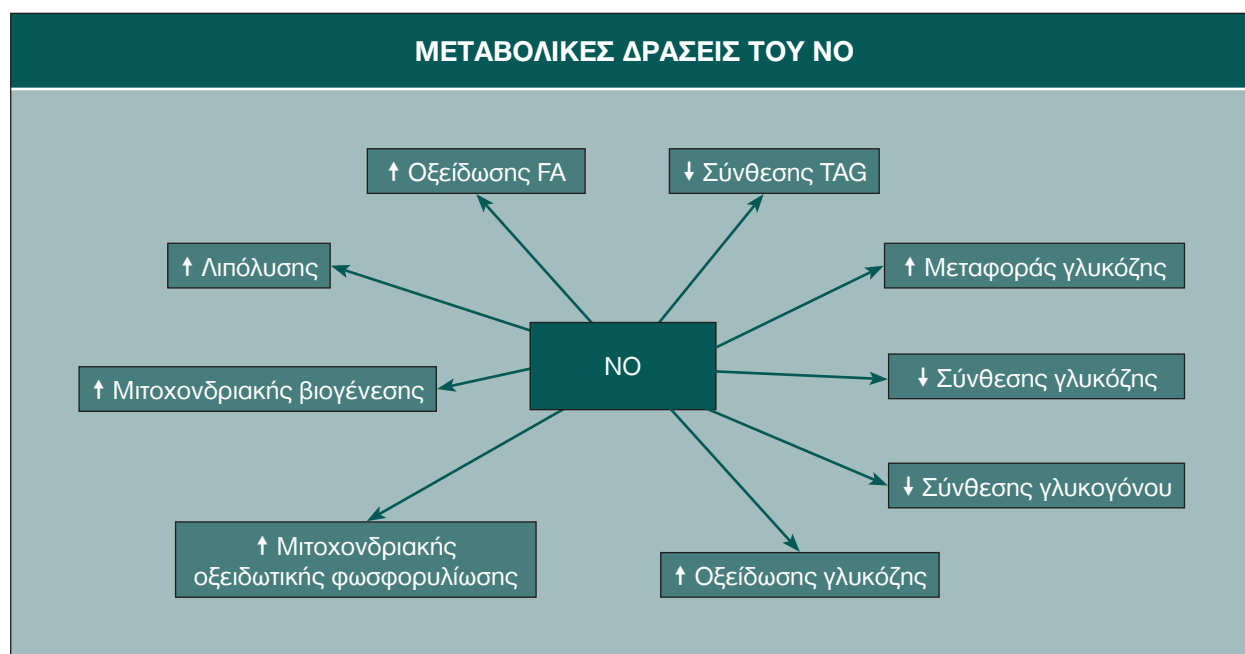
Η χορήγηση αργινίνης σε διαβητικούς (με χημικά επαγόμενο ΣΔ <sup>(116)</sup> και γενετικά παχύσαρκους επίμυες Zucker <sup>(117,118)</sup>) και παχύσαρκους επίμυες <sup>(115)</sup> συνοδεύτηκε από μείωση της γλυκόζης, της ομοκυστεΐνης και των τριγλυκεριδίων ορού και βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, ενώ παρόμοια αποτελέσματα έχουν περιγραφεί σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔII, που έλαβαν από του στόματος <sup>(120)</sup> ή ενδοφλέβια <sup>(121)</sup> αργινίνη.

Άξιο αναφοράς είναι το γεγονός ότι οι μελέτες παρατήρησης που εξέτασαν την συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης αργινίνης και τον κίνδυνο καρδιο-μεταβολι-

κών διαταραχών χαρακτηρίζονται από αντικρουόμενα αποτελέσματα. Επί παραδείγματι, ενώ σε ορισμένες μελέτες η διατροφική πρόσληψη αργινίνης σχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα της CRP και LDL-C του ορού και την επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου <sup>(122)</sup>, σε άλλες μελέτες παρατήρησης η διατροφική πρόσληψη αργινίνης δεν σχετίστηκε ούτε με την αρτηριακή υπέρταση <sup>(123)</sup> ούτε με στεφανιαία νοσηρότητα <sup>(123)</sup> και θνησιμότητα <sup>(124)</sup>. Μια πιθανή εξήγηση του φαινομένου είναι η διαφορετική φυσιολογική επίδραση της αργινίνης που λαμβάνεται από διαφορετικές διατροφικές πηγές, καθώς η αργινίνη που λαμβάνεται από ζωικές πηγές πρωτεΐνης, όπως το κόκκινο κρέας, χαρακτηρίζεται από χαμηλή απορρόφηση, εν συγκρίσει με την αργινίνη των φυτικών πηγών. Αυτό συμβαίνει λόγω της υψηλής περιεκτικότητας λυσίνης στις ζωικές πρωτεΐνες, η οποία ανταγωνίζεται την αργινίνη στην απορρόφηση από το εντερικό επιθήλιο <sup>(125)</sup>.

Οι πιθανοί μηχανισμοί, με τους οποίους η αργινίνη βελτιώνει τους μεταβολικούς δείκτες που συνοδεύουν την παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο, φαίνεται ότι εμπλέκουν την αύξηση παραγωγής του NO, καθώς το τελευταίο διαθέτει μια πληθώρα δράσεων επί του μεταβολισμού της γλυκόζης και του λίπους <sup>(115)</sup> **(Εικόνα 38.10)**:

- αυξάνει την οξειδωση των λιπαρών οξέων, μειώνοντας την διαθεσιμότητα του μπλόυλο-CoA,
- μειώνει την σύνθεση τριακυλογλυκερολών (TAGs), αναστέλλοντας την δράση της GPAT (Glycerol phosphate Acyltransferase - γλυκεροφωσφορική ακετυλοτρανσφεράση),



Εικόνα 38.10: Σχηματική απεικόνιση των μεταβολικών δράσεων του NO.

- αυξάνει την βασική λιπόλυση,
- μεσολαβεί στην επαγομένη από λεπτή λιπόλυση,
- διεγείρει την μεταφορά γλυκόζης στους μυς και τον λιπώδη ιστό,
- αυξάνει την οξειδωση της γλυκόζης,
- μειώνει την σύνθεση του ηπατικού γλυκογόνου,
- και αυξάνει την μιτοχονδριακή βιογένεση μέσω ενεργοποίησης της έκφρασης PGC-1α.

### Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική αναιμία εμφανίζουν αυξημένες συγκεντρώσεις αργινάσης πλάσματος, λόγω τόσο της χρόνιας αιμόλυσης όσο και λόγω αυξημένης ιστικής έκφρασης του ενζύμου. Η αύξηση της αργινάσης προκαλεί μείωση της αργινίνης του πλάσματος, διαταραχή στην παραγωγή NO<sup>(126,127)</sup> και λόγω αυτής ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αποφρακτική μικροαγγειοπάθεια και πολυοργανική βλάβη<sup>(128)</sup>.

Μελέτες σε διαγονιδιακούς knock-outs επίμυες με δρεπανοκυτταρική νόσο έδειξαν ότι η συμπληρωματική χορήγηση αργινίνης μείωσε την πυκνότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων και την δραστηριότητα του διαύλου Gardos<sup>(127)</sup>, αύξησε την συστηματική σύνθεση NO, μείωσε το οξειδωτικό στρες και βελτίωσε την μικροαγγειακή κυκλοφορία<sup>(129)</sup>.

Σε αντίστοιχες μελέτες πάντως σε ανθρώπους, η συμπληρωματική χορήγηση αργινίνης δεν συνοδεύτηκε από βελτίωση αιματολογικών ή φυσιολογικών παραμέτρων που σχετίζονται με την νόσο, παρά το ότι αύξησε τα επίπεδα αργινίνης του πλάσματος<sup>(130)</sup>. Το γεγονός αυτό πιθανώς οφείλεται σε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, στους οποίους δεν εμπλέκεται η αργινίνη. Πιο συγκεκριμένα, η διαταραχή παραγωγής του NO που παρατηρείται σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία, προκαλείται πέραν της ανεπάρκειας αργινίνης και από τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερης αιμοσφαιρίνης λόγω της αιμόλυσης, καθώς αντιδρά με το NO, εξουδετερώνοντάς το. Επιπροσθέτως, εκτός της διαταραχής της βιοσύνθεσης NO, εμπλέκεται στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και το οξειδωτικό στρες, το οποίο είναι εκσεσημασμένο σε αυτούς τους ασθενείς.

Άξιο αναφοράς ωστόσο είναι το γεγονός ότι η από του στόματος χορήγηση κιτροουλίνης (0,1 gr / kg σωματικού βάρους ημερησίως) ομαλοποίησε τα επίπεδα αργινίνης του πλάσματος και τον αριθμό των λευκών και βελτίωσε το αίσθημα ευημερίας (well-being) ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία<sup>(131)</sup>.

### Σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης

Ενώ η έγκαιρη αποκατάσταση της ροής αίματος σε ένα ισχαιμικό ιστό ή όργανο είναι ζωτικής σημασίας, ώστε να αποτραπεί η μη-αναστρέψιμη βλάβη του, η ίδια η επαναιμάτωση μπορεί να οδηγήσει σε πολλαπλάσια έντασης και έκτασης ιστική βλάβη, συγκρινόμενη με αυτή της ισχαιμίας. Το σύνολο των αλλοιώσεων που παρατηρούνται μετά από επαναιμάτωση ισχαιμικών ιστών ορίζονται ως Σύνδρομο Ισχαιμίας - Επαναιμάτωσης (ΣΙΕ) και αποτελούν το παθοφυσιολογικό αποτέλεσμα μιας τοπικής και συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης που συνοδεύει την επαναιμάτωση. Η συστηματική φλεγμονώδης απόκριση, μάλιστα, μπορεί να προκαλέσει εκτεταμένη μικροαγγειακή δυσλειτουργία και πρόκληση ιστικών βλαβών σε όργανα τα οποία είναι απομακρυσμένα του ισχαιμικού, όπως είναι οι πνεύμονες, το μυοκάρδιο, το ήπαρ ή οι νεφροί. Ως εκ τούτου, επί σοβαρού ΣΙΕ μπορεί να προκληθεί Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Απόκρισης (SIRS) ή και Σύνδρομο Δυσλειτουργίας Πολλαπλών Οργάνων (MODS)<sup>(132-134)</sup>, που ευθύνεται για το 30%- 40% της θνητότητας στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας.

Ο ρόλος της αργινίνης στην θεραπεία και πρόγνωση του συνδρόμου, στηρίζεται στην παρατήρηση ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του. Επιπροσθέτως, έχει περιγραφεί αύξηση της δραστηριότητας της αργινάσης σε ΣΙΕ<sup>(135)</sup>, με αποτέλεσμα την μείωση της αργινίνης και την διαταραχή της παραγωγής NO. Πράγματι, η χορήγηση αργινίνης σε πειραματικά μοντέλα ισχαιμίας - επαναιμάτωσης καρδιακού<sup>(136)</sup>, εντερικού<sup>(137)</sup> και ηπατικού<sup>(138)</sup> ιστού συνοδεύτηκε από βελτίωση της βαρύτητας του συνδρόμου. Παρόμοια αποτελέσματα περιγράφηκαν σε μοντέλα ισχαιμίας - επαναιμάτωσης ηπατικού ιστού κατόπιν χορήγησης αναστολέων αργινάσης<sup>(139,140)</sup>.

### Έγκαυμα

Σε εγκαυματίες έχει περιγραφεί μείωση της αργινίνης του πλάσματος κατά 30%-40%, σε διάστημα έως 4 εβδομάδων από τον θερμικό τραυματισμό<sup>(141)</sup>. Η μείωση της αργινίνης στους εγκαυματίες ασθενείς φαίνεται ότι είναι απόρροια αυξημένου καταβολισμού της. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό, με την παρατήρηση ότι η συμπληρωματική χορήγηση αργινίνης αυξάνει την σύνθεση και εναπόθεση κολλαγόνου στην εγκαυματική περιοχή και βελτιώνει την ανοσολογική λειτουργία του εγκαυματία<sup>(142)</sup>, οδήγησαν αρκετούς ερευνητές να προτείνουν την αργινίνη ως απαραίτητο αμινοξύ για τον εγκαυματία<sup>(143)</sup>.

### Σύνδρομο MELAS

Το σύνδρομο MELAS αποτελεί την συχνότερη μητρικά

κληρονομούμενη εγκεφαλομυοπάθεια. Υπάγεται στις μιτοχονδριοπάθειες και χαρακτηρίζεται κλινικά από:

1. επανειλημμένα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια πριν την ηλικία των 40 ετών
2. εγκεφαλοπάθεια με σπασμούς ή/και άνοια
3. μιτοχονδριακή μυοπάθεια με γαλακτική οξειδωση και τις χαρακτηριστικές ragged-red ίνες

Η συμπληρωματική χορήγηση αργινίνης σε πάσχοντες από σύνδρομο MELAS στηρίζεται στον ρόλο που ασκεί στην παραγωγή NO, μέσω της οποίας πιστεύεται ότι μπορεί να μειωθεί η συχνότητα και η βαρύτητα των ΑΕΕ<sup>(144)</sup>. Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης αργινίνης δεν έχει αξιολογηθεί σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες, αλλά σε μικρού μεγέθους ανοιχτές μελέτες<sup>(144-148)</sup>. Σε αυτές, η από του στόματος χορήγηση 150 έως 300 mg / kg ΣΒ / ημέρα αργινίνης για 12-24 μήνες μείωσε σημαντικά τόσο την συχνότητα όσο και την βαρύτητα ΑΕΕ<sup>(146-148)</sup> και βελτίωσε την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή<sup>(147,148)</sup>. Επιπροσθέτως, η ενδοφλέβια χορήγηση 500 mg / kg ΣΒ αργινίνης εντός 30 λεπτών από την έναρξη του ΑΕΕ είχε ως αποτέλεσμα την βελτίωση του συνόλου της νευρολογικής σημειολογίας<sup>(145-148)</sup> και την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή<sup>(145,147,148)</sup>. Η χορήγηση αργινίνης τόσο από του στόματος όσο και ενδοφλέβια σε πάσχοντες από σύνδρομο MELAS δεν συνοδεύτηκε από σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αξίζει να επισημανθεί ότι μελέτες σε πάσχοντες από σύνδρομο MELAS έχουν γίνει και με χορήγηση κιτροουλίνης<sup>(149,150)</sup>. Σε αυτές, αν και η παραγωγή NO ήταν μεγαλύτερη από την χορήγηση κιτροουλίνης, σε σύγκριση με την αντίστοιχη της αργινίνης, εντούτοις δεν αξιολογήθηκε η κλινική αποτελεσματικότητά της στη μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας των ΑΕΕ.

### Αργινίνη και λειτουργία ανοσοποιητικού

Η αργινίνη αποτελεί ένα εξαιρετικά σημαντικό αμινοξύ για την λειτουργία της εγγενούς και επίκτητου ανοσίας, καθώς:

1. συμβάλλει στην σύνθεση των πρωτεϊνών εκείνων που συμβάλλουν στην ακεραιότητα του δέρματος και των βλεννογόνων
2. συμβάλλει στην σύνθεση NO, το οποίο διαθέτει πληθώρα ανοσοτροποποιητικών δράσεων. Η σημασία του NO στην ρύθμιση της ανοσιακής και φλεγμονώδους απόκρισης φαίνεται από το ότι η παραγωγή του βρίσκεται υπό την ρυθμιστική δράση που ασκούν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ενδοτοξίνες και λιποπολυσακχαρίτες στην ενεργοποίηση της επαγωγίσιμης συνθετάσης του NO (iNOS)<sup>(36)</sup>.

Οι παραπάνω μηχανισμοί επιβεβαιώνονται από πληθώρα ερευνητικών δεδομένων σε ζωικά μοντέλα, στα οποία η χορήγηση αργινίνης ενίσχυσε την ανοσοαπόκριση σε διάφορα μοντέλα ανοσολογικών προκλήσεων<sup>(151)</sup>, αύξησε το βάρος του θύμου, τον αριθμό των θυμικών λεμφοκυττάρων, την διαφοροποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων, την κυτταροτοξικότητα συγκεκριμένων ανοσολογικών κυττάρων (Τ-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, κύτταρα NK), την παραγωγή IL-2, την έκφραση του υποδοχέα της IL-2 στα Τ-λεμφοκύτταρα και την υπερευαισθησία καθυστερημένου τύπου<sup>(151)</sup>, μείωσε την νοσηρότητα και θνησιμότητα από συγκεκριμένα παθολόγια<sup>(151-153)</sup> και αύξησε την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης<sup>(154)</sup>.

Αντιθέτως, επί ανεπάρκειας αργινίνης προκαλείται μια σειρά μοριακών και κυτταρικών αποκρίσεων, με τελικό αποτέλεσμα την διαταραχή της φυσιολογικής ανοσολογικής απόκρισης μέσω NO εξαρτώμενων και NO ανεξάρτητων μηχανισμών<sup>(97)</sup>. Επί παραδείγματι, ο χαμηλός λόγος αργινίνης/διμεθυλαργινίνης θεωρείται ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας νοσηρότητας και θνησιμότητας ασθενών με σοβαρή σήψη<sup>(100)</sup>. Αντίστοιχα, σε μοντέλα επίμυου με Graft Versus Host Disease η καταστολή της παραγωγής NO, κατόπιν χορηγήσεως αναστολέα της NO συνθάσης, είχε ως αποτέλεσμα σπληνική ατροφία, μειωμένη εξωμυελική αιμοποίηση, μειωμένη κυτταροβρίθεια του μυελού, απώλεια βάρους και μείωση της επιβίωσης<sup>(155)</sup>.

### Αργινίνη και λειτουργία σκελετικών μυών

Οι σκελετικοί μύες αντιπροσωπεύουν το 40%-45% του σωματικού βάρους του ενήλικα, διαδραματίζοντας κομβικό ρόλο στην ομοιοστασία των πρωτεϊνών και των ΑΑ ολόκληρου του οργανισμού<sup>(112)</sup>. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η αργινίνη διαδραματίζει αναβολικό ρόλο στους σκελετικούς μύες, καθώς, συμμετέχοντας σε μονοπάτια μεταγωγής του κυτταρικού σήματος, ενισχύει την πρωτεϊνσύνθεση<sup>(156)</sup> και αναστέλλει τον πρωτεϊνικό καταβολισμό<sup>(157)</sup>. Ως εκ τούτου, η συμμετοχή της αργινίνης στην ρύθμιση του πρωτεϊνικού turnover με την αύξηση των σκελετικών μυών μπορεί να επηρεάσει έμμεσα σημαντικές βιολογικές λειτουργίες του οργανισμού<sup>(158)</sup> και η συμπληρωματική χορήγησης της μπορεί να αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο σε περιπτώσεις που απαιτείται ενίσχυση της μυϊκής ισχύος (π.χ. μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες<sup>(159)</sup>, πάσχοντες από μυϊκές παθήσεις<sup>(160)</sup>, κατακεκλιμένοι, αστροναύτες κ.λ.π.).

### Αργινίνη και καρκινογένεση

Ο ρόλος της αργινίνης στην καρκινογένεση και την πρόγνωση του καρκίνου χαρακτηρίζεται από αντικρουόμενα ευρήματα στην βιβλιογραφία<sup>(160)</sup>. Το γεγονός

αυτό οφείλεται στο ότι οι πολυαμίνες και το NO ασκούν αντίστοιχα ευοδωτική και ανασταλτική δράση επί της καρκινογένεσης <sup>(161,162)</sup>. Ως εκ τούτου, το εάν η αργινίνη καταστέλλει ή επάγει την καρκινογένεση εξαρτάται από την δραστικότητα της NOS και της αργινάσης, η έκφραση των οποίων ποικίλλει ανάλογα με το στάδιο της καρκινογένεσης.

Επί παραδείγματι, σε πειράματα σε επίμους, ενώ η χορήγηση αργινίνης στα αρχικά στάδια της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου είχε προστατευτική δράση, σε προχωρημένα στάδια της νόσου επιτάχυνε την εξέλιξη της <sup>(163)</sup>. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι η ρύθμιση του μεταβολισμού της αργινίνης μπορεί να αποτελέσει πιθανόν ένα μελλοντικό πεδίο έρευνας για τον σχεδιασμό νεότερων θεραπευτικών μέσων για την αντιμετώπιση του καρκίνου. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν η πρόκληση φαρμακευτικής ανεπάρκειας αργινίνης με ενδοφλέβια χορήγηση πεγκυλιωμένων παραγώγων ανασυνδυσασμένης αργινάσης ή μικροβιακής απαμινάσης της αργινίνης, που βρίσκονται υπό εξέταση ως θεραπευτική στρατηγική για ορισμένους τύπους καρκίνου (ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία) <sup>(97,98)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Αργινίνης

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η αργινίνη θεωρείται εξαιρετικά ασφαλές αμινοξύ ακόμη και όταν χορηγείται σε υψηλές δόσεις. Πιο συγκεκριμένα, η ενδοφλέβια έγχυση αργινίνης (έως 0,5 gr HCl αργινίνης/kg σωματικού βάρους για βρέφη ή 30 gr HCl αργινίνης για ενήλικες άνω των 30-60 λεπτών) ή η από του στόματος χορήγηση αργινίνης (έως 9 gr HCl αργινίνης ημερησίως για ενήλικες) δεν έχει συνοδευτεί από εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών <sup>(164)</sup>. Σε υψηλότερες ημερήσιες δόσεις από 9 gr έχει περιγραφεί ναυτία, επιγαστρική και διάρροια στους ανθρώπους <sup>(165)</sup>. Οι γαστρεντερικές διαταραχές από την χορήγηση υψηλών δόσεων αργινίνης πιθανόν οφείλονται στην ταχεία και εκσεσημασμένη παραγωγή NO στον γαστρεντερικό βλεννογόνο και στην ανασταλτική επίδραση της αργινίνης επί της απορρόφησης άλλων βασικών αμινοξέων (λυσίνη και ιστιδίνη). Για την αποφυγή της πιθανότητας εμφάνισης γαστρεντερικών διαταραχών και της πρόκλησης διαταραχής στην απορρόφηση των βασικών αμινοξέων συνιστάται η διαίρεση της χορηγούμενης δόσης σε επιμέρους δόσεις κατά την διάρκεια της ημέρας. Η τακτική αυτή διασφαλίζει και καλύτερα επίπεδα αργινίνης πλάσματος καθόλη την διάρκεια της ημέρας <sup>(166)</sup>.

Μια πιθανή εναλλακτική για την περίπτωση που απαιτείται η χορήγηση υψηλών δόσεων αργινίνης είναι η χορήγηση κιτροουλίνης <sup>(15)</sup>. Η κιτροουλίνη αποτελεί πρόδρομο

ουσία της αργινίνης και ουδέτερο αμινοξύ. Ως εκ τούτου δεν ανταγωνίζεται την απορρόφηση των βασικών αμινοξέων από τον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου. Εκτός της αποφυγής ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό η χορήγηση της κιτροουλίνης μπορεί να είναι χρήσιμη και

- σε καταστάσεις υπεραμμωναιμίας, καθώς η μετατροπή κιτροουλίνης σε αργινίνη καταναλώνει ένα μόριο αμμωνίας,
- σε καταστάσεις διαταραχής της απορρόφησης αργινίνης,
- και σε καταστάσεις αυξημένης έκφρασης αργινάσης.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση αργινίνης αποτελεί έναν δημοφιλή τρόπο πρόκλησης πειραματικής οξείας νεκρωτικής παγκρεατίτιδας <sup>(167,168)</sup>. Ο μηχανισμός δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, όμως φαίνεται ότι περιλαμβάνει την άμεση νέκρωση του παγκρεατικού ιστού, μέσω επαγόμενης από την αργινίνη τοπικής παραγωγής NO, προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ελευθέρων ριζών που προκαλούν άμεση ιστική καταστροφή <sup>(169-171)</sup>. Παρά το γεγονός αυτό δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα ότι η συμπληρωματική χορήγηση αργινίνης (από του στόματος ή ενδοφλέβια) επηρεάζει την δομή ή/και την λειτουργία του παγκρέατος. Έχει περιγραφεί μόνο μια περίπτωση οξείας παγκρεατίτιδας σε αθλητή body building, ο οποίος λάμβανε 500 mg αργινίνης και 10 mg ψευδαργύρου ημερησίως για διάστημα πέντε μηνών <sup>(172)</sup>, χωρίς ωστόσο να στοιχειοθετηθεί αιτιολογική συσχέτιση με την λήψη της αργινίνης.

### Αντενδείξεις

Η χορήγηση αργινίνης αντενδείκνυται σε άτομα που πάσχουν από αργιναιμία. Η αργιναιμία αποτελεί κληρονομικό νόσημα του μεταβολισμού της αργινίνης, το οποίο κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από μείωση της δραστικότητας της αργινάσης. Κλινικά εκδηλώνεται με νευρολογική σημειολογία (σπασμοί, σπαστική διπλωπία), γνωστικές διαταραχές, διανοητική υστέρηση και ηπατομεγαλία.

### Προφυλάξεις

Η χορήγηση αργινίνης πρέπει να γίνεται με προσοχή σε άτομα με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να προκληθεί σοβαρή υπερκαλιαιμία <sup>(173)</sup>.

### Καρκίνος

Όπως προαναφέρθηκε, ο ρόλος της αργινίνης στην καρκινογένεση και την πρόγνωση του καρκίνου χαρακτηρίζεται από αντικρουόμενα ευρήματα στην βιβλιο-

γραφία <sup>(160)</sup> (δείτε: Αργινίνη και Καρκινογένεση). Ως εκ τούτου, σε ασθενείς πάσχοντες από καρκίνο (ειδικά σε προχωρημένα στάδια) η χορήγηση αργινίνης πρέπει να γίνεται μόνο κατόπιν ιατρικής συστάσεως.

### Σήψη

Η εκσεσημασμένη διαταραχή του αρτηριακού τόνου, που αποτελεί κύρια παθοφυσιολογία στην σήψη και το σηπτικού σοκ, φαίνεται ότι είναι NO – επαγόμενη <sup>(174)</sup>, γεγονός που οδήγησε στην θεραπευτική χρήση αναστολέων του NO σε ασθενείς με ανθεκτική στην θεραπεία σήψη <sup>(175,176)</sup>. Με βάση τον ρόλο της αργινίνης ως πρόδρομο του NO, πολλοί ερευνητές προτείνουν την αποφυγή χορήγησης ή την χορήγηση με προσοχή σε άτομα που κινδυνεύουν ή πάσχουν από σήψη, παρά το γεγονός ότι δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες που να μελετούν την επίδραση της αύξησης της παραγωγής NO κατόπιν χορήγησης αργινίνης στον σηπτικό ασθενή.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η χορήγηση αργινίνης σε μελέτες που έχουν γίνει σε κυοφορούσες γυναίκες χαρακτηρίζεται από εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας, ακόμη και σε ημερήσιες ενδοφλέβιες δόσεις των 20 gr. Οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν περιγραφεί περιλαμβάνουν ναυτία, επιγαστραλγία, διάρροια, κεφαλαλγία και αίσθημα παλμών. Παρά το γεγονός αυτό, η συνήθης σύσταση στα συμπληρώματα αργινίνης είναι η αποφυγή χορήγησης στην κύηση και στην γαλουχία, γεγονός που οφείλεται στην έλλειψη επαρκούς αριθμού μελετών, που να εξετάζουν την μακροχρόνια ασφάλεια και την πιθανότητα επίδρασης επί του μεταβολισμού της αυξητικής ορμόνης.

## Αλληλεπιδράσεις

### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις της αργινίνης προκύπτουν κυρίως λόγω της ιδιότητάς της να αποτελεί πρόδρομο ουσία του NO, προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση αργινίνης με αντιυπερτασικά, νιτρώδη και σιλδεναφίλη, μπορεί να

προκαλέσει υπόταση.

Η συγχορήγηση αργινίνης με δροσπερινόνη μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαμία (**Πίνακας 38.4**).

### Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά

Η σημαντικότερη αλληλεπίδραση της αργινίνης με μικροθρεπτικά συστατικά αφορά στην λυσίνη. Η αργινίνη ασκεί ανασταλτική επίδραση επί της απορρόφησης των βασικών αμινοξέων (λυσίνη και ιστιδίνη), λόγω ανταγωνισμού για τις θέσεις απορρόφησης τους στα εντεροκύτταρα. Επίσης, μειώνει την επαναρρόφηση της λυσίνης από τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου, αυξάνοντας την νεφρική της απέκκριση <sup>(177)</sup>. Το γεγονός αυτό ενέχεται εν μέρει για τις ανεπιθύμητες ενέργειες της από του στόματος χορήγησης αργινίνης. Για την αποφυγή επηρεασμού του μεταβολισμού της λυσίνης, η συνολική ποσότητα αργινίνης που λαμβάνεται από την διατροφή ή τα συμπληρώματα στην διατροφή δεν πρέπει να υπερβαίνει το 150% της αντίστοιχης της λυσίνης (δηλαδή ο λόγος: αργινίνη / λυσίνη πρέπει να είναι <2,5).

Αντιστρόφως, η λυσίνη προκαλεί μείωση της απορρόφησης της αργινίνης από τα εντεροκύτταρα, μείωση της εισόδου της αργινίνης στο ΚΝΣ και το εσωτερικό των κυττάρων, μείωση της επαναρρόφησης της από τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου και αναστολή της αργινάσης <sup>(1)</sup>. Η ανταγωνιστική επίδραση της λυσίνης επί της ενδοκυττάριας εισόδου της αργινίνης αποτελεί τον μηχανισμό πίσω από την χορήγηση της λυσίνης στην πρόληψη και στην θεραπεία της δευτεροπαθούς ερπητικής λοίμωξης του στόματος (Δευτεροπαθής Ερπητική ουλοστοματίτιδα και Επιχείλιος έρπης). Πιο συγκεκριμένα, οι πρωτεΐνες του ιού HSV είναι πλούσιες σε αργινίνη και ως εκ τούτου η σύνθεσή τους εξαρτάται από την διαθεσιμότητα αργινίνης στο προσβεβλημένο κύτταρο <sup>(178)</sup>. Ως εκ τούτου, η χορήγηση λυσίνης σε μεγάλες δόσεις προκαλεί διαταραχή της διαμεμβρανικής μεταφοράς αργινίνης, μείωση της ενδοκυττάριας αργινίνης και μείωση της σύνθεσης των πρωτεϊνών του ιού <sup>(178)</sup>.

## ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΟΥΝ ΜΕ ΤΗΝ ΑΡΓΙΝΙΝΗ

Φάρμακο	Αλληλεπίδραση
Αντιυπερτασικά	Πιθανή πρόκληση υπότασης, λόγω της αυξημένης παραγωγής NO.
Νιτρώδη	
Σιλδεναφίλη	
Δροσπερινόνη	Υπερκαλιαμία.

Πίνακας 38.4: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις Αργινίνης.

## Βιβλιογραφία

1. Wu G, Morris SM Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J.* (1998).
2. Tharakan JF, et al. Adaptation to a long term (4 weeks) arginine- and precursor (glutamate, proline and aspartate)-free diet. *Clin Nutr.* (2008).
3. El-Hattab AW, Emrick LT, Craigen WJ, Scaglia F. Citrulline and arginine utility in treating nitric oxide deficiency in mitochondrial disorders. *Mol Genet Metab* 2012;107:247-52
4. Sidney M Morris, Jr. Arginine Metabolism Revisited. *J Nutr*, Volume 146, Issue 12, December 2016, Pages 2579S–2586S.
5. Marini JC, Didelija IC, Fiorotto ML. Extrarenal citrulline disposal in mice with impaired renal function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307:F660–5.
6. Lighthart-Melis GC, Vermeulen MA, van Leeuwen PA, Deutz NE. Glutamine: precursor or nitrogen donor for citrulline synthesis? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299:E683.
7. Marini JC, Didelija IC, Castillo L, Lee B. Glutamine: precursor or nitrogen donor for citrulline synthesis? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299:E69–79.
8. Marini JC, Didelija IC, Lee B. Reply to Lighthart-Melis et al [letter]. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299:E684.
9. Lighthart-Melis GC, Marini JC, Engelen MP, Deutz NE. Glutamine supplementation, citrulline production, and de novo arginine synthesis: is there a relation? *Am J Clin Nutr* 2015;101:890–2.
10. Buijs N, Brinkmann SJ, Oosterink JE, Lutikhoud J, Schierbeek H, Wisselink W, Beishuizen A, van Goudoever JB, Houdijk AP, van Leeuwen PA, et al. Reply to GC Lighthart-Melis et al [letter]. *Am J Clin Nutr* 2015;101:892–3.
11. Tomlinson C, Raffi M, Ball RO, Pencharz P. Arginine synthesis from enteral glutamine in healthy adults in the fed state. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301:E267–73.
12. Tomlinson C, Raffi M, Ball RO, Pencharz PB. Arginine can be synthesized from enteral proline in healthy adult humans. *J Nutr* 2011;141:1432–6.
13. Lighthart-Melis GC, van de Poll MC, Boelens PG, Dejong CH, Deutz NE, van Leeuwen PA. Glutamine is an important precursor for de novo synthesis of arginine in humans. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1282–9.
14. Popolo A, Adesso S, Pinto A, Autore G, Marzocco S. L-arginine and its metabolites in kidney and cardiovascular disease. *Amino Acids* 2014;46:2271–86.
15. Wu G, Meininger CJ. Arginine nutrition and cardiovascular function. *J Nutr* 2000;130:2626–9.
16. Bode-Böger SM, et al. L-arginine-induced vasodilation in healthy humans: pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship. *Br J Clin Pharmacol* (1998)\White MF, Christensen HN. The two-way flux of cationic amino acids across the plasma membrane of mammalian cells is largely explained by a single transport system. *J Biol Chem.* (1982).
17. White MF, Christensen HN. The two-way flux of cationic amino acids across the plasma membrane of mammalian cells is largely explained by a single transport system. *J Biol Chem.* (1982).
18. White MF, Gazzola GC, Christensen HN. Cationic amino acid transport into cultured animal cells. I. Influx into cultured human fibroblasts. *J Biol Chem.* (1982)
19. MacLeod CL. Regulation of cationic amino acid transporter (CAT) gene expression. *Biochem Soc Trans.* (1996).
20. MacLeod CL, Finley KD, Kakuda DK.  $\gamma(+)$ -type cationic amino acid transport: expression and regulation of the mCAT genes. *J Exp Biol.* (1994).
21. Identification and Characterization of a Membrane Protein ( $\gamma$ +L Amino Acid Transporter-1) That Associates with 4F2hc to Encode the Amino Acid Transport Activity  $\gamma$ +L A CANDIDATE GENE FOR LYSINURIC PROTEIN INTOLERANCE.
22. Verrey F, et al. New glycoprotein-associated amino acid transporters. *J Membr Biol.* (1999).
23. Dall'Asta V, et al. Arginine transport through system  $\gamma(+)$ L in cultured human fibroblasts: normal phenotype of cells from LPI subjects. *Am J Physiol Cell Physiol.* (2000).
24. Tangphao O, et al. Pharmacokinetics of intravenous and oral L-arginine in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* (1999).
25. Cheung CW, Cohen NS, Rajman L. Channeling of urea cycle intermediates in situ in permeabilized hepatocytes. *J Biol Chem* 1989;264:4038–44.
26. Guoyao Wu, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids.* 2009 May; 37(1): 153–168.
27. Emina Sudar-Milovanovic et al. Benefits of L-Arginine on Cardiovascular System. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* Volume 16 , Issue 2 , 2016.
28. Griffiths JR, Unwin RD (2016-10-12). Analysis of Protein Post-Translational Modifications by Mass Spectrometry. John Wiley & Sons.
29. Jahan S, Davie JR. Protein arginine methyltransferases (PRMTs): role in chromatin organization. *Adv Biol Regul* 2015;57:173–84.
30. Bedford MT, Clarke SG. Protein arginine methylation in mammals: who, what, and why. *Mol Cell* 2009;33:1–13.
31. Wei H, Mundade R, Lange KC, Lu T. Protein arginine methylation of non-histone proteins and its role in diseases. *Cell Cycle* 2014;13:32–41.
32. Anna Kashina .Protein arginylation, a global biological regulator that targets actin cytoskeleton and the muscle. *Anat Rec (Hoboken).* 2014 Sep; 297(9): 1630–1636.
33. Bedford, M. T. and Richard, S. (2005). Arginine methylation an emerging regulator of protein function. *Mol. Cell* 18, 263-272.
34. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 1999;43:542–8.
35. Knowles RG, Moncada S (March 1994). "Nitric oxide synthases in mammals". *Biochem. J.* 298 (2): 249–58.
36. Green SJ, Scheller LF, Marletta MA, Seguin MC, Klotz FW, Slayter M, Nelson BJ, Nacy CA (December 1994). "Nitric oxide: cytokine-regulation of nitric oxide in host resistance to intracellular pathogens.
37. Simon A, Plies L, Habermeier A, Martine U, Reining M, Closs EI. Role of neutral amino acid transport and protein breakdown for substrate supply of nitric oxide synthase in human endothelial cells. *Circ Res* 2003;93:813–20.
38. Goodwin BL, Solomonson LP, Eichler DC. Argininosuccinate synthase expression is required to maintain nitric oxide production and cell viability in aortic endothelial cells. *J Biol Chem* 2004;279:18353–60.
39. Topal G, Brunet A, Walch L, Boucher JL, David-Dufilho M. Mitochondrial arginase II modulates nitric-oxide synthesis through nonfreely exchangeable L-arginine pools in human endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318:1368–74. Erratum in: *J Pharmacol Exp Ther* 2006;319(1):506.
40. Simon A, Karbach S, Habermeier A, Closs EI. Decoding the substrate supply to human neuronal nitric oxide synthase. *PLoS One* 2013;8:e67707.
41. Green, SJ; Crawford, RM; Hockmeyer, JT; Meltzer, MS; Nacy, CA (1990). "Leishmania major amastigotes initiate the L-arginine-dependent killing mechanism in IFN-gamma-stimulated macrophages by induction of tumor necrosis factor-alpha". *Journal of Immunology.* 145 (12): 4290–7.

42. Wallace JL, Ianaro A, Flannigan KL, Cirino G (2015). "Gaseous mediators in resolution of inflammation". *Seminars in Immunology*, 27 (3): 227–33.
43. Rhoades, RA; Tanner, GA (2003). *Medical physiology* 2nd edition.
44. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide generating vasodilators and 8-bromo-cyclic GMP inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989;83:1974-1977.
45. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to the vascular endothelium. *Lancet* 1987;2:1057-1058.
46. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. An L-arginine /nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Aca Sci USA* 1990 ;87:5193-5197.
47. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo JP, Lefer AM. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1995;15:1652-1659.
48. Kubes P, Suzuki M, Granger D.N. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:4651-4655.
49. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997; 100:2153-2157.
50. Nagase S, Takemura K, Ueda A et al. A novel non enzymatic pathway for the generation of nitric oxide by the reaction of hydrogen peroxide and D- and L arginine. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;233:150-153
51. Wascher TC, Posch K, Wallner S, Hermetter A, Kostner GM, Graier WF. Vascular effects of L-arginine: anything beyond a substrate for the NO-synthase? *Biochem Biophys Res Commun* 1997;234:35-38.
52. Wu G, Morris SM Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J* 1998;336:1-17.
53. Schmidt HH, Warner TD, Ishii K, Sheng H, Murad F. Insulin secretion from pancreatic B cells caused by L-arginine-derived nitrogen oxides. *Science* 1992;255:721-3.
54. Giugliano D, Marfella R, Verrazzo G, Acampora R, Coppola L, Cozzolino D, D' Onofrio F. The vascular effects of L-arginine in humans. The role of endogenous insulin. *J Clin Invest* 1997;99:433-438.
55. Sakuma I, Togashi H, Yoshioka M, Saito H, Yanagida M, Tamura M, Kobayashi T, Yasuda H, Gross SS, Levi R. NG-methyl-L-arginine, an inhibitor of L-arginine derived nitric oxide synthesis, stimulates renal sympathetic nerve activity in vivo. A role for nitric oxide in the central regulation of sympathetic tone? *Circ Res* 1992;70:607-11.
56. Udvardy M, Posa E, Palatka K, et al. Effect of L-arginine on in vitro plasmin generation and fibrinogenolysis. *Thromb Res* 1997;87:75-82.
57. Wang BY, Ho HKV, Lin PS, Schwarzacher SP, Pollman MJ, Gibbons GH, Tsao PS, Cooke JP. Regression of atherosclerosis. Role of nitric oxide and apoptosis. *Circulation* 1999;99:1236-1241.
58. Aji, W.; Ravalli, S.; Szabolcs, M.; Jiang, X.C.; Sciacca, R.R.; Michler, R.E.; Cannon, P.J. L-arginine prevents xanthoma development and inhibits atherosclerosis in LDL receptor knockout mice. *Circulation*, 1997, 95(2), 430-437.
59. Cooke, J.P.; Singer, A.H.; Tsao, P.; Zera, P.; Rowan, R.A.; Billingham, M.E. Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit. *J. Clin. Invest.*, 1992, 90(3), 1168-1172.
60. Boger, R.H.; Bode-Boger, S.M.; Kienke, S.; Stan, A.C.; Nafe, R.; Frolich, J.C. Dietary L-arginine decreases myointimal cell proliferation and vascular monocyte accumulation in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*, 1998, 136(1), 67-77.
61. Susic, D.; Varagic, J.; Frohlich, E.D. Isolated systolic hypertension in elderly WKY is reversed with L-arginine and ACE inhibition. *Hypertension*, 2001, 38(6), 1422-1426.
62. Susic, D.; Francischetti, A.; Frohlich, E.D. Prolonged L-arginine on cardiovascular mass and myocardial hemodynamics and collagen in aged spontaneously hypertensive rats and normal rats. *Hypertension*, 1999, 33(1 Pt 2), 451-455.
63. Dumont, Y.; D'Amours, M.; Lebel, M.; Lariviere, R. Supplementation with a low dose of L-arginine reduces blood pressure and endothelin-1 production in hypertensive uremic rats. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2001, 16(4), 746-754.
64. Lee, C.W.; Li, D.; Channon, K.M.; Paterson, D.J. L-arginine supplementation reduces cardiac noradrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2009, 47(1), 149-155.
65. Bocchi, E.A.; Vilella de Moraes, A.V.; Esteves-Filho, A.; Bacal, F.; Auler, J.O.; Carmona, M.J.; Bellotti, G.; Ramires, A.F. L-arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure. *Clin. Cardiol.*, 2000, 23(3), 205-210.
66. Koifman, B.; Wollman, Y.; Bogomolny, N.; Chernichowsky, T.; Finkelstein, A.; Peer, G.; Scherez, J.; Blum, M.; Laniado, S.; Iaina, A. Improvement of cardiac performance by intravenous infusion of L-arginine in patients with moderate congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995, 26(5), 1251-1256.
67. Adams, M.R.; McCredie, R.; Jessup, W.; Robinson, J.; Sullivan, D.; Celermajer, D.S. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilatation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 1997, 129(2), 261-269.
68. Blum, A.; Hathaway, L.; Mincemoyer, R.; Schenke, W.H.; Kirby, M.; Csako, G.; Waclawiw, M.A.; Panza, J.A.; Cannon, R.O., III Oral L-arginine in patients with coronary artery disease on medical management. *Circulation*, 2000, 101(18), 2160-2164.
69. Schulman, S.P.; Becker, L.C.; Kass, D.A.; Champion, H.C.; Terrin, M.L.; Forman, S.; Ernst, K.V.; Kelemen, M.D.; Townsend, S.N.; Capriotti, A.; Hare, J.M.; Gerstenblith, G. L-arginine therapy in acute myocardial infarction: the Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. *JAMA*, 2006, 295(1), 58-64.
70. Clarkson, P.; Adams, M.R.; Powe, A.J.; Donald, A.E.; McCredie, R.; Robinson, J.; McCarthy, S.N.; Keech, A.; Celermajer, D.S.; Deanfield, J.E. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J. Clin. Invest.*, 1996, 97(8), 1989-1994.
71. Bode-Boger, S.M.; Muke, J.; Surdacki, A.; Brabant, G.; Boger, R.H.; Frolich, J.C. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. *Vasc. Med.*, 2003, 8(2), 77-81.
72. Ast, J.; Jablecka, A.; Bogdanski, P.; Smolarek, I.; Krauss, H.; Chmara, E. Evaluation of the antihypertensive effect of L-arginine supplementation in patients with mild hypertension assessed with ambulatory blood pressure monitoring. *Med. Sci. Monit.*, 2010, 16(5), CR266-CR271.
73. Bogdanski, P.; Szulinska, M.; Suliburska, J.; Pupek-Musialik, D.; Jablecka, A.; Witmanowski, H. Supplementation with L-arginine favorably influences plasminogen activator inhibitor type 1 concentration in obese patients. A randomized, double blind trial. *J. Endocrinol. Invest.*, 2013, 36(4), 221-226.
74. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the "L-arginine paradox" and acts as a novel cardiovascular risk factor. *J Nutr* 2004, 134: 2842S-2847S;
75. Wu G, Bazer FW, Kim SW. New developments in amino acid research. In: Rosati A, Tewolde A, Mosconi C, editors. *Animal Production and Ani-*



- mal Science Worldwide: WAAP Book of the Year 2006. Wageningen Academic Publishers; The Netherlands: 2007b. pp. 299–315.
76. Holt LE, Jr, Albanese AA. Observations on amino acid deficiencies in man. *Trans Assoc Am Physicians*. 1944;58:143–156.
  77. Balercia G, Moretti S, Vignini A, Magagnini M, Mantero F, Boscaro M, Ricciardo-Lamonica G, Mazzanti L. Role of nitric oxide concentrations on human sperm motility. *J Androl*. 2004 Mar-Apr; 25(2):245-9.
  78. Goud PT, Goud AP, Diamond MP, Gonik B, Abu-Soud HM. Nitric oxide extends the oocyte temporal window for optimal fertilization. *Free Radic Biol Med*. 2008 Aug 15; 45(4):453-9.
  79. Tanimura J. Studies on arginine in human semen. II. The effects of medication with L-arginine-HCL on male infertility. *Bull Osaka Med Sch*. 1967 Oct; 13(2):84-9.
  80. Wu G, Bazer FW, Datta S, et al. Intrauterine growth retardation in livestock: implications, mechanisms and solutions. *Arch Fur Tierzucht-Arch Anim Breed*. 2008b;51(Special Issue 1):4–10.
  81. Greenberg SS, Lancaster JR, Xie J, Sarphie TG, Zhao X, Hua L, Freeman T, Kapusta DR, Giles TD, Powers DR. Effects of NO synthase inhibitors, arginine-deficient diet, and amiloride in pregnant rats. *Am J Physiol*. 1997 Sep; 273(3 Pt 2):R1031-45.
  82. Vosatka RJ, Hassoun PM, Harvey-Wilkes KB. Dietary L-arginine prevents fetal growth restriction in rats. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Feb; 178(2):242-6.
  83. Lassala A. PhD dissertation. Texas A&M University; College Station, Texas: 2008. Arginine and fetal growth in ovine models of intrauterine growth restriction.
  84. Mateo RD, Wu G, Bazer FW, Park JC, Shinzato I, Kim SW. Dietary L-arginine supplementation enhances the reproductive performance of gilts. *J Nutr*. 2007 Mar; 137(3):652-6.
  85. Zeng X, Wang F, Fan X, Yang W, Zhou B, Li P, Yin Y, Wu G, Wang J. Dietary arginine supplementation during early pregnancy enhances embryonic survival in rats. *J Nutr*. 2008 Aug; 138(8):1421-5.
  86. Xiao XM, Li LP. L-Arginine treatment for asymmetric fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 Jan; 88(1):15-8.
  87. Roberts JM. Objective evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia. *Am J Kidney Dis*. 1999 May; 33(5):992-7.
  88. Kim YJ, Park HS, Lee HY, Ha EH, Suh SH, Oh SK, Yoo HS. Reduced L-arginine level and decreased placental eNOS activity in preeclampsia. *Placenta*. 2006 Apr-May; 27(4-5):438-44.
  89. Helmbrecht GD, Farhat MY, Lochbaum L, Brown HE, Yadgarova KT, Eglinton GS, Ramwell PW. L-arginine reverses the adverse pregnancy changes induced by nitric oxide synthase inhibition in the rat. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Oct; 175(4 Pt 1):800-5.
  90. Rytlewski K, Olszanecki R, Lauterbach R, Grzyb A, Basta A. Effects of oral L-arginine on the fetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006 Aug; 99(2):146-52.
  91. Facchinetti F, Saade GR, Neri I, Pizzi C, Longo M, Volpe A. L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study. *Hypertens Pregnancy*. 2007; 26(1):121-30.
  92. Buhimschi IA, Saade GR, Chwalisz K, Garfield RE. The nitric oxide pathway in pre-eclampsia: pathophysiological implications. *Hum Reprod Update*. 1998 Jan-Feb; 4(1):25-42.
  93. Tiboni GM, Giampietro F. Inhibition of nitric oxide synthesis causes preterm delivery in the mouse. *Hum Reprod*. 2000 Aug; 15(8):1838-42.
  94. Facchinetti F, Neri I, Genazzani AR. L-arginine infusion reduces preterm uterine contractions. *J Perinat Med*. 1996; 24(3):283-5.
  95. Rytlewski K, Olszanecki R, Lauterbach R, Grzyb A, Kiec-Wilk B, Dembinska-Kiec A, Basta A. Effects of oral L-arginine on the pulsatility indices of umbilical artery and middle cerebral artery in preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 May; 138(1):23-8.
  96. Sidney M. Morris, Jr. Arginases and Arginine Deficiency Syndromes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012 Jan; 15(1): 64–70.
  97. Glazer ES, Piccirillo M, Albino V, et al. Phase II study of pegylated arginine deaminase for nonresectable and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010;28:2220–6.
  98. Hernandez CP, Morrow K, Lopez-Barcons LA, et al. Pegylated arginase I: a potential therapeutic approach in T-ALL. *Blood*. 2010;115:5214–21.
  99. Tang WH, Wang Z, Cho L, Brennan DM, Hazen SL. Diminished global arginine bioavailability and increased arginine catabolism as metabolic profile of increased cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 2; 53(22):2061-7.
  100. Gough MS, Morgan MA, Mack CM, et al. The ratio of arginine to dimethylarginines is reduced and predicts outcomes in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2011;39:1351–8.
  101. Heird WC, Nicholson JF, Driscoll JM Jr, Schullinger JN, Winters RW. Hyperammonemia resulting from intravenous alimentation using a mixture of synthetic l-amino acids: a preliminary report. *J Pediatr*. 1972 Jul; 81(1):162-5.
  102. He Q, Kong X, Wu G, Ren P, Tang H, Hao F, et al. Metabolic analysis of the response of growing pigs to dietary L-arginine supplementation. *Amino Acids* 2009;37:199-208.
  103. Wu G, Jaeger LA, Bazer FW, Rhoads JM. Arginine deficiency in preterm infants: biochemical mechanisms and nutritional implications. *J Nutr Biochem* 2004;15:442-51.
  104. Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM. The neonatal intestinal vasculature: contributing factors to necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008;32:83-91.
  105. Zamora SA, Amin HJ, McMillan DD, Kubes P, Fick GH, Bützner JD, et al. Plasma L-arginine concentrations in premature infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1997;131:226-32.
  106. Becker RM, Wu G, Galanko JA, Chen W, Maynor AR, Bose CL, et al. Reduced serum amino acid concentrations in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2000;137:785-93.
  107. Richir MC, Siroen MP, van Elburg RM, Fetter WP, Quik F, Nijveldt RJ, et al. Low plasma concentrations of arginine and asymmetric dimethyl arginine in premature infants with necrotizing enterocolitis. *Br J Nutr* 2007;97:906-11.
  108. Neu J. Arginine supplementation and the prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2002;140:389.
  109. Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD, Fick GH, Butzner JD, Parsons HG, et al. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr* 2002;140:425-31.
  110. McCaffrey MJ, Bose CL, Reiter PD, Stiles AD. Effect of L-arginine infusion on infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Biol Neonate*. 1995; 67(4):240-3.
  111. Wu PYK, Edwards N, Storm MC. Plasma amino acid patterns in normal term breast-fed infants. *J Pediatr* 1986;109:347–9.
  112. Snyderman SE, Holt LE, Norton PM, et al. Protein requirements of the premature infant. II. Influence of protein intake on free amino acid content of plasma and red blood cells. *Am J Clin Nutr* 1970;23:890–5.
  113. Zamora SA, Amin HJ, Mcmillan DD, et al. Plasma L-arginine concentrations in premature infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1997;131:226–32.
  114. Van Goudoever JB, Colen T, Wattimenta JLD, et al. Immediate com-

- mencement of amino acid supplementation in preterm infants: effect on serum amino acid concentrations and protein kinetics on the first day of life. *J Pediatr* 1995;127:458-65.
115. Wenjuan Shi Jobgen 1, Susan K Fried, Wenjiang J Fu, Cynthia J Meiningner, Guoyao Wu. Regulatory role for the arginine-nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates. *J Nutr Biochem* . 2006 Sep;17(9):571-88.
  116. Kohli R, Meiningner CJ, Haynes TE, Yan W, Self JT, Wu G. Dietary L-arginine supplementation enhances endothelial nitric oxide synthesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr*. 2004 Mar; 134(3):600-8.
  117. Fu WJ, Haynes TE, Kohli R, Hu J, Shi W, Spencer TE, Carroll RJ, Meiningner CJ, Wu G. Dietary L-arginine supplementation reduces fat mass in Zucker diabetic fatty rats. *J Nutr*. 2005 Apr; 135(4):714-21.
  118. Wu G, Collins JK, Perkins-Veazie P, Siddiq M, Dolan KD, Kelly KA, Heaps CL, Meiningner CJ. Dietary supplementation with watermelon pomade juice enhances arginine availability and ameliorates the metabolic syndrome in Zucker diabetic fatty rats. *J Nutr*. 2007 Dec; 137(12):2680-5.
  119. Jobgen WS. PhD dissertation. Texas A&M University; College Station, Texas: 2007. Dietary L-arginine supplementation reduces fat mass in diet-induced obese rats
  120. Lucotti P, Setola E, Monti LD, Galluccio E, Costa S, Sandoli EP, Fermo I, Rabaiotti G, Gatti R, Piatti P. Beneficial effects of a long-term oral L-arginine treatment added to a hypo caloric diet and exercise training program in obese, insulin-resistant type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006 Nov; 291(5):E906-12.
  121. Wascher TC, Graier WF, Dittrich P, Hussain MA, Bahadori B, Wallner S, Toplak H. Effects of low-dose L-arginine on insulin-mediated vasodilatation and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest*. 1997 Aug; 27(8):690-5.
  122. Wells BJ, Mainous AG 3rd, Everett CJ. Association between dietary arginine and C-reactive protein. *Nutrition*. 2005 Feb; 21(2):125-30.
  123. Venho B, Voutilainen S, Valkonen VP, Virtanen J, Lakka TA, Rissanen TH, Ovaskainen ML, Laitinen M, Salonen JT. Arginine intake, blood pressure, and the incidence of acute coronary events in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr*. 2002 Aug; 76(2):359-64.
  124. Oomen CM, van Erk MJ, Feskens EJ, Kok FJ, Kromhout D. Arginine intake and risk of coronary heart disease mortality in elderly men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Sep; 20(9):2134-9.
  125. Smulders RA, Aarsen M, Teerlink T, De Vries PM, Van Kamp GJ, Donker AJ, Stehouwer CD. Haemodynamic and biochemical responses to L-arginine and L-lysine infusions in normal subjects: L-arginine-induced vasodilatation cannot be explained by non-specific effects of cationic amino acids. *Clin Sci (Lond)*. 1997 Apr; 92(4):367-74.
  126. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, Wang X, Blackwelder WC, Sachdev V, Hazen SL, Vichinsky EP, Morris SM Jr, Gladwin MT. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA*. 2005 Jul 6; 294(1):81-90.
  127. Romero JR, Suzuka SM, Nagel RL, Fabry ME. Arginine supplementation of sickle transgenic mice reduces red cell density and Gardos channel activity. *Blood*. 2002 Feb 15; 99(4):1103-8.
  128. Wood KC, Hsu LL, Gladwin MT. Sick cell disease vasculopathy: a state of nitric oxide resistance. *Free Radic Biol Med*. 2008 Apr 15; 44(8):1506-28.
  129. Kaul DK, Zhang X, Dasgupta T, Fabry ME. Arginine therapy of transgenic-knockout sickle mice improves micro vascular function by reducing non-nitric oxide vasodilators, hemolysis, and oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Jul; 295(1):H39-47.
  130. Little JA, Hauser KP, Martyr SE, Harris A, Maric I, Morris CR, Suh JH, Taylor J, Castro O, Machado R, Kato G, Gladwin MT. Hematologic, biochemical, and cardiopulmonary effects of L-arginine supplementation or phosphodiesterase 5 inhibition in patients with sickle cell disease who are on hydroxyurea therapy. *Eur J Haematol*. 2009 Apr; 82(4):315-21.
  131. Waugh WH, Daeschner CW 3rd, Files BA, McConnell ME, Strandjord SE. Oral citrulline as arginine precursor may be beneficial in sickle cell disease: early phase two results. *J Natl Med Assoc*. 2001 Oct; 93(10):363-71.
  132. A. Hebra, J. Hong, K. McGowan, C. Smith, M. McKernan, A. Ross III. Bacterial translocation in mesenteric ischemia-reperfusion injury: is dysfunctional motility the link? *J Ped Surg* 1994; 29:280-287.
  133. M. Kucukaydin, C. Kocaoglu, F. Koksall, O. Kontas. Detection of intestinal bacterial translocation in subclinical ischemia-reperfusion using the polymerase chain reaction technique. *J Ped Surg* 2000;35:41-43.
  134. M. Caty, K. Guice, K. Oldham, D. Remick, S. Kunkel. Evidence for tumor necrosis factor-induced pulmonary microvascular injury after intestinal ischemia-reperfusion injury. *Ann Surg* 1990;212:694-700.
  135. Hein TW, Zhang C, Wang W, Chang CI, Thengchaisri N, Kuo L. Ischemiareperfusion selectively impairs nitric oxide-mediated dilation in coronary arterioles: counteracting role of arginase. *FASEB J* 2003;17: 2328-2330.
  136. Lefer, D. J., K. Nakanishi, J. Vinten-Johansen, X. L. Ma, and A. M. Lefer. Cardiac venous endothelial dysfunction after myocardial ischemia and reperfusion in dogs. *Am.J.Physiol* 263: H850-H856, 1992.
  137. Geller, D. A., S. H. Chia, Y. Takahashi, G. P. Yagnik, G. Tsoufnak, and N. Murase. Protective role of the L-arginine-nitric oxide synthase pathway on preservation injury after rat liver transplantation. *JPEN J.Parenter.Enteral Nutr*. 25: 142-147, 2001.
  138. Nikolic J, Stojanovic I, Pavlovic R, Sokolovic D, Bjelakovic G, Beninati S. The role of L-arginine in toxic liver failure: interrelation of arginase, polyamine catabolic enzymes and nitric oxide synthase. *Amino Acids*. 2007 Jan; 32(1):127-31.
  139. Jeyabalan G, Klune JR, Nakao A, Martik N, Wu G, Tsung A, Geller DA. Arginase blockade protects against hepatic damage in warm ischemia-reperfusion. *Nitric Oxide*. 2008 Aug; 19(1):29-35.
  140. Reid KM, Tsung A, Kaizu T, Jeyabalan G, Ikeda A, Shao L, Wu G, Murase N, Geller DA. Liver I/R injury is improved by the arginase inhibitor, N(omega)-hydroxy-nor-L-arginine (nor-NOHA). *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007 Feb; 292(2):G512-7
  141. Stinnett J. D. Alexander J. W. Watanabe C. MacMillan B. G. Fischer J. E. Morris M. J. Trocki O. Miskell P. Edwards L. James H. Plasma and skeletal muscle amino acids following severe burn in patients and experimental animals. *Ann. Surg.* 1951;98:27589
  142. Barbul A. Lazarow S. A. Efron D. T. Wasserkrug H. L. Efron G. Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans. *Surgery* 108:1990:331337.
  143. Yu Y. Ryan C. M. Burke J. F. Tompkins R. G. Young V. R. Relations among arginine, citrulline, ornithine, and leucine kinetics in adult burn patients. *Am. J. Clin. Nutr.* 62:1995a:960968.
  144. Kerr DS. Treatment of mitochondrial electron transport chain disorders: A review of clinical trials over the past decade. *Mol Genet Metab* 2010;99:246-55.
  145. Koga Y, Ishibashi M, Ueki I, Yatsuga S, Fukiyama R, Akita Y, et al. Effects of L-arginine on the acute phase of strokes in three patients with MELAS. *Neurology* 2002;58:827-8.
  146. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Tanabe Y, et al. L-arginine improves the symptoms of

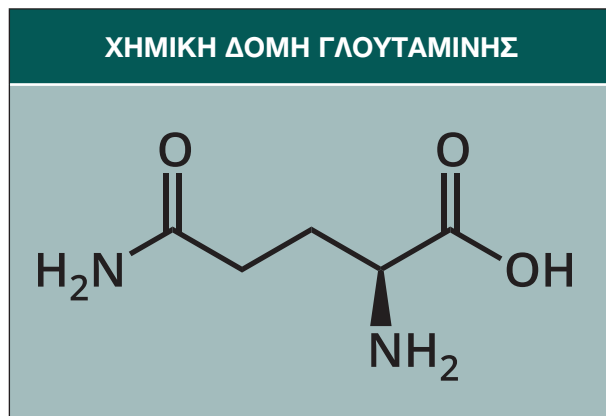
- stroke-like episodes in MELAS. *Neurology* 2005;64:710-2.
147. Koga Y, Akita Y, Junko N, Yatsuga S, Povalko N, Fukiyama R, et al. Endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation. *Neurology* 2006;66:1766-9.
  148. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Katayama K, et al. MELAS and L-arginine therapy. *Mitochondrion* 2007;7:133-9.
  149. El-Hattab AW, Hsu JW, Emrick LT, Wong LJ, Craigen WJ, Jahoor F, et al. Restoration of impaired nitric oxide production in MELAS syndrome with citrulline and arginine supplementation. *Mol Genet Metab* 2012;105:607-14.
  150. El-Hattab AW, Emrick LT, Hsu JW, Chanprasert S, Almannai M, Craigen WJ, et al. Impaired nitric oxide production in children with MELAS syndrome and the effect of arginine and citrulline supplementation. *Mol Genet Metab* 2016;117:407-12.
  151. Li P, Yin YL, Li D, Kim SW, Wu G. Amino acids and immune function. *Br J Nutr*. 2007 Aug; 98(2):237-52.
  152. Han J, Liu YL, Fan W, Chao J, Hou YQ, Yin YL, Zhu HL, Meng GQ, Che ZQ. Dietary L-arginine supplementation alleviates immunosuppression induced by cyclophosphamide in weaned pigs. *Amino Acids*. 2009 Oct; 37(4):643-51.
  153. Tan B, Li XG, Kong X, Huang R, Ruan Z, Yao K, Deng Z, Xie M, Shinzato I, Yin Y, Wu G. Dietary L-arginine supplementation enhances the immune status in early-weaned piglets. *Amino Acids*. 2009 Jul; 37(2):323-31.
  154. Leon, P., Redmond, H.P., Stein, T.P., Shou, J., Schluter, M.D., Kelly, C., Lanza-Jacoby, S., and Daly, J.M. 1991. Arginine supplementation improves histone and acute-phase protein synthesis during gram-negative sepsis in the rat. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 15:503-508.
  155. Drobyski, W.R., Keever, C.A., Hanson, G.A., McAuliffe, T., and Griffith, O.W. 1994. Inhibition of nitric oxide production is associated with enhanced weight loss, decreased survival, and impaired alloengraftment in mice undergoing graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Blood* 84:2363-2373.
  156. Yao K, Yin YL, Chu W, Liu Z, Deng D, Li T, Huang R, Zhang J, Tan B, Wang W, Wu G. Dietary arginine supplementation increases mTOR signaling activity in skeletal muscle of neonatal pigs. *J Nutr*. 2008 May; 138(5):867-72.
  157. Frank JW, Escobar J, Nguyen HV, Jobgen SC, Jobgen WS, Davis TA, Wu G. Oral N-carbamylglutamate supplementation increases protein synthesis in skeletal muscle of piglets. *J Nutr*. 2007 Feb; 137(2):315-9.
  158. Tan B, Yin Y, Liu Z, Li X, Xu H, Kong X, Huang R, Tang W, Shinzato I, Smith SB, Wu G. Dietary L-arginine supplementation increases muscle gain and reduces body fat mass in growing-finishing pigs. *Amino Acids*. 2009 May; 37(1):169-75.
  159. Fricke O, Baecker N, Heer M, Tutlewski B, Schoenau E. The effect of L-arginine administration on muscle force and power in postmenopausal women. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2008 Sep; 28(5):307-11.
  160. Eremin O. L-Arginine: biological aspects and clinical applications. RG Landes Company; Georgetown: 1997.
  161. Mannick JB. Regulation of apoptosis by protein S-nitrosylation. *Amino Acids*. 2007; 32(4):523-6.
  162. Shantz LM, Levin VA. Regulation of ornithine decarboxylase during oncogenic transformation: mechanisms and therapeutic potential. *Amino Acids*. 2007 Aug; 33(2):213-23.
  163. Ma Q, Williamson KE, O'Rourke D, Rowlands BJ. The effects of L-arginine on crypt cell hyperproliferation in colorectal cancer. *J Surg Res*. 1999 Feb; 81(2):181-8.
  164. Shao A, Hathcock JN. Risk assessment for the amino acids taurine, L-glutamine and L-arginine. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008 Apr; 50(3):376-99.
  165. Grimble GK. Adverse gastrointestinal effects of arginine and related amino acids. *J Nutr*. 2007 Jun; 137(6 Suppl 2):1693S-1701S.
  166. Wu G, Bazer FW, Cudd TA, Jobgen WS, Kim SW, Lassala A, Li P, Matis JH, Meininger CJ, Spencer TE. Pharmacokinetics and safety of arginine supplementation in animals. *J Nutr*. 2007 Jun; 137(6 Suppl 2):1673S-1680S.
  167. Hegyi, P.; Rakonczay, Z., Jr; Sari, R.; Gog, C.; Lonovics, J.; Takacs, T.; Czako, L. L-arginine-induced experimental pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(14), 2003-2009.
  168. Kui, B.; Balla, Z.; Vegh, E.T.; Pallagi, P.; Venglovecz, V.; Ivanyi, B.; Takacs, T.; Hegyi, P.; Rakonczay, Z., Jr. Recent advances in the investigation of pancreatic inflammation induced by large doses of basic amino acids in rodents. *Lab. Invest.*, 2014, 94(2), 138-149.
  169. Czako, L.; Takacs, T.; Varga, I.S.; Hai, D.Q.; Tiszlavicz, L.; Hegyi, P.; Mandi, Y.; Matkovics, B.; Lonovics, J. The pathogenesis of L-arginine-induced acute necrotizing pancreatitis: inflammatory mediators and endogenous cholecystokinin. *J. Physiol. Paris*, 2000, 94(1), 43-50.
  170. Takacs, T.; Czako, L.; Morschl, E.; Laszlo, F.; Tiszlavicz, L.; Rakonczay, Z., Jr; Lonovics, J. The role of nitric oxide in edema formation in L-arginine-induced acute pancreatitis. *Pancreas*, 2002, 25(3), 277-282.
  171. Czako, L.; Takacs, T.; Varga, I.S.; Tiszlavicz, L.; Hai, D.Q.; Hegyi, P.; Matkovics, B.; Lonovics, J. Involvement of oxygen-derived free radicals in L-arginine-induced acute pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 1998, 43(8), 1770-1777.
  172. Saka, M.; Tuzun, A.; Ates, Y.; Bagci, S.; Karaeren, N.; Dagalp, K. Acute pancreatitis possibly due to arginine use: a case report. *Turk. J. Gastroenterol.*, 2004, 15(1), 56-58.
  173. Bushinsky D. A. Gennari F. J. Life-threatening hyperkalemia induced by arginine. *Ann. Int. Med.* 89:1978632634.
  174. Gomez-Jimenez et al. L-arginine: nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock. *Crit Care Med*. 1995 Feb; 23(2):253-8.
  175. Lorente J. A. Landin L. De Pablo R. Renes E. Liste D. L-arginine pathway in the sepsis syndrome. *Crit. Care Med.* 21:199312871295.
  176. Petros A. Lamb G. Leone A. Moncada S. Bennett D. Vallance P. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc. Res.* 28:19943439.
  177. Vinnars E. Fürst P. Hallgren B. Hermansson I. L. Josephson B. The nutritive effect in man of non-essential amino acids infused intravenously (together with the essential ones). I. Individual non-essential amino acids. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 14:1970147172.
  178. Wright EF. Clinical effectiveness of lysine in treating recurrent aphthous ulcers and herpes labialis. *Gen Dent*. 1994 Jan-Feb; 42(1):40-2; quiz 51-2.

## 39. Γλουταμίνη

### Εισαγωγή

Η γλουταμίνη αποτελεί το αφθονότερο αμινοξύ του ανθρώπινου οργανισμού, με την συνολική ποσότητά της να κυμαίνεται στα 80 gr περίπου σε έναν ενήλικο βάρους 70 kg <sup>(1)</sup>. Οι σκελετικοί μύες θεωρείται ότι περιέχουν περισσότερο από το 95% της συνολικής γλουταμίνης του οργανισμού, ενώ στο πλάσμα αντιπροσωπεύει περίπου το 20% των ελεύθερων αμινοξέων <sup>(1)</sup>.

Αποτελεί πρωτεϊνογενετικό αμινοξύ, αντιστοιχώντας στο 5%-6% του συνόλου των αμινοξέων, τα οποία ανευρίσκονται ενσωματωμένα σε πρωτεΐνες <sup>(2)</sup>. Χημικά αποτελεί το αμίδιο του γλουταμινικού οξέος, περιέχοντας δύο αμμωνιακές ομάδες, εκ των οποίων η μία προέρχεται από το γλουταμινικό και η άλλη από την ελεύθερη αμμωνία του αίματος <sup>(3)</sup> (**Εικόνα 39.1**).



**Εικόνα 39.1: Χημική δομή Γλουταμίνης.** Η γλουταμίνη αποτελεί το αμίδιο του γλουταμινικού οξέος. Περιέχει δύο αμμωνιακές ομάδες, εκ των οποίων η μία προέρχεται από το γλουταμινικό και η άλλη από την ελεύθερη αμμωνία του αίματος. Το γεγονός αυτό την καθιστά σημαντική στην διατήρηση της ισορροπίας των επιπέδων της αμμωνίας στο αίμα.

Ως εκ τούτου, θεωρείται ότι συμβάλλει στην διατήρηση της ισορροπίας των επιπέδων της αμμωνίας στο αίμα και στην προστασία του οργανισμού από την τοξική επίδραση των αυξημένων επιπέδων. Επιπροσθέτως, κατά συνθήκη και όταν αυτό απαιτείται, απελευθερώνει την αμμωνία, συμβάλλοντας στην σύνθεση αμινοξέων, νουκλεοτιδίων και ουρίας. Η ικανότητα αυτή καθιστά την γλουταμίνη σημαντικό μεταφορέα αζώτου στους ιστούς<sup>(3)</sup>.

Με βάση το pH, η γλουταμίνη ταξινομείται στα ουδέτερα αμινοξέα, ενώ διατροφικά θεωρείται ως «υπό προϋποθέσεις απαραίτητο» αμινοξύ, καθώς υπό φυσιολογικές συνθήκες ο οργανισμός καλύπτει τις ανάγκες του με ενδογενή βιοσύνθεση. Όμως, σε ορισμένες καταστάσεις καταβολικού στρες, όπως είναι το τραύμα ή η

βαριά νόσος, οι ανάγκες του οργανισμού αδυνατούν να καλυφθούν και ως εκ τούτου καθίσταται αναγκαία η συμπληρωματική του λήψη μέσω τροφής.

Η γλουταμίνη αποτελεί αμινοξύ με ιδιαίτερο βιολογικό ενδιαφέρον, απόρροια του μεταβολισμού της, ο οποίος παρουσιάζει σημαντικές τροποποιήσεις στην υγεία και στην νόσο. Ιδιαίτερως, στον βαρέως πάσχοντα τα επίπεδα γλουταμίνης μειώνονται ραγδαία, γεγονός που βιβλιογραφικά έχει συσχετιστεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα <sup>(4,5)</sup>.

Πέραν της τροποποίησης του μεταβολισμού της γλουταμίνης στην νόσο, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συμμετοχή της ως προτιμώμενη πηγή ενέργειας από τα εντεροκύτταρα. Το γεγονός αυτό καθιστά την επάρκεια της γλουταμίνης απαραίτητη προϋπόθεση διατήρησης της ομοιοστασίας του εντέρου (διατήρηση της ακεραιότητας του βλεννογόνιου εντερικού φραγμού, πρόληψη της βακτηριακής μετακίνησης και επαγωγή της διαφοροποίησης των εντεροκυττάρων) <sup>(6-10)</sup>.

### Μεταβολισμός Γλουταμίνης

Η γνώση του μεταβολισμού της γλουταμίνης και της τροποποίησης αυτού σε συνθήκες καταβολικού στρες αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την κατανόηση του ρόλου που διαδραματίζει στην υγεία και στην νόσο.

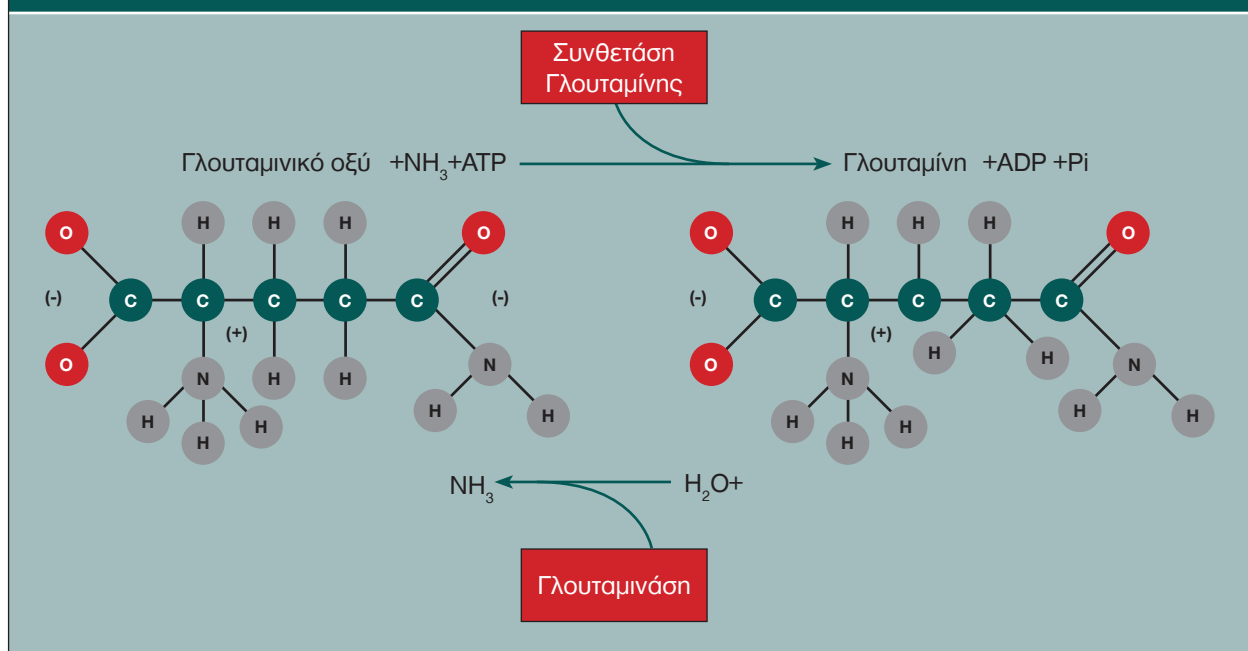
#### Ενδογενής βιοσύνθεση και υδρόλυση Γλουταμίνης

Τα δυο σημαντικότερα ένζυμα που συμμετέχουν στον μεταβολισμό της γλουταμίνης είναι η συνθετάση της γλουταμίνης (Glutamine synthetase - GS) και η γλουταμινάση (Glutaminase - GLS)

Η συνθετάση της γλουταμίνης καταλύει, παρουσία ATP, την αντίδραση της ένωσης του αμμωνιακού ιόντος με γλουταμινικό οξύ, συνθέτοντας γλουταμίνη και ADP. Αντιθέτως, η γλουταμινάση καταλύει την αντίδραση απαμίνωσης της γλουταμίνης σε γλουταμινικό <sup>(11,12)</sup> (**Εικόνα 39.2**).

Αξίζει να σημειωθεί ότι το άζωτο που προέρχεται από την απαμίνωση της γλουταμίνης χρησιμοποιείται σε πληθώρα μεταβολικών αντιδράσεων, όπως στην παραγωγή πουρινών, πυριμιδινών, NAD κ.λ.π. Η χρήση του αζώτου καθορίζεται από τις ανάγκες του οργανισμού και όχι από την διαθεσιμότητα της γλουταμίνης, γεγονός που οδηγεί σε συνεχή υδρόλυση της γλουταμίνης για την κάλυψη των αναγκών του κυττάρου, ακόμη και επί έλλειψης αυτής. Ως εκ τούτου, επί ανεπαρκών αποθεμάτων γλουταμίνης η υδρόλυση συνεχίζεται, οδηγώντας σε έλλειψη.

## ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΥΔΡΟΛΥΣΗΣ ΤΗΣ ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΗΣ



**Εικόνα 39.2: Αντίδραση σύνθεσης και υδρόλυσης της γλουταμίνης.** Η συνθετάση της γλουταμίνης καταλύει, παρουσία ATP, την ένωση του αμμωνιακού ιόντος με γλουταμινικό οξύ συνθέτοντας γλουταμίνη και ADP. Αντιθέτως, η γλουταμινάση καταλύει την αντίδραση απαμίνωσης της γλουταμίνης σε γλουταμινικό.

Το γλουταμινικό οξύ, που προκύπτει από την υδρόλυση της γλουταμίνης, μπορεί να μετατραπεί στα περισσότερα κύτταρα σε γλουταθειόνη, προλίνη, ορνιθίνη και αργινίνη, στους νευρώνες σε γ-αμινοβουτυρικό (GABA), να καταβολισθεί προς γλυκόζη μέσω γλυκονογένεσης (στο ήπαρ και τους νεφρούς), να μετατραπεί σε α-κετογλουταρικό και αμμωνία με την επίδραση της αφυδρογονάσης του γλουταμινικού (GDH)<sup>(13)</sup> (οξειδωτική απαμίνωση) και να μεταβιβάσει την αμινομάδα του στο πυροσταφυλικό, οδηγώντας στον σχηματισμό αλανίνης (τρανσαμίνωση) (**Εικόνα 39.3**). Επίσης, χρησιμοποιείται για την βιοσύνθεση του NAG (N-ακετυλο-γλουταμινικό), το οποίο δρα ως αλλοστερικός ενεργοποιητής της συνθετάσης του φωσφορικού καρβαμυλίου.

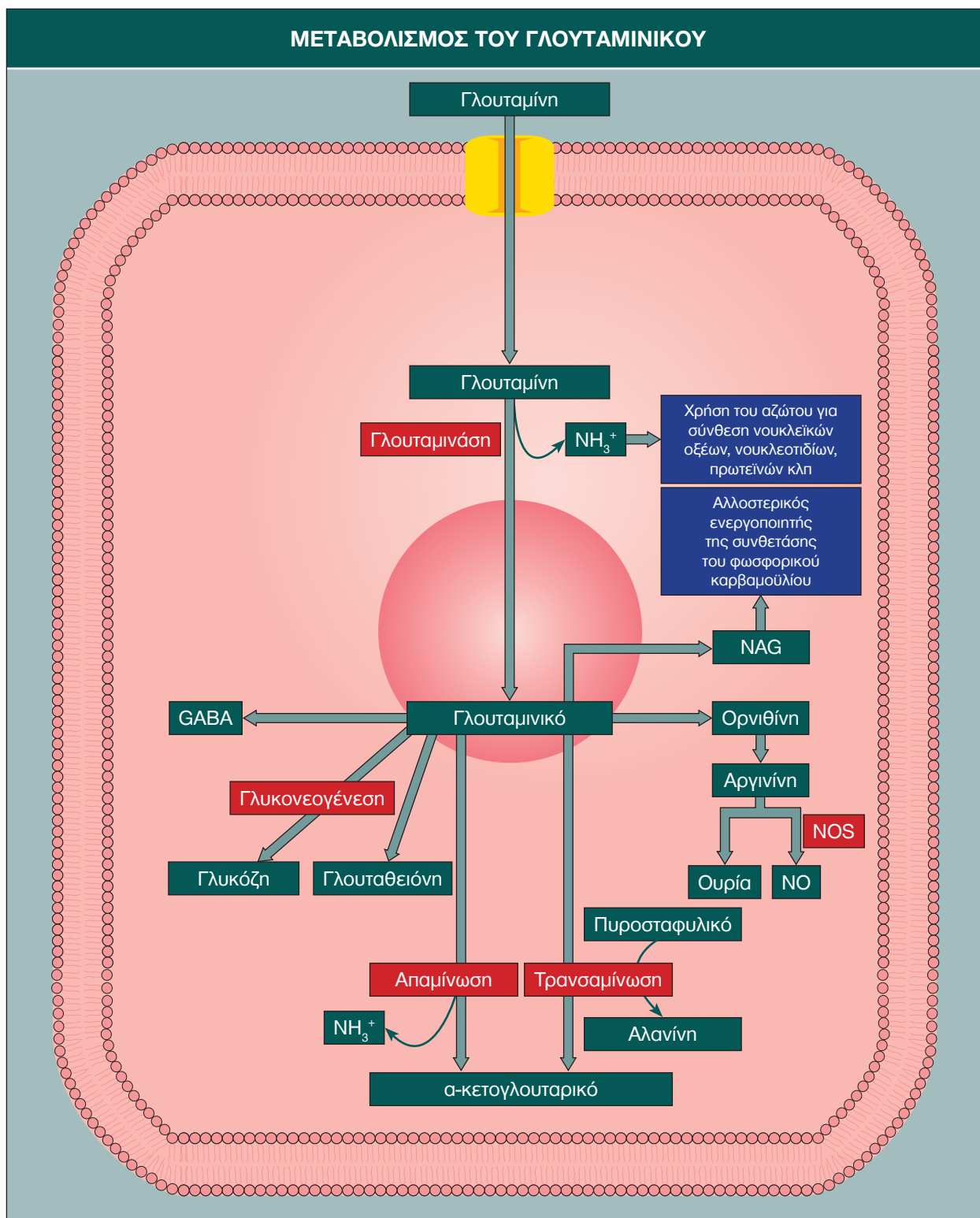
Όσον αφορά την ενδοκυτάρια εντόπισή τους, η συνθετάση της γλουταμίνης ανευρίσκεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα, ενώ η γλουταμινάση ανευρίσκεται κυρίως στα μιτοχόνδρια. Η ενδοκυτάρια εντόπισή τους αντικατοπτρίζει την λειτουργία τους, καθώς η παραγόμενη γλουταμίνη χρησιμοποιείται κυρίως στην πρωτεϊνοσύνθεση, ενώ το γλουταμινικό ως επί το πλείστον στον κύκλο του Krebs.

Σχεδόν όλα τα κύτταρα του οργανισμού εκφράζουν τόσο την συνθετάση της γλουταμίνης όσο και την γλουταμινάση. Αναλόγως του βαθμού της ιστικής έκφρασης, καθορίζεται το εάν ένας ιστός ή όργανο αποτελεί κύρια θέση βιοσύνθεσης, ιστικής κατανάλωσης ή ταυτόχρο-

νης βιοσύνθεσης και κατανάλωσης γλουταμίνης.

Η κύρια θέση βιοσύνθεσης της γλουταμίνης είναι οι σκελετικοί μύες και σε μικρότερο βαθμό οι πνεύμονες, ο λιπώδης ιστός και το ήπαρ. Εξ αυτών οι πνεύμονες και ο λιπώδης ιστός εκφράζουν και υψηλά επίπεδα γλουταμινάσης και ως εκ τούτου συμμετέχουν και στον καταβολισμό της. Η ενδογενής βιοσύνθεση κυμαίνεται μεταξύ 40 και 80 gr ημερησίως<sup>(14,15)</sup> και εξαρτάται από την διαθεσιμότητα του γλουταμινικού, το οποίο συντίθεται από α-κετογλουταρικό είτε προκύπτει ως προϊόν καταβολισμού των αμινοξέων διακλαδούμενης αλύσου (κυρίως της λευκίνης)<sup>(16,17)</sup>. Με δεδομένο πάντως ότι τόσο το γλουταμινικό οξύ όσο και η αμμωνία είναι αφθόνως διαθέσιμα στον οργανισμό, ο ρυθμός σύνθεσης της γλουταμίνης εξαρτάται άμεσα μόνον από την έκφραση της συνθετάσης. Η έκφραση της συνθετάσης ρυθμίζεται με δύο μηχανισμούς:

1. είτε ως ανταπόκριση στην έλλειψη της γλουταμίνης<sup>(18)</sup>,
2. είτε ως απάντηση σε κάποιο ορμονικό ερέθισμα, όπως π.χ. των ορμονών του stress<sup>(19)</sup> ή των κυτταροκινών. Πιο συγκεκριμένα, οι κυτταροκίνες και οι ορμόνες του στρες αυξάνουν την έκφραση της συνθετάσης, ιδιαίτερα στον πνεύμονα και τους σκελετικούς μύες και ως εκ τούτου αυξάνουν την σύνθεση γλουταμίνης στα αντίστοιχα όργανα. Το γεγονός αυτό εξηγεί και την τροποποίηση του μετα-



**Εικόνα 39.3: Η μεταβολική τύχη του γλουταμινικού.** Το γλουταμινικό οξύ, που προκύπτει από την υδρόλυση της γλουταμίνης, μπορεί να μετατραπεί στο εσωτερικό των περισσότερων κυττάρων σε γλουταθειόνη, προλίνη, ορνιθίνη και αργινίνη, στους νευρώνες σε γ-αμινοβουτυρικό (GABA), ενώ στο ήπαρ και τους νεφρούς να καταβολισθεί προς γλυκόζη μέσω γλυκονογένεσης, να μετατραπεί σε  $\alpha$ -κετογλουταρικό και αμμωνία με την επίδραση της αφυδρογόνωσης του γλουταμινικού (οξειδωτική απαμίνωση του γλουταμινικού) ή να μεταβιβάσει την αμινομάδα του στο πυροσταφυλικό, οδηγώντας στον σχηματισμό αλανίνης (τρανσαμίνωση). Επί περίσσειας αμινοξέων, ένα μέρος του γλουταμινικού τρέπεται σε NAG (N-ακετυλογλουταμινικό), το οποίο δρα ως αλλοστερικός ενεργοποιητής της συνθετάσης του φωσφορικού καρβαμυλίου, διασφαλίζοντας την αυξημένη δραστηριότητα του κύκλου της ουρίας.

βολισμού της γλουταμίνης σε συνθήκες καταβολικού στρες (δείτε: Μεταβολισμός Γλουταμίνης σε συνθήκες καταβολικού στρες)

Οι κύριοι ιστοί και όργανα που χρησιμοποιούν καταβολικά την γλουταμίνη είναι το λεπτό και παχύ έντερο, οι νεφροί, ο εγκέφαλος και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Ο τρόπος που χρησιμοποιείται μεταβολικά η γλουταμίνη διαφέρει αναλόγως του εκάστοτε ιστού.

## Εξωγενώς προσλαμβανόμενη Γλουταμίνη

### Διατροφικές πηγές Γλουταμίνης

Πλούσιες διατροφικές πηγές γλουταμίνης αποτελούν οι τροφές φυτικής ή ζωικής προελεύσεως με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη, όπως είναι το κόκκινο κρέας, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα δημητριακά (ρύζι, βρώμη και σιτάρι) και τα αυγά. Μαζί με το γλουταμινικό και την λευκίνη αποτελούν τα αμινοξέα με την υψηλότερη μέση διατροφική πρόσληψη σε δίαιτες με βάση την πρωτεΐνη ( $6,85 \pm 2,19$  gr ημερησίως,  $7,27 \pm 2,44$  gr ημερησίως και  $7,01 \pm 2,27$  gr ημερησίως, αντίστοιχα) <sup>(20)</sup> (Πίνακας 39.1). Ως εκ τούτου, μια ισορροπημένη διατροφή θεωρείται ότι επαρκεί για την κάλυψη των καθημερινών διατροφικών αναγκών σε γλουταμίνη.

### Συμπληρώματα διατροφής και διαλύματα εντερικής και παρεντερικής σίτισης Γλουταμίνης

Η γλουταμίνη κυκλοφορεί ευρέως ως συμπλήρωμα διατροφής, είτε σε ελεύθερη μορφή L-γλουταμίνης, είτε ως συστατικό πρωτεϊνικών σκευασμάτων. Κυκλοφορεί επίσης σε μια μεγάλη γκάμα διαλυμάτων εντερικής και παρεντερικής σίτισης για ασθενείς με αυξημένες μεταβολικές ανάγκες, όπως είναι οι βαρέως πάσχοντες. Στα διαλύματα εντερικής σίτισης η γλουταμίνη ανευρίσκεται είτε σε ελεύθερη μορφή είτε σε μορφή διπεπτιδίου (Αλανίνη-Γλουταμίνη, Γλυκίνη-Γλουταμίνη, Αργινίνη-Γλουταμίνη). Στα διαλύματα παρεντερικής σίτισης χρησιμοποιείται η διπεπτιδική μορφή γλουταμίνης,

καθώς διαθέτει συγκεκριμένα πλεονεκτήματα έναντι της ελεύθερης μορφής (σταθερότητα κατά την διάρκεια της αποστείρωσης, δυνατότητα παρατεταμένης αποθήκευσης και υψηλή διαλυτότητα) <sup>(23)</sup>.

Οι συνήθεις δόσεις γλουταμίνης στα διαλύματα εντερικής ή παρεντερικής διατροφής κυμαίνονται μεταξύ 20-35 gr / 24 ώρες (0,3 g-0,5 gr / kg σωματικού βάρους) <sup>(21)</sup>. Όπως συμβαίνει με οποιοδήποτε άλλο θρεπτικό συστατικό ή φάρμακο, η παρεντερική χορήγηση ελεύθερης γλουταμίνης ή γλουταμίνης διπεπτιδικής μορφής διασφαλίζει σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων του πλάσματος, εν συγκρίσει με την εντερική χορήγηση των αντίστοιχων μορφών <sup>(22)</sup>. Εντούτοις, η από του στόματος χορήγηση διαλυμάτων γλουταμίνης έχει το πλεονέκτημα της διέλευσης της γλουταμίνης μέσω των εντερικών κυττάρων, όπου χρησιμοποιείται τόσο για την κάλυψη των αυξημένων μεταβολικών αναγκών όσο και για την παραγωγή άλλων αμινοξέων (αργινίνη, ορνιθίνη, κιτρουλίνη), τα οποία επηρεάζονται επίσης σε καταστάσεις αυξημένων μεταβολικών αναγκών.

## Απορρόφηση Γλουταμίνης

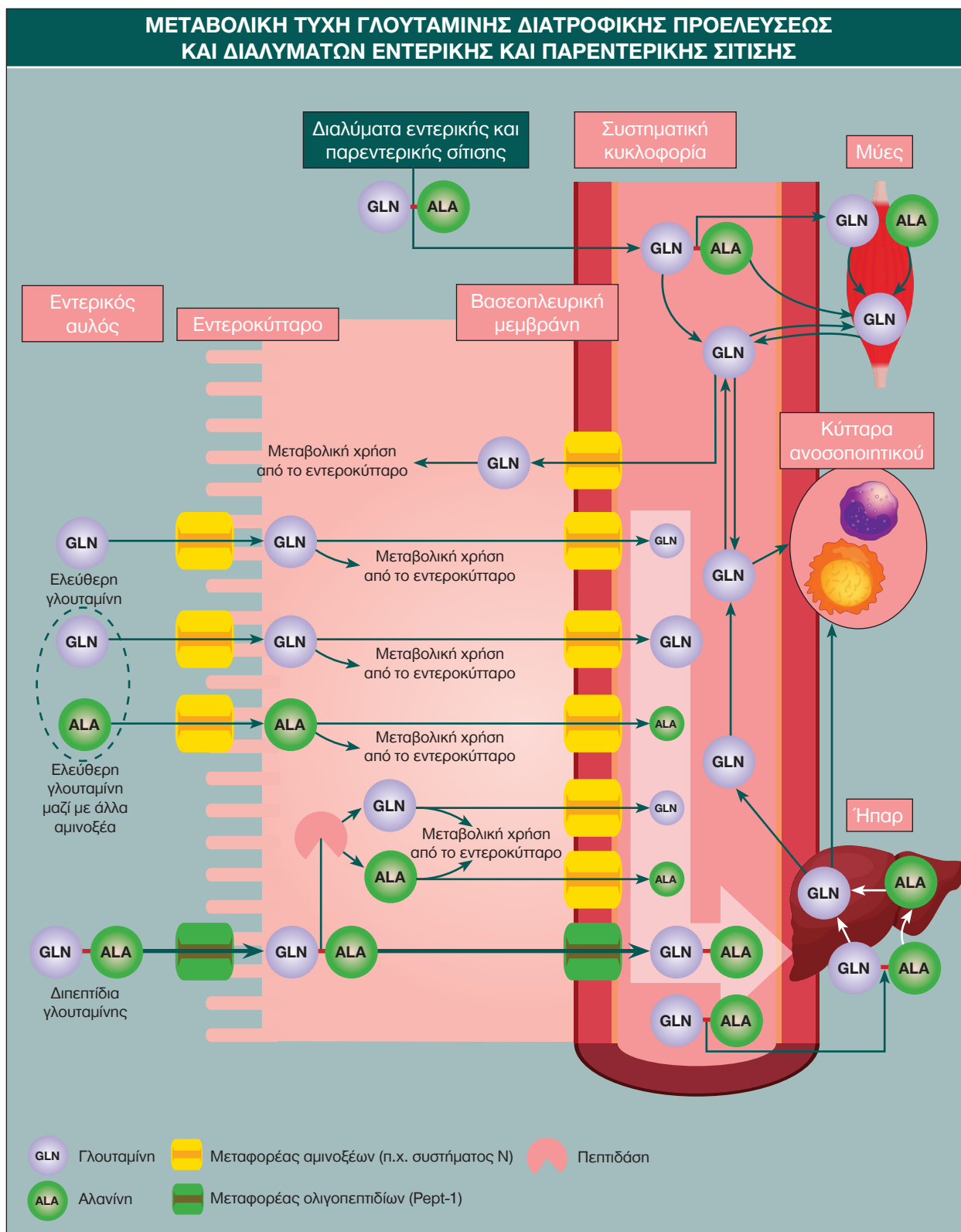
Η γλουταμίνη διατροφικής προελεύσεως (συμπεριλαμβανομένης της γλουταμίνης της τροφής, των συμπληρωμάτων και των εντερικών διαλυμάτων) απορροφάται από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου μέσω ειδικών μεταφορέων αμινοξέων (π.χ. N σύστημα). Η γλουταμίνη διατροφικής προελεύσεως χρησιμοποιείται πρωτίστως για την κάλυψη των αυξημένων μεταβολικών αναγκών των εντεροκυττάρων και δευτερευόντως για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού σε γλουταμίνη, κατόπιν εισόδου της στην συστηματική κυκλοφορία. Εξαιρέση στον κανόνα αυτό αποτελούν τα διπεπτιδία γλουταμίνης των διαλυμάτων εντερικής σίτισης, τα οποία διαφεύγουν εν πολλοίς του εντερικού καταβολισμού, παρέχοντας τάχιστα γλουταμίνη στο πλάσμα και στους ιστούς (Εικόνα 39.4). Αυτό πιθανώς οφείλεται στην διαφορετική εντόπιση της θέσης απορρόφησης των διπεπτιδίων γλουταμίνης (απορροφώνται από τα εντεροκύτταρα μέσω του μεταφορέα των ολιγοπεπτιδίων 1 (Pept-1)).

### ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΗΣ, ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΛΕΥΚΙΝΗΣ ΣΕ ΤΡΟΦΕΣ ΥΨΗΛΗΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΠΡΩΤΕΪΝΗ

Διατροφική Πηγή	Κόκκινο κρέας	Αποβουτυρωμένο Γάλα	Λευκό Ρύζι	Καλαμπόκι	Τόφου	Αβγό
Ολική πρωτεΐνη	25,9	3,4	2,7	2,5	6,6	12,6
Γλουταμίνη	1,2	0,3	0,3	0,4	0,6	0,6
Γλουταμινικό	2,7	0,4	0,2	0,05	0,7	1,0
Λευκίνη	2,2	0,4	0,2	0,4	0,5	0,9

Οι τιμές αντιστοιχούν σε gr/100gr τροφής

Πίνακας 39.1: Περιεκτικότητα Γλουταμίνης, Γλουταμινικού και Λευκίνης σε τροφές υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη.



**Εικόνα 39.4: Μεταβολική τύχη Γλουταμίνης διατροφικής προελεύσεως και διαλυμάτων εντερικής και παρεντερικής σίτισης.** Η γλουταμίνη διατροφικής προελεύσεως (συμπεριλαμβανομένης της γλουταμίνης της τροφής, των συμπληρωμάτων και των εντερικών διαλυμάτων) χρησιμοποιείται πρωτίστως για την κάλυψη των μεταβολικών αναγκών των εντεροκυττάρων. Εξαιρεση αποτελούν τα διπεπτίδια γλουταμίνης των διαλυμάτων εντερικής σίτισης, τα οποία διαφεύγουν εν πολλοίς του εντερικού καταβολισμού, παρέχοντας τάχιστα γλουταμίνη στο πλάσμα και στους ιστούς.



## Όργανα-κλειδιά του μεταβολισμού της Γλουταμίνης

### Έντερο

Τόσο το λεπτό όσο και το παχύ έντερο μεταβολίζουν μεγάλες ποσότητες γλουταμίνης, που παρέχονται τόσο από την διατροφή όσο και από την συστηματική κυκλοφορία. Από το σύνολο της γλουταμίνης που προσλαμβάνεται από τα εντεροκύτταρα:

1. το 10% χρησιμοποιείται για την σύνθεση προλίνης, ορνιθίνης και κιτρουλίνης
2. το 10%-15% χρησιμοποιείται στην πρωτεϊνοσύνθεση
3. το 75% μεταβολίζεται στον κύκλο Krebs για σκοπούς παραγωγής ενέργειας <sup>(24,25)</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η γλουταμίνη αποτελεί σημαντικότερο ενεργειακό υπόστρωμα για τα εντεροκύτταρα εν συγκρίσει με την γλυκόζη, γεγονός που καταδεικνύει τον καθοριστικό ρόλο της γλουταμίνης στην ομοιοστασία του εντέρου.

Η αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα των εντεροκυττάρων σε σχέση με την γλουταμίνη, φαίνεται και από το ότι, ενώ τα εντεροκύτταρα αποτελούν μια εκ των κύριων μεταβολικών εντοπίσεων της γλουταμίνης, η ιστική συγκέντρωσή της παραμένει χαμηλή. Αυτό οφείλεται στην υψηλή δραστηριότητα (3-6 μmol / ώρα / mg πρωτεΐνης) και την υψηλή συγγένεια της γλουταμινάσης των εντεροκυττάρων ως προς την γλουταμίνη, με αποτέλεσμα την συνεχή κατανάλωσή της για την κάλυψη των κυτταρικών αναγκών.

Η ρύθμιση της δραστηριότητας της γλουταμινάσης των εντεροκυττάρων και ο φυσιολογικός μεταβολισμός της γλουταμίνης είναι σημαντική για την φυσιολογική ομοιοστασία του εντέρου (απορρόφηση μικροθρεπτικών συστατικών, διατήρηση της ακεραιότητας του βλεννογόνιου εντερικού φραγμού, πρόληψη της βακτηριακής μετακίνησης, επαγωγή της διαφοροποίησης των εντεροκυττάρων κ.λ.π.) <sup>(6-10)</sup>.

### Σκελετικοί μύες

Οι σκελετικοί μύες κατέχουν την κεντρική θέση στον μεταβολισμό της γλουταμίνης. Αποτελούν την κύρια θέση σύνθεσης, αποθήκευσης και απελευθέρωσης γλουταμίνης του οργανισμού, παρά την σχετικά μειωμένη δραστηριότητα της συνθετάσης της γλουταμίνης ανά μυϊκή μονάδα <sup>(26,27)</sup>. Η γλουταμίνη των σκελετικών μυών αντιστοιχεί στο 50%-60% των ελεύθερων αμινοξέων του μυϊκού ιστού και στο 80% της συνολικής γλουταμίνης του οργανισμού, ενώ η συγκριτικά με το

πλάσμα συγκέντρωση γλουταμίνης των μυών είναι 30 φορές υψηλότερη <sup>(28,29)</sup>. Η συγκέντρωση της γλουταμίνης διαφέρει αναλόγως του τύπου των μυϊκών ινών και είναι υψηλότερη στις ίνες τύπου I (αργής συστολής). Το γεγονός αυτό οφείλεται στην αυξημένη δραστηριότητα της συνθετάσης της γλουταμίνης και στην αυξημένη διαθεσιμότητα ATP των ινών τύπου I <sup>(30)</sup>. Πέραν της σύνθεσης γλουταμίνης από γλουταμινικό, στα αυξημένα επίπεδα γλουταμίνης του μυϊκού ιστού συνεισφέρει και η γλουταμίνη που εισέρχεται στα μυϊκά κύτταρα από την συστηματική κυκλοφορία (ο ρυθμός εισόδου της οποίας είναι υψηλότερος εν συγκρίσει με των άλλων αμινοξέων) και η γλουταμίνη που προκύπτει απόρροια του καταβολισμού των μυϊκών πρωτεϊνών.

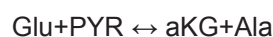
Ο κεντρικός ρόλος των σκελετικών μυών στον μεταβολισμό της γλουταμίνης καθώς και ο ρόλος της γλουταμίνης σε καταβολικές καταστάσεις φαίνεται από το ότι η απελευθέρωση γλουταμίνης από τους μύς θεωρείται ότι δρα ως ένα stress signal, ενεργοποιώντας μονοπάτια μεταγωγής κυτταρικού σήματος, που εμπλέκονται στην ιστική απάντηση στο στρες και το τραύμα.

### Ήπαρ

Το ήπαρ παίζει σπουδαίο ρόλο στον μεταβολισμό της γλουταμίνης, καθώς περιέχει συνθετάση της γλουταμίνης και γλουταμινάση, συμμετέχοντας με τον τρόπο αυτό τόσο στην σύνθεση όσο και στον καταβολισμό της.

Ο ηπατικός καταβολισμός της γλουταμίνης οδηγεί στον σχηματισμό γλουταμινικού, το οποίο αποβάλλει άμεσα την αμινομάδα του (ως αμμωνία) στο κυτταρικό περιβάλλον με την αντίδραση της οξειδωτικής απαμίνωσης. Το γλουταμινικό οξύ αποτελεί ένα από τα λίγα αμινοξέα που μπορεί να αποβάλει απευθείας την αμινομάδα του στο περιβάλλον, σε μια αντίδραση που καταλύεται από την αφυδρογονάση του γλουταμινικού (GDH). Η αμμωνία από την οξειδωτική απαμίνωση του γλουταμινικού είναι τοξική για το κύτταρο, ακόμα και σε σχετικά μικρές συγκεντρώσεις. Η τελική αποτοξίνωση της αμμωνίας στον άνθρωπο γίνεται με τον σχηματισμό της ουρίας, ενώ ένα μέρος αυτής χρησιμοποιείται ως πάροχος αζώτου για την βιοσύνθεση αζωτούχων ουσιών, όπως ουρινών, πυριμιδινών και NAD, που χρησιμοποιούνται για την ηπατική ομοιοστασία.

Ένα μέρος του γλουταμινικού, αντί να απαμινωθεί, μεταβιβάζει την αμινομάδα του στο πυροσταφυλικό και φορέας της αμινομάδας γίνεται η αλανίνη. Η αντίδραση αυτή καταλύεται από την τρανσαμινάση αλανίνης (ALT).



Ο ανθρακικός σκελετός που απομένει από την απομάκρυνση της αμινομάδας του γλουταμινικού μπορεί να χρησιμοποιηθεί:

- για την βιοσύνθεση άλλων αμινοξέων,
- για την κάλυψη ενεργειακών αναγκών (μέσω οξείδωσης από τον κύκλο του κιτρικού οξέος),
- και για την σύνθεση γλυκόζης (γλυκονεογένεση). Η γλουταμίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ηπατική γλυκονεογένεση, γεγονός που δικαιολογεί την ραγδαία αύξηση της καταβολικής χρήσης της γλουταμίνης από το ήπαρ σε συνθήκες καταβολικού στρες, όταν και οι ανάγκες σε παραγωγή γλυκόζης είναι εξαιρετικά αυξημένες.

Εκτός των σημαντικών διεργασιών, στις οποίες εμπλέκεται ο ηπατικός καταβολισμός της γλουταμίνης, η ηπατική σύνθεση της γλουταμίνης είναι εξαιρετικά σημαντική για την διατήρηση της ηπατικής ομοιοστασίας. Η ηπατική βιοσύνθεση γλουταμίνης χρησιμεύει στην:

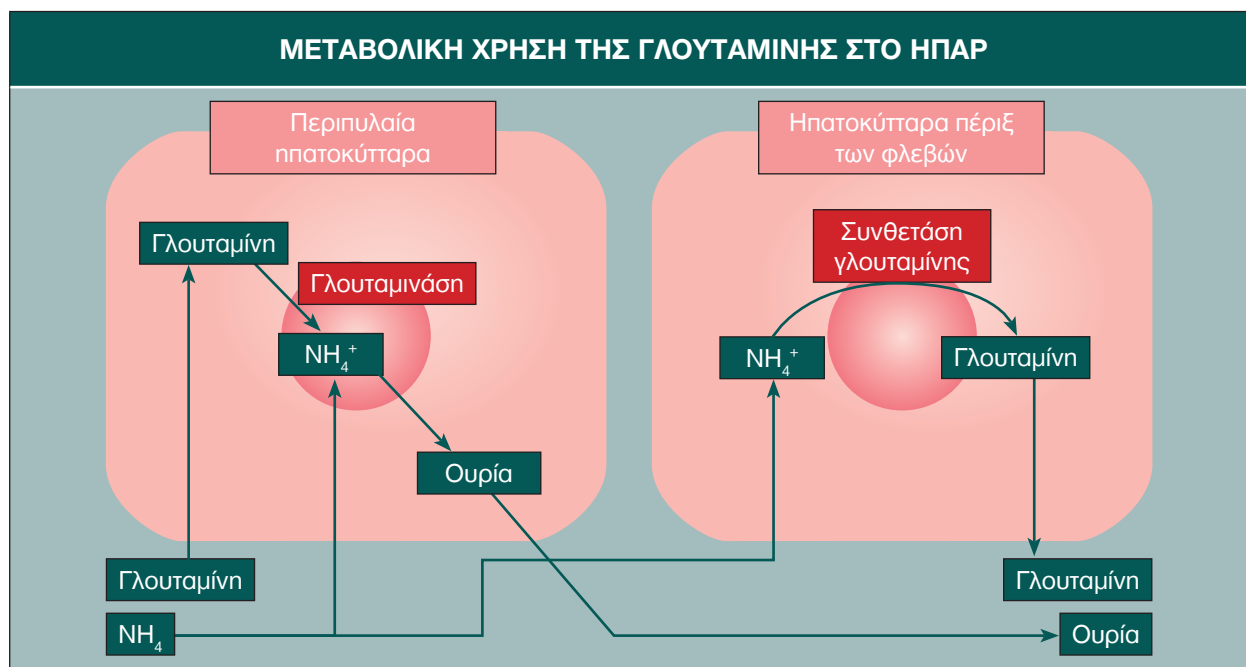
1. αναπλήρωση της γλουταμίνης που χρησιμοποιείται καταβολικά από το ήπαρ,
2. και δέσμευση της αμμωνίας της συστηματικής κυκλοφορίας και της εξουδετέρωσής της μέσω της χρησιμοποίησης της στην σύνθεση γλουταμίνης.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η μεταβολική χρήση της γλουταμίνης παρουσιάζει ετερογένεια ανάμεσα στις ανατο-

μικές περιοχές του ήπατος. Πιο συγκεκριμένα, τα περιπυλαία (periportal) ηπατοκύτταρα είναι επιφορτισμένα για την σύνθεση της ουρίας και ως εκ τούτου για την καταβολική χρήση της γλουταμίνης. Η αμμωνία που διαφεύγει από τα περιπυλαία ηπατοκύτταρα προσλαμβάνεται από τα ηπατοκύτταρα πέριξ των φλεβών του ήπατος (perivenous), όπου ενσωματώνεται στο γλουταμινικό, με αποτέλεσμα την σύνθεση γλουταμίνης (**Εικόνα 39.5**). Ως εκ τούτου, η ηπατική σύνθεση γλουταμίνης αποτελεί έναν σημαντικό μηχανισμό εξουδετέρωσης της αμμωνίας της συστηματικής κυκλοφορίας.

Η ετερογένεια στην μεταβολική χρήση της γλουταμίνης αντικατοπτρίζεται στον διαφορετικό βαθμό έκφρασης των ενζύμων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της στις διαφορετικές ανατομικές περιοχές του ήπατος. Στα περιπυλαία (periportal) ηπατοκύτταρα εκφράζονται υψηλά επίπεδα γλουταμινάσης<sup>(31,32)</sup>, ενώ στα ηπατοκύτταρα πέριξ των φλεβών του ήπατος εκφράζονται υψηλά επίπεδα συνθετάσης της γλουταμίνης<sup>(33)</sup>.

Αξίζει, τέλος να σημειωθεί ότι η ηπατική πρόσληψη και απελευθέρωση γλουταμίνης, πέραν των αναβολικών και καταβολικών διεργασιών στις οποίες εμπλέκεται, ασκεί ρυθμιστική δράση στο ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο pH, καθώς και στην ωσμωτικότητα των ηπατοκυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, η γλουταμίνη διέρχεται μέσω της κυτταρικής μεμβράνης των ηπατοκυττάρων



**Εικόνα 39.5: Η μεταβολική χρήση της Γλουταμίνης στο ήπαρ.** Η μεταβολική χρήση της γλουταμίνης παρουσιάζει ετερογένεια ανάμεσα στις ανατομικές περιοχές του ήπατος. Στα περιπυλαία (periportal) ηπατοκύτταρα η γλουταμίνη χρησιμοποιείται καταβολικά στην σύνθεση της ουρίας. Στα ηπατοκύτταρα πέριξ των φλεβών του ήπατος (perivenous) η γλουταμίνη χρησιμοποιείται αναβολικά στα πλαίσια εξουδετέρωσης της αμμωνίας που διαφεύγει της διόδου από τα περιπυλαία (periportal) ηπατοκύτταρα. Συγκεκριμένα, η αμμωνία που διαφεύγει από τα περιπυλαία ηπατοκύτταρα προσλαμβάνεται από τα ηπατοκύτταρα πέριξ των φλεβών του ήπατος, όπου ενσωματώνεται στο γλουταμινικό, με αποτέλεσμα την σύνθεση γλουταμίνης. Ως εκ τούτου, η ηπατική σύνθεση γλουταμίνης αποτελεί έναν σημαντικό μηχανισμό εξουδετέρωσης της αμμωνίας της συστηματικής κυκλοφορίας.

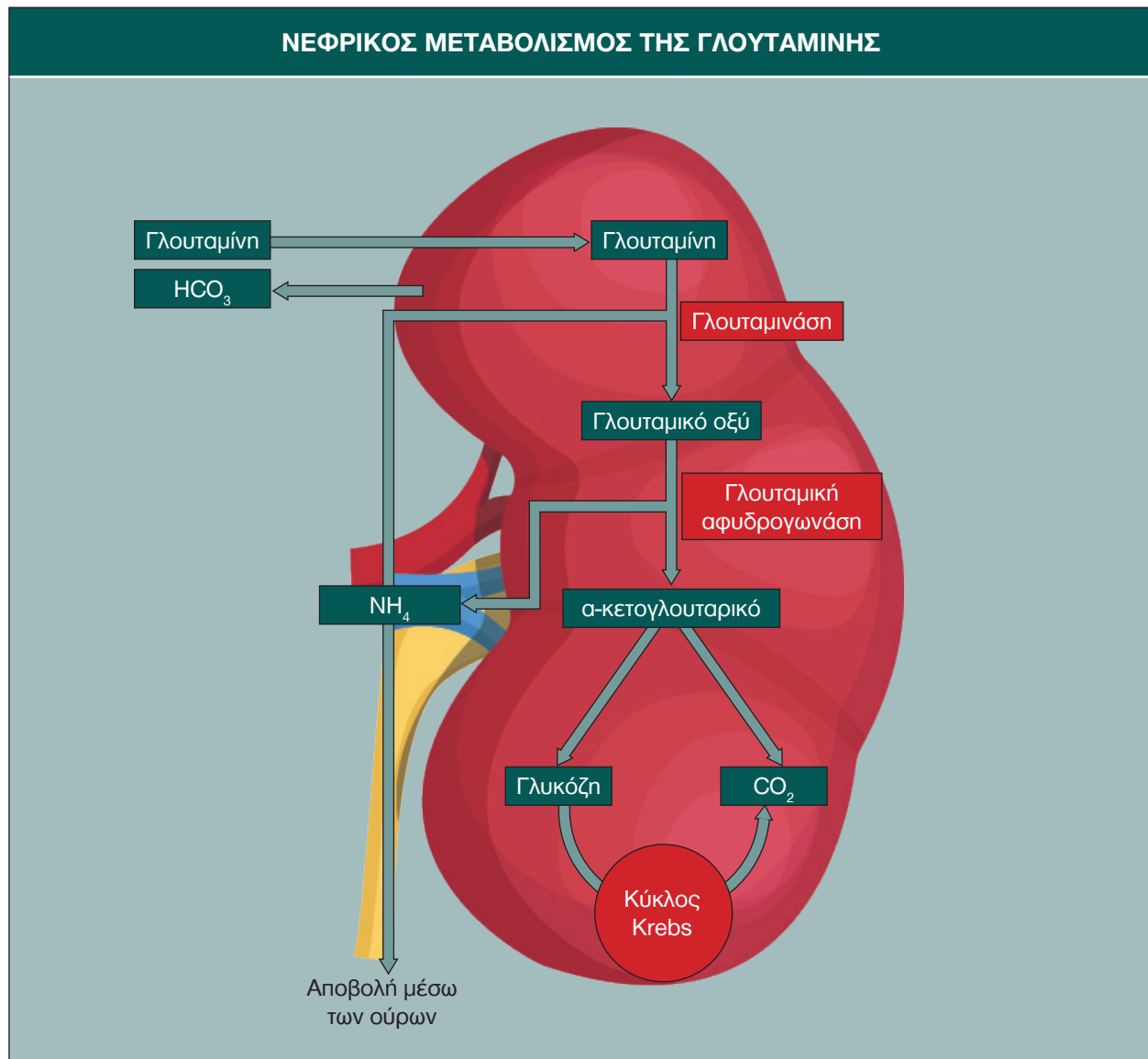
με την χρήση ενός  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  ανιμεταφορέα. Η είσοδος της γλουταμίνης στο ηπατοκύτταρο γίνεται με την ταυτόχρονη είσοδο στον ενδοκυττάριο χώρο δύο ιόντων  $\text{Na}^+$  και έξοδο στον εξωκυττάριο χώρο ενός ιόντος  $\text{H}^+$ . Ως εκ τούτου, η είσοδος της γλουταμίνης στο ηπατοκύτταρο προκαλεί ενδοκυττάρια αλκαλοποίηση και αύξηση της ωσμωτικότητας<sup>(34-36)</sup>. Ειδικά, οι μεταβολές της ωσμωτικότητας των ηπατοκυττάρων επηρεάζουν σημαντικές ηπατικές λειτουργίες, όπως η παραγωγή και απέκκριση της χολής<sup>(36)</sup> και η σύνθεση ηπατικού γλυκόνου, λιπιδίων και πρωτεϊνών<sup>(37-39)</sup>.

### Νεφροί

Οι νεφροί αποτελούν ένα από τα κύρια όργανα καταβολισμού της γλουταμίνης. Η γλουταμίνη προσλαμβάνεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμέ-

νου και της αγκύλης του Henle και με την δράση της γλουταμινάσης και της αφυδρογονάσης του γλουταμινικού τρέπεται σε αρχικά γλουταμινικό και εν συνεχεία σε α-κετογλουταρικό οξύ και αμμωνία. Η αμμωνία απελευθερώνεται στα ούρα, ενώ το α-κετογλουταρικό χρησιμοποιείται είτε στα πλαίσια γλυκονεογένεσης είτε εισέρχεται στον κύκλο του Krebs<sup>(40,41)</sup> (Εικόνα 39.6). Η γλυκονεογένεση που λαμβάνει χώρα στους νεφρούς είναι εξαιρετικά υψηλή, καθώς ισούται ανά γραμμάριο ιστού με την αντίστοιχη του ήπατος<sup>(42)</sup>.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο καταβολισμός της γλουταμίνης από τους νεφρούς είναι σε σχετικά χαμηλά επίπεδα. Σε συνθήκες οξέωσης όμως αυξάνεται σημαντικά, καθώς μέσω του καταβολισμού της αυξάνεται η νεφρική παραγωγή  $\text{HCO}_3^-$ <sup>(43)</sup>, συνεισφέροντας στην διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας.



Εικόνα 39.6: Νεφρικός μεταβολισμός της Γλουταμίνης.

## Μεταβολισμός Γλουταμίνης σε συνθήκες καταβολικού στρες

Η συγκέντρωση και διαθεσιμότητα της γλουταμίνης στους ιστούς και στην συστηματική κυκλοφορία εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ ιστικής σύνθεσης και απελευθέρωσής της και ιστικής πρόσληψης και υδρόλυσής της. Η ισορροπία αυτή μεταβάλλεται σημαντικά σε συνθήκες καταβολικού στρες, γεγονός που τροποποιεί σημαντικά τον συνολικό μεταβολισμό της γλουταμίνης.

Πιο συγκεκριμένα, ενώ σε φυσιολογικές συνθήκες η ενδογενής σύνθεση και οι 2 μεγάλες αποθήκες γλουταμίνης του οργανισμού (ήπαρ και σκελετικοί μύες) επαρκούν για την διατήρηση της ομοιοστασίας, σε καταβολικές καταστάσεις, όπως είναι ο καρκίνος <sup>(44)</sup>, η σήψη <sup>(45)</sup>, οι λοιμώξεις <sup>(45,47)</sup>, οι χειρουργικές επεμβάσεις <sup>(48)</sup>, το τραύμα <sup>(49)</sup> και η έντονη και παρατεταμένη σωματική άσκηση <sup>(50,51)</sup>, προκαλείται ταχεία μείωση των ενδογενών αποθεμάτων (**Εικόνα 39.7**). Αυτό οφείλεται σε:

1. διακοπή της ηπατικής σύνθεσης γλουταμίνης με ταυτόχρονη ραγδαία αύξηση του ηπατικού καταβολισμού της γλουταμίνης, η οποία χρησιμοποιείται στα πλαίσια παραγωγής γλυκόζης μέσω της γλυκονεογένεσης,
2. ραγδαία αύξηση της καταβολικής χρήσης της γλουταμίνης από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού,
3. και ραγδαία αύξηση της καταβολικής χρήσης της γλουταμίνης από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου.

Ο μηχανισμός πίσω από την τροποποίηση του μεταβολισμού της γλουταμίνης σε συνθήκες καταβολικού στρες περιλαμβάνει την μείωση της δραστηριότητας της συνθετάσης της γλουταμίνης με την συνοδό αύξηση της δραστηριότητας της γλουταμινάσης στα παραπάνω όργανα-στόχους <sup>(52)</sup>

Η μείωση των ενδογενών αποθεμάτων γλουταμίνης σε συνθήκες καταβολικού στρες μεταφράζεται σε σημαντική μείωση των επιπέδων γλουταμίνης του πλάσματος (από 500–800 μmol/L στα 300–400 μmol/L) και των αποθηκών (ήπατος και σκελετικών μυών). Παρά την μείωση των επιπέδων γλουταμίνης του πλάσματος, τα κύτταρα του αίματος που εξαρτώνται από την γλουταμίνη για την διαφοροποίηση και λειτουργία τους δεν επηρεάζονται σημαντικά <sup>(53)</sup>. Η μείωση, όμως, των συνολικών αποθηκών γλουταμίνης του οργανισμού επηρεάζει το σύνολο των μεταβολικών οδών που εξαρτώνται από την δράση της γλουταμίνης ως δότη αζώτου, όπως είναι π.χ. η σύνθεση των πουρινών, των πυριμιδινών και των αμινοσακχάρων <sup>(54)</sup>. Η παράταση της έλλειψης γλουταμίνης οδηγεί σε ανοσοκαταστολή, σε αύξηση της μυϊκής πρωτεόλυσης, σε μυϊκή ατροφία και καχεξία.

Η τροποποίηση του μεταβολισμού της γλουταμίνης σε συνθήκες καταβολικού στρες φαίνεται ότι προκύπτει ως απόρροια των αυξημένων αναγκών σε γλουταμίνη, καθώς χρησιμοποιείται:

- ως απαραίτητη πρώτη ύλη για τα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα, όπως είναι τα κύτταρα του ανοσοποιητικού <sup>(55)</sup>, του γαστρεντερικού <sup>(56)</sup>, τα δικτυοεμβροκύτταρα <sup>(57)</sup> και οι ινοβλάστες <sup>(58)</sup>,
- ως πρόδρομη ουσία για την σύνθεση των πουρινών και πυριμιδινών <sup>(55)</sup>,
- ως πρόδρομη ουσία για την αργινίνη και ως εκ τούτου ως έμμεση πρόδρομη ουσία για την σύνθεση του NO <sup>(59)</sup>,
- ως πρόδρομη ουσία για την σύνθεση γλουταθειόνης, που αποτελεί ένα εκ των ισχυρότερων αντιοξειδωτικών <sup>(60)</sup>,
- στην ρύθμιση οξεοβασική ομοιόστασης στους νεφρούς <sup>(61,62)</sup>,
- και ως υπόστρωμα στην γλυκονεογένεση στο ήπαρ και τους νεφρούς <sup>(63,64)</sup>.

## Βιολογικός Ρόλος Γλουταμίνης

Ο βιολογικός ρόλος της γλουταμίνης διακρίνεται σε 2 επίπεδα: σε κυτταρικό και σε επίπεδο ιστών και οργάνων.

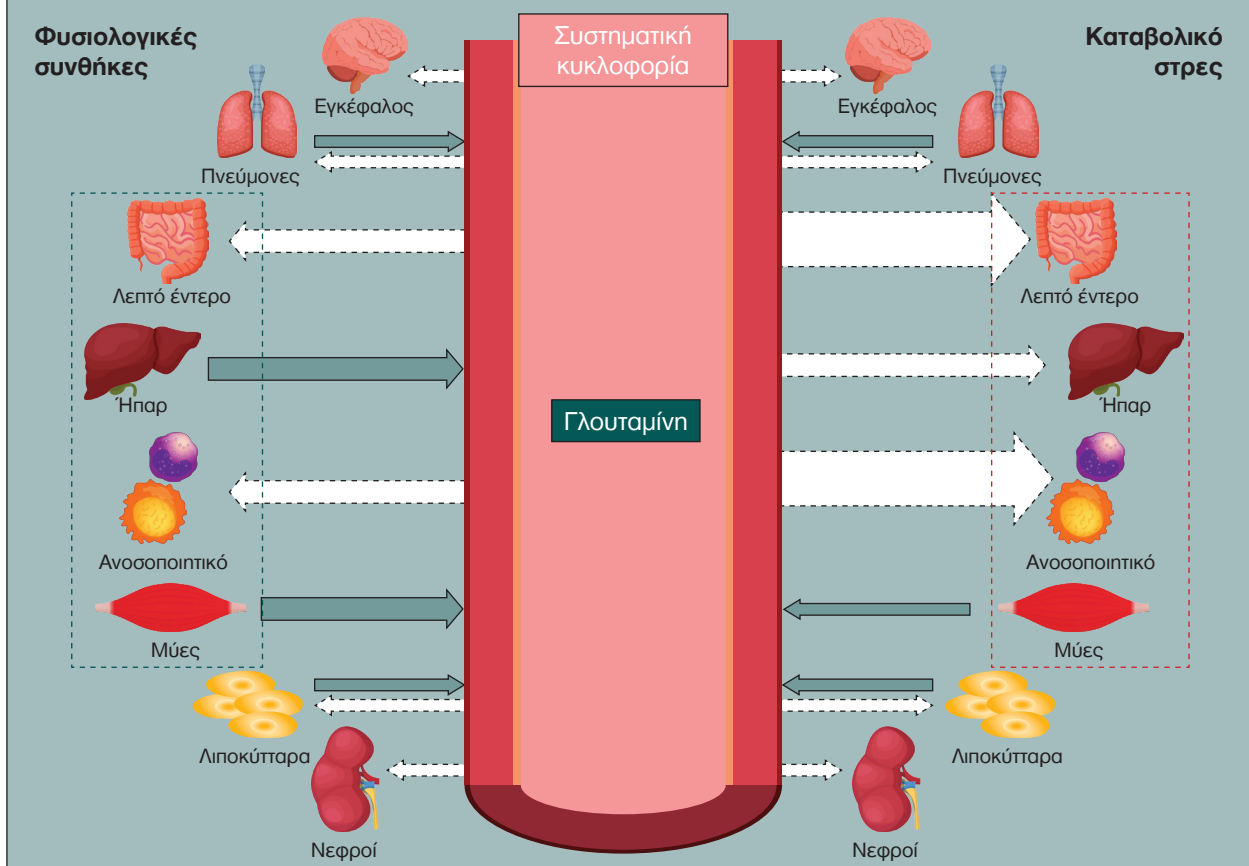
### Επίδραση της Γλουταμίνης στην Κυτταρική Ομοιοστασία

#### Κυτταρικός μεταβολισμός

Όπως προαναφέρθηκε, η γλουταμίνη αποτελεί ένα εξαιρετικά σημαντικό αμινοξύ για τον κυτταρικό μεταβολισμό, καθώς ο καταβολισμός της σε γλουταμινικό αρχικά και α-κετογλουταρικό και αμμωνία στην συνέχεια παρέχει πρώτες ύλες για την επιτέλεση πληθώρας μεταβολικών διεργασιών. Πιο συγκεκριμένα:

1. Το άζωτο της αμινομάδας χρησιμοποιείται είτε για την βιοσύνθεση αζωτούχων ουσιών, όπως πουρινών, πυριμιδινών και NAD, είτε για την σύνθεση της ουρίας.
2. Ο ανθρακικός σκελετός χρησιμοποιείται είτε για την βιοσύνθεση άλλων αμινοξέων (όπως αργινίνης), είτε για την κάλυψη ενεργειακών αναγκών (μέσω οξειδωσης από τον κύκλο του κιτρικού οξέος), είτε για την σύνθεση γλυκόζης (γλυκονεογένεση). Στα λιποκύτταρα ο ανθρακικός σκελετός της γλουταμίνης συμμετέχει στην λιπογένεση <sup>(65)</sup>. Η χρήση της γλουταμίνης ως πηγή ενέργειας είναι σημαντική για

### ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΗΣ ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΚΑΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ



Όργανο	Φυσιολογικές συνθήκες	Συνθήκες καταβολικού στρες
Ήπαρ	Σύνθεση	Διακοπή σύνθεσης γλουταμίνης Εξαιρετικά αυξημένος καταβολισμός (λόγω χρήσης γλουταμίνης για παραγωγή γλυκόζης μέσω της γλυκονεογένεσης)
Σκελετικοί Μύες	Σύνθεση	Η σύνθεση αυξάνεται, αλλά σε ακραίες και παρατεταμένες καταστάσεις δεν επαρκεί, με αποτέλεσμα αντανakλαστική αύξηση της πρωτεόλυσης, μυϊκή ατροφία και καχεξία
Πνεύμονες	Σύνθεση Καταβολισμός	Αύξηση σύνθεσης Αύξηση καταβολισμού
Λιπώδης Ιστός	Σύνθεση Καταβολισμός	Σύνθεση Καταβολισμός
Εγκέφαλος	Καταβολισμός	Καταβολισμός
Ανοσοποιητικό	Καταβολισμός	Εξαιρετικά αυξημένος καταβολισμός
Νεφροί	Καταβολισμός	Καταβολισμός /Αύξηση καταβολισμού επί μεταβολικής οξέωσης
Έντερο	Καταβολισμός	Ραγδαία αύξηση της πρόσληψης γλουταμίνης από την συστηματική κυκλοφορία και τον εντερικό αυλό και εξαιρετικά αυξημένος καταβολισμός

Εικόνα 39.7: Μεταβολισμός της Γλουταμίνης σε φυσιολογικές συνθήκες και συνθήκες καταβολικού στρες.

την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών στα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα, όπως είναι τα κύτταρα του ανοσοποιητικού <sup>(55)</sup>, του γαστρεντερικού <sup>(56)</sup>, τα δικτυοερυθροκύτταρα <sup>(57)</sup> και οι ινοβλάστες <sup>(58)</sup>.

Εκτός αυτών, η γλουταμίνη διεγείρει εμμέσως μια πληθώρα κυτταρικών αναβολικών αντιδράσεων. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου επάγονται οι αντιδράσεις αυτές περιλαμβάνει την αύξηση του κυτταρικού όγκου, που προκαλείται λόγω της αλλαγής της ωσμωτικότητας κατόπιν της κυτταρικής εισόδου της γλουταμίνης <sup>(66,67)</sup>.

### Κυτταρική διαφοροποίηση

Η γλουταμίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική διαφοροποίηση μέσω πολλαπλών μηχανισμών, καθώς:

- επάγει την σύνθεση πουρινών και πυριμιδινών <sup>(68)</sup>,
- ενεργοποιεί τις κινάσες ERKs and JNKs, οι οποίες συμμετέχουν σε μονοπάτια μεταγωγής κυτταρικού σήματος, αυξάνοντας την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην κυτταρική διαίρεση <sup>(69)</sup>,
- και διεγείρει την έκφραση της συνθετάσης αδενυλο-ηλεκτρικού (ADSS-1), η οποία ρυθμίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μέσω ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης A και της πρωτεΐνης mTOR <sup>(70)</sup>.

### Πρωτεϊνοσύνθεση και πρωτεόλυση

Η γλουταμίνη αποτελεί πρωτεϊνογενετικό αμινοξύ. Εκτός της άμεσης συμμετοχής της, η γλουταμίνη εμπλέκεται και εμμέσως στην πρωτεϊνοσύνθεση είτε ως πηγή ενέργειας είτε επηρεάζοντας την μεταγραφή γονιδίων που κωδικοποιούν συγκεκριμένες πρωτεΐνες. Ορισμένες εκ των πρωτεϊνών, στην παραγωγή των οποίων η γλουταμίνη ασκεί ρυθμιστικό ρόλο, είναι οι πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην συστολή του καρδιακού μυός (βαριά αλυσίδα α-μυοσίνης (α-MHC) και α-ακτίνης) <sup>(70)</sup>, το κολλαγόνο <sup>(71-73)</sup> και άλλες πρωτεΐνες της εξωκυτταρίου μήτρας <sup>(74)</sup>.

Εκτός της συμμετοχής της στην πρωτεϊνοσύνθεση, η γλουταμίνη ασκεί ανασταλτικό ρόλο στην εξαρτώμενη από την ουβικιτίνη πρωτεόλυση. Η ανασταλτική αυτή επίδραση της γλουταμίνης επί της πρωτεϊνικής αποδόμησης έχει περιγραφεί στα εντεροκύτταρα και φαίνεται ότι αποτελεί έναν μηχανισμό που συνεισφέρει στην ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου, μέσω της βελτίωσης του πρωτεϊνικού ισοζυγίου <sup>(75)</sup>.

### Κυτταρική άμυνα και επιδιόρθωση

#### *Παραγωγή πρωτεϊνών θερμικού σοκ (Heat Shock Proteins-Τσαπερόνες)*

Η ικανότητα των ζωντανών οργανισμών να ανταποκρί-

νονται με ταχύ και αποτελεσματικό τρόπο έναντι βλαπτικών παραγόντων, που προκύπτουν ως απόρροια φυσιολογικών (π.χ. οξειδωτικό στρες) ή παθολογικών καταστάσεων (π.χ. λοίμωξη, φλεγμονή, τοξίνες, τραύμα, θερμικό σοκ και άλλες καταστάσεις πρόκλησης στρες), είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την επιβίωση. Η απόκριση του οργανισμού στο σύνολο των ανωτέρω προκλήσεων περιλαμβάνει σε κυτταρικό επίπεδο την ταχεία μεταγραφή μιας ομάδας γονιδίων που ονομάζονται γονίδια θερμικού σοκ (Heat Shock Genes), τα οποία κωδικοποιούν μια οικογένεια κυτταροπροστατευτικών πρωτεϊνών, γνωστές ως Πρωτεΐνες Θερμικού Σοκ ή Θερμικής Καταπληξίας (Heat Shock Proteins-HSPs) <sup>(76)</sup>.

Η σημαντικότερη λειτουργία των πρωτεϊνών αυτών είναι να δρουν ως «μοριακοί συνοδοί» (molecular chaperones/Τσαπερόνες) άλλων ενδοκυττάρων πρωτεϊνών, δηλαδή:

- βοηθούν την ενδοκυττάρια μεταφορά πρωτεϊνών,
- αποτρέπουν την συσσώρευση πρωτεϊνών κατά την διάρκεια της αναδίπλωσης,
- και προστατεύουν τις νεοσυσταθείσες αλυσίδες πολυπεπτιδίων από την λανθασμένη αναδίπλωση και μετουσίωση.

Η λειτουργία των HSPs ως «μοριακών συνοδών» προστατεύει την ακεραιότητα των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών και διασφαλίζει την κυτταρική ομοιοστασία, καθώς δρουν ως αντι-αποπτωτικοί ρυθμιστές των κυτταρικών μονοπατιών που οδηγούν στον κυτταρικό θάνατο <sup>(77)</sup>.

Εκτός της προστασίας των πρωτεϊνών από την μετουσίωση, οι HSPs συμμετέχουν στην:

- διαχείριση των κυτταρικών πρωτεϊνών σε μη στρεσογόνες καταστάσεις (όπως είναι η μεταφορά τους στο πρωτεόσωμα για την αποδόμησή τους),
- χάλαση των αγγείων (μέσω ρυθμιστικής επίδρασης επί της παραγωγής του NO) <sup>(78)</sup>,
- αντιγονοπαρουσίαση <sup>(79)</sup>,
- μείωση της φλεγμονώδους απόκρισης μέσω ανασταλτικής επίδρασης επί του NF-κB και επί της παραγωγής φλεγμονωδών μεσολαβητών <sup>(80)</sup>,
- και ρύθμιση της αυτοφαγίας μέσω της οδού mTOR / Akt και του αποκλεισμού των σηματοδοτικών μονοπατιών που σχετίζονται με την πρωτεϊνική αποδόμηση <sup>(81)</sup>.

Αν και έχουν περιγραφεί αρκετές οικογένειες HSPs τα τελευταία χρόνια (π.χ. HSP10, HSP25, HSP27, HSP90), η πλέον διάσημη και καλά περιγραφόμενη στην βιβλι-

ογραφία είναι η οικογένεια HSP70 (δηλαδή, HSP72 + HSP73) <sup>(81-82)</sup>

Η γλουταμίνη ασκεί άμεσο ρυθμιστικό ρόλο επί της έκφρασης των γονιδίων του θερμικού σοκ και ως εκ τούτου επί της παραγωγής των HSP>s <sup>(83-86)</sup> (κυρίως της HSP72 και δευτερευόντως των HSP25, HSP27, HSP90).

### **Ρύθμιση και διατήρηση δυναμικού οξειδοαναγωγής (Redox Potential)**

Η γλουταμίνη συμμετέχει εμμέσως στην διατήρηση του δυναμικού οξειδοαναγωγής των κυττάρων, καθώς είναι απαραίτητη στην σύνθεση της γλουταθειόνης. Πιο συγκεκριμένα, η γλουταθειόνη αποτελεί ένα τριπεπτίδιο, το οποίο συντίθεται σε όλα τα κύτταρα από γλουταμινικό οξύ, κυστεΐνη και γλυκίνη <sup>(87)</sup> (**Εικόνα 39.8**). Η γλουταθειόνη είναι παρούσα τόσο σε ανηγμένη (GSH) όσο και σε οξειδωμένη (GSSG) μορφή, με την αναλογία GSH/GSSG να αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή του κυτταρικού οξειδοαναγωγικού δυναμικού <sup>(87,88)</sup>. Εκτός της αντιοξειδωτικής της δράσης, η ανηγμένη μορφή της

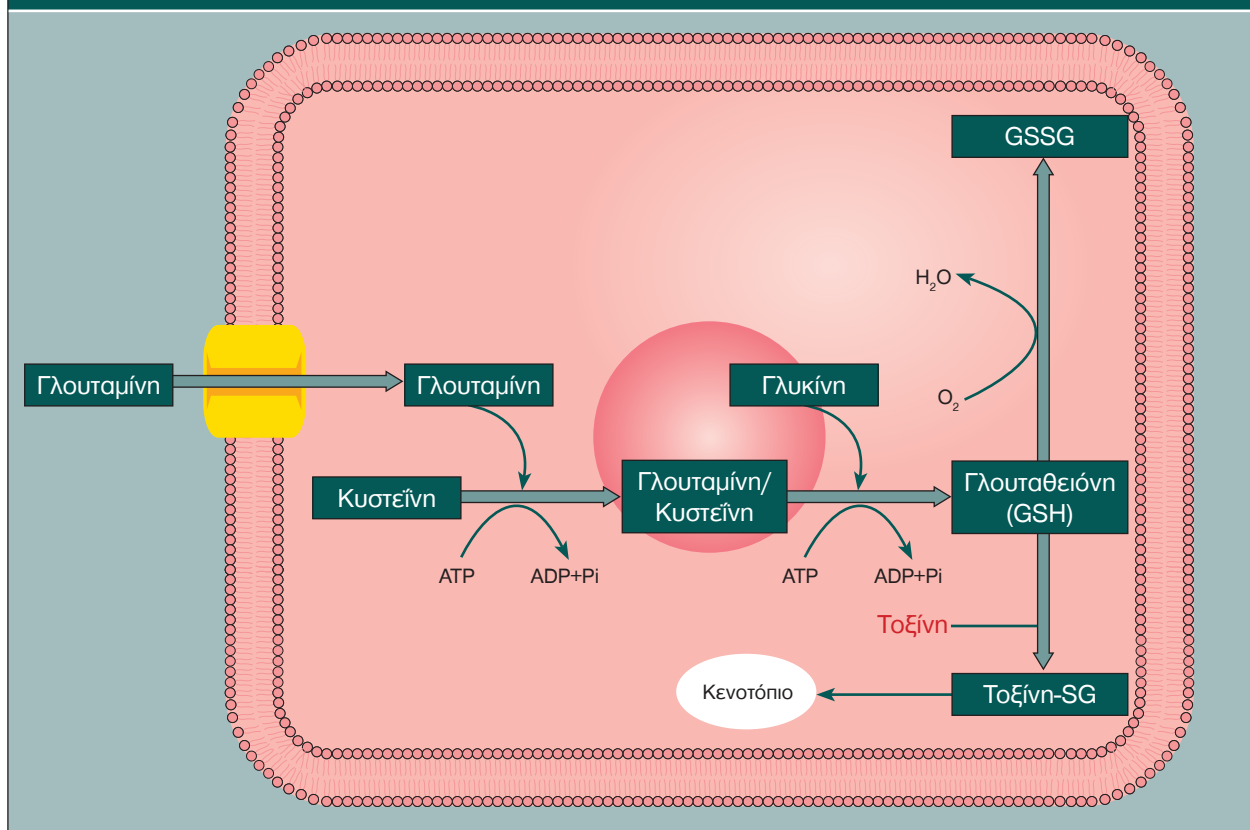
γλουταθειόνης συμμετέχει και στην ενδοκυττάρια εξουδετέρωση τοξινών.

### **Απόπτωση**

Μια πληθώρα δεδομένων καταδεικνύουν ότι η γλουταμίνη συμμετέχει στην ρύθμιση της κυτταρικής απόπτωσης. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η γλουταμίνη επηρεάζει την λειτουργία απόπτωσης είναι πολλαπλοί και περιλαμβάνουν:

- Την καταστολή της ASK-1 κινάσης, που είναι υπεύθυνη για την ρύθμιση του αποπτωτικού σήματος. Με τον τρόπο αυτό τα κύτταρα καθίστανται ως μη ευαίσθητα στην διαμεμβρανική πρωτεΐνη Fas ligand και ως εκ τούτου ανθεκτικά στην απόπτωση <sup>(89,90)</sup>.
- Την παραγωγή των HSP>s και ιδιαίτερα της HSP-72, η ύπαρξη της οποίας σχετίζεται με αυξημένη αντίσταση των επιθηλίων στην απόπτωση <sup>(91)</sup>.
- Την αύξηση της ενδοκυττάριας γλουταθειόνης και μέσω αυτής την μείωση της απόπτωσης.

## ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΤΡΙΠΕΠΤΙΔΙΟΥ ΤΗΣ ΓΛΟΥΤΑΘΕΙΟΝΗΣ



**Εικόνα 39.8: Σύνθεση του τριπεπτιδίου της Γλουταθειόνης.** Η γλουταθειόνη αποτελεί ένα τριπεπτίδιο, το οποίο συντίθεται σε όλα τα κύτταρα από γλουταμινικό οξύ, κυστεΐνη και γλυκίνη. Η γλουταθειόνη είναι παρούσα τόσο σε ανηγμένη (GSH) όσο και σε οξειδωμένη (GSSG) μορφή, με την αναλογία GSH/GSSG να αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή του κυτταρικού οξειδοαναγωγικού δυναμικού. Επιπροσθέτως συμμετέχει και στην ενδοκυττάρια εξουδετέρωση τοξινών.

## Ο βιολογικός ρόλος της Γλουταμίνης σε επίπεδο ιστών και οργάνων

### Ρύθμιση ανοσολογικής λειτουργίας

Ο ρόλος της γλουταμίνης στην ρύθμιση της ανοσολογικής λειτουργίας έχει επιβεβαιωθεί σε πληθώρα *in vitro* και *in vivo* μελετών. Η γλουταμίνη εμπλέκεται στην ρύθμιση της ανοσολογικής λειτουργίας μέσω πολλαπλών μηχανισμών, οι οποίοι προκύπτουν ως απόρροια της επίδρασης της γλουταμίνης σε πληθώρα κυτταρικών λειτουργιών στα ανοσοκύτταρα (μεταβολισμός, διαφοροποίηση, πρωτεϊνοσύνθεση, κυτταρική άμυνα και επιδιόρθωση) <sup>(65-91)</sup>.

Ιδιαίτερα ως προς την παραγωγή ενέργειας, η γλουταμίνη αποτελεί το κύριο μεταβολικό «καύσιμο» των ανοσοκυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, ο ρόλος της γλουταμίνης είναι καταλυτικός για την λειτουργία των λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων, αφού και τα δύο είδη κυττάρων καταβολίζουν πολύ μεγάλες ποσότητες, λόγω των αυξημένων ενεργειακών αναγκών που προκύπτουν από την λειτουργία τους <sup>(13)</sup>.

Μέσω της συμμετοχής της στην πρωτεϊνοσύνθεση και στην σύνθεση των πουρινών και πυριμιδινών, ρυθμίζει την παραγωγή αντιγόνων επιφανείας των λεμφοκυττάρων, όπως των CD25, CD45RO, CD71 <sup>(92)</sup>, την παραγωγή κυτταροκινών, όπως του TNF-α, της IL-1β, της IL-6, της IL-18 και της IFN-α <sup>(93)</sup> και εμπλέκεται στην παραγωγή

πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως η α2 μακροσφαιρίνη <sup>(66)</sup>. Τέλος, μέσω της συμμετοχής της στους ενδοκυττάρους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς, ρυθμίζει την αναπνευστική έκρηξη (Respiratory Burst) στα πολυμορφοπύρνα, με αποτέλεσμα την εκλεκτική καταστροφή των μικροοργανισμών και όχι των πέριξ ιστών <sup>(94)</sup>.

### Διαφύλαξη ακεραιότητας και λειτουργίας του εντερικού φραγμού

Η γλουταμίνη αποτελεί το μικροθρεπτικό συστατικό, το οποίο διαδραματίζει τον σημαντικότερο ρόλο στην διαφύλαξη της δομικής ακεραιότητας και λειτουργίας του εντερικού φραγμού.

Ο εντερικός φραγμός αποτελεί ένα σύνολο λειτουργικών, δομικών και ανοσολογικών παραγόντων, που διασφαλίζουν την αποτροπή της διείσδυσης παθογόνων μικροοργανισμών στην συστηματική κυκλοφορία και σε εξωεντερικούς ιστούς. Αναλόγως της ανατομικής τους εντόπισης, διακρίνονται σε ενδοαυλικούς, επιθηλιακούς και σε υποβλεννογόνιους <sup>(95)</sup> (**Πίνακας 39.2**).

Η γλουταμίνη αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα μικροθρεπτικά συστατικά για την διατήρηση του εντερικού φραγμού, καθώς συμβάλλει στην δομική και λειτουργική ακεραιότητά του.

Η διαφύλαξη της δομικής και λειτουργικής ακεραιότητας του εντερικού φραγμού γίνεται μέσω του ρόλου

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΘΕΤΟΥΝ ΤΟΝ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΦΡΑΓΜΟ	
Ενδοαυλικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Εντερική χλωρίδα</li> <li>• Κινητικότητα</li> <li>• Πρωτεολυτικά ένζυμα</li> <li>• Όξινο pH</li> <li>• Εκκριτική IgA</li> </ul>
Επιθηλιακοί (Βλεννογόνοι)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ακίνητο υδάτινο στρώμα</li> <li>• Στρώμα βλέννης</li> <li>• Μικρολάχνες</li> <li>• Επιθηλιακά κύτταρα (Εντεροκύτταρα)</li> <li>• Αποφρακτικές συνδέσεις (Tight Junctions)</li> <li>• Κύτταρα M</li> <li>• Λεμφοκύτταρα</li> </ul>
Υποβλεννογόνοι	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Συνδετικός ιστός</li> <li>• Ενδοθήλιο τριχοειδών</li> <li>• Αιματική ροή</li> <li>• Λεμφοκύτταρα</li> <li>• Συζευκτικά κύτταρα</li> <li>• Μακροφάγα</li> <li>• Ουδετερόφιλα</li> <li>• Ηωσινόφιλα</li> </ul>

Πίνακας 39.2: Ανατομική ταξινόμηση παραγόντων που συνθέτουν τον εντερικό φραγμό.



που διαδραματίζει η γλουταμίνη:

1. στην διατήρηση της ομοιοστασίας των εντεροκυττάρων,
2. στον σχηματισμό των αποφρακτικών συνδέσεων,
3. και στην διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας των ανοσοκυττάρων, τα οποία αποτελούν το ανοσολογικό τμήμα του εντερικού φραγμού.

#### **Διατήρηση της ομοιοστασίας των εντεροκυττάρων**

Η συμβολή της γλουταμίνης στην διατήρηση της ομοιοστασίας των εντεροκυττάρων, οφείλεται στον ρόλο της στην παραγωγή ενέργειας και στην κυτταρική λειτουργία. Όσον αφορά στην παραγωγή ενέργειας, η γλουταμίνη αποτελεί την κύρια πηγή ενέργειας των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων και διαφοροποιούμενων εντεροκυττάρων <sup>(96)</sup>. Εκτός αυτού, η γλουταμίνη είναι απαραίτητη σε μια πληθώρα κυτταρικών λειτουργιών (διαφοροποίηση, πρωτεϊνοσύνθεση, κυτταρική άμυνα και επιδιόρθωση), οι οποίες διασφαλίζουν την δομική και λειτουργική ομοιοστασία των εντεροκυττάρων και ως εκ τούτου την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού σε επιθηλιακό επίπεδο <sup>(97)</sup>. Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται από την αυξημένη πρόσληψη της γλουταμίνης από τα εντεροκύτταρα σε καταστάσεις καταβολικού στρες (όπως π.χ. σε εντερική ισχαιμία) και από την πρόκληση ατροφίας του εντερικού βλεννογόνου σε συνθήκες πειραματικής στέρσης γλουταμίνης.

#### **Σχηματισμός των αποφρακτικών συνδέσεων**

Οι αποφρακτικές συνδέσεις αποτελούν πρωτεϊνικές δομές, οι οποίες περιβάλλουν κυκλωτερώς το εντεροκύτταρο στο κορυφαίο τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης (προς τον εντερικό αυλό), συνδέοντας τα παρακείμενα εντεροκύτταρα και διατηρώντας την πολικότητα μεταξύ του κορυφαίου και πλαγιοβασικού τμήματος της κυτταρικής μεμβράνης. Ως εκ τούτου, πέραν του δομικού τους ρόλου ως στοιχείων που συνδέουν τα παρακείμενα εντεροκύτταρα, οι αποφρακτικές συνδέσεις συμμετέχουν στην λειτουργία του εντερικού βλεννογόνου, καθώς η διατήρηση της πολικότητας είναι απαραίτητη για την απορρόφηση του νερού και των μικροθρεπτικών και μακροθρεπτικών συστατικών της τροφής <sup>(98,99)</sup>. Οι αποφρακτικές συνδέσεις δεν αποτελούν στατικές ενώσεις, αλλά υφίστανται συνεχή αναδιαμόρφωση, αλληλεπιδρώντας με τα στοιχεία του γύρω περιβάλλοντος. Μια πληθώρα ερευνητικών δεδομένων αποδεικνύουν ότι η γλουταμίνη συμμετέχει στην ρύθμιση της έκφρασης των πρωτεϊνών των αποφρακτικών συνδέσεων και μέσω αυτής στην δομική και λειτουργική ακεραιότητα του εντερικού φραγμού <sup>(100-109)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, η πειραματική στέρση γλουταμίνης προκαλεί διαταραχή στην παραγωγή των πρωτεϊνών των απο-

φρακτικών συνδέσεων <sup>(100,101)</sup>, ενώ η προσθήκη γλουταμίνης σε μοντέλα διαταραχής του εντερικού φραγμού και αυξημένης εντερικής διαπερατότητας οδηγεί σε αυξημένη έκφραση των πρωτεϊνών των αποφρακτικών συνδέσεων και βελτίωση της εντερικής διαπερατότητας <sup>(102,103)</sup>.

#### **Διατήρηση φυσιολογικής λειτουργίας των ανοσοκυττάρων (ανοσολογικό τμήμα του εντερικού φραγμού)**

Η λειτουργία του ανοσολογικού τμήματος του εντερικού φραγμού είναι εξαιρετικά σημαντική για την διατήρηση της λειτουργικότητάς του. Το ανοσολογικό τμήμα του εντερικού φραγμού βρίσκεται υπό συνεχή αντιγονική διέγερση από το εντερικό μικροβίωμα, χωρίς όμως η διέγερση αυτή να οδηγεί σε εκτεταμένη φλεγμονή και ιστική καταστροφή, λόγω της ύπαρξης αντιρροπιστικών μηχανισμών που περιλαμβάνουν την τοπική παραγωγή αντιφλεγμονωδών μορίων και την επαγωγή της απόπτωσης. Εντούτοις, θα πρέπει να διατηρείται μια επαρκής ανοσολογική ετοιμότητα για την εξουδετέρωση παθολογικών που διέρχονται του εντερικού φραγμού. Από τα παραπάνω καθίσταται σαφής ο κομβικός ρόλος της λειτουργίας του ανοσολογικού τμήματος του εντερικού φραγμού.

Όπως προαναφέρθηκε, ο ρόλος της γλουταμίνης στην ρύθμιση της ανοσολογικής λειτουργίας προκύπτει ως απόρροια της επίδρασης της γλουταμίνης σε πληθώρα κυτταρικών λειτουργιών στα ανοσοκύτταρα (μεταβολισμός, διαφοροποίηση, πρωτεϊνοσύνθεση, κυτταρική άμυνα και επιδιόρθωση) <sup>(65-91)</sup> και περιλαμβάνει την κάλυψη των αυξημένων ενεργειακών αναγκών των ανοσοκυττάρων, την παραγωγή πρωτεϊνών επιφανείας, την παραγωγή κυτταροκινών και την παραγωγή πρωτεϊνών οξειάς φάσης. Ως εκ τούτου, αποτελεί απαραίτητο μικροθρεπτικό συστατικό για την φυσιολογική λειτουργία του ανοσολογικού τμήματος του εντερικού φραγμού.

#### **Μεταβολισμός της γλυκόζης**

Η γλουταμίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό της γλυκόζης με τρεις μηχανισμούς:

1. Αυξάνοντας την έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Η αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης φαίνεται ότι επάγεται μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν την σύνθεση του γλουταμινικού και την ρύθμιση της έκφρασης γονιδίων που εμπλέκονται στην σύνθεση και έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα <sup>(110)</sup>.
2. Αυξάνοντας την δράση της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς. Η δράση αυτή της γλουταμίνης φαίνεται ότι επάγεται με την ενεργοποίηση ενδοκυττάρων μεταβολικών μονοπατιών και μονοπα-

τιών μεταγωγής του κυτταρικού σήματος, όπως είναι το GFAT και το MAPK, αντίστοιχα <sup>(111)</sup>. Η δράση αυτή φαίνεται να είναι εκσεσημασμένη στον λιπώδη ιστό, όπου η αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μειώνει την λιπόλυση και κατ' ακολουθία βελτιώνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης και μειώνει την υπεργλυκαιμία <sup>(114)</sup>.

3. Αποτελώντας ένα από τα πλέον δραστικά υποστρώματα για την γλυκονογένεση <sup>(112)</sup>.

Η ευεργετική επίδραση της γλουταμίνης στην πρόληψη και αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη έχει επιβεβαιωθεί σε μελέτες σε βαρέως πάσχοντες και πολυτραυματίες ασθενείς <sup>(113-116)</sup>. Η χορήγηση της γλουταμίνης στους ασθενείς αυτούς έγινε στα πλαίσια βελτίωσης του γλυκαιμικού προφίλ, καθώς η υπεργλυκαιμία συμβάλλει στην αύξηση της συνολικής νοσηρότητας και της θνητότητας.

## Γλουταμίνη στην κλινική πράξη

### Βαρέως πάσχων ασθενής

Η γλουταμίνη απετέλεσε ένα από τα πρώτα μικροθρεπτικά συστατικά, το οποίο προτάθηκε ως παράγοντας ανοσοδιατροφής. Ως ανοσοδιατροφή (ή φαρμακοδιατροφή) ορίζεται η τροποποίηση της φλεγμονώδους και ανοσιακής απόκρισης με την χορήγηση θρεπτικών συστατικών. Ο ρόλος της γλουταμίνης ως παράγων ανοσοδιατροφής μελετήθηκε κυρίως σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, βάσει τόσο του ιδιαίτερου βιολογικού της ρόλου όσο και της τροποποίησης του μεταβολισμού της σε συνθήκες καταβολικού στρες.

Όπως προαναφέρθηκε, η γλουταμίνη εμπλέκεται σε πληθώρα μηχανισμών που αφορούν στην φυσιολογική κυτταρική λειτουργία, στην φυσιολογική λειτουργία ιστών και οργάνων και στην λειτουργία του μεταβολισμού. Σε καταστάσεις υπερκαταβολισμού, όπως στο τραύμα, στο έγκαυμα, σε βαριές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της ενδοτοξιναιμίας και της σήψης, προκαλείται βαθμιαία ελάττωση της γλουταμίνης του πλάσματος και των ιστών, η οποία είναι ανάλογη της βαρύτητας και της διάρκειας της νόσου και οφείλεται:

1. στη διακοπή της ηπατικής σύνθεσης γλουταμίνης με ταυτόχρονη ραγδαία αύξηση του ηπατικού καταβολισμού της γλουταμίνης, η οποία χρησιμοποιείται στα πλαίσια παραγωγής γλυκόζης μέσω της γλυκονογένεσης,
2. στη ραγδαία αύξηση της καταβολικής χρήσης της γλουταμίνης από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού,
3. και στη ραγδαία αύξηση της καταβολικής χρήσης της γλουταμίνης από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου

Αρχικά, ο οργανισμός αντιρροπεί την μείωση της γλουταμίνης με αύξηση της μυϊκής σύνθεσης. Η παράταση ωστόσο του υπερκαταβολικού στρες οδηγεί σε αδυναμία αναπλήρωσης των αυξημένων αναγκών και ανεπάρκεια γλουταμίνης. Αξίζει μάλιστα να αναφερθεί ότι η ανεπάρκεια γλουταμίνης αποτελεί ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα όσον αφορά στην θνησιμότητα των ασθενών που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας.

Πληθώρα πειραματικών δεδομένων σε ζωικά μοντέλα σήψης/ενδοτοξιναιμίας κατέδειξαν την παρατηρούμενη ελάττωση της γλουταμίνης, απόρροια του υπερκαταβολικού στρες, καθώς και την επίδραση που έχει η ελάττωση αυτή στην ομοιοστασία του οργανισμού και στην πρόγνωση της νόσου. Επιπροσθέτως, σε αυτές τις μελέτες η παρεντερική χορήγηση γλουταμίνης συνοδεύτηκε από αποκατάσταση του ελλείμματος της γλουταμίνης, μείωση του οξειδωτικού στρες, μείωση της βαρύτητας της φλεγμονώδους απόκρισης, ενίσχυση της ανοσιακής απόκρισης, ελάττωση της εντερικής βακτηριακής αλλόθεσης και μείωση των ιστικών βλαβών σε όργανα στόχους, όπως οι πνεύμονες, το έντερο και το ήπαρ.

Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση τύπου «ομπρέλα» (15 μετα-αναλύσεις και μία συστηματική ανασκόπηση στις οποίες συμμετείχαν 8.194 ασθενείς) <sup>(117)</sup> σχετικά με την επίδραση της χορήγησης γλουταμίνης στην θνησιμότητα, τις λοιμώξεις επιπλοκές, την συνολική διάρκεια νοσηλείας και την διάρκεια παραμονής στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, η χορήγηση γλουταμίνης συνοδεύτηκε από:

- στατιστικά σημαντική μείωση της επίπτωσης των λοιμωδών επιπλοκών (σε 12 από τις 15 μετα-αναλύσεις, στις οποίες εξετάστηκε η επίδραση της χορήγησης γλουταμίνης στην επίπτωση των λοιμωδών επιπλοκών),
- στατιστικά σημαντική μείωση της επίπτωσης της διάρκειας νοσηλείας (σε 10 από τις 15 μετα-αναλύσεις, στις οποίες εξετάστηκε η επίδραση της χορήγησης γλουταμίνης στην διάρκεια νοσηλείας),
- και στατιστικά σημαντική μείωση της θνησιμότητας (σε 5 από τις 13 μετα-αναλύσεις, στις οποίες εξετάστηκε η επίδραση της χορήγησης γλουταμίνης στην θνησιμότητα).

Η διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ δεν φαίνεται να επηρεάζεται αποφασιστικά, καθώς εξετάστηκε σε 6 μελέτες και καμία δεν έδειξε ευεργετικά αποτελέσματα. Σε σχέση με την οδό χορήγησης, φαίνεται ότι η παρεντερική χορήγηση υπερτερεί της εντερικής ως προς την μείωση της επίπτωσης των λοιμωδών επιπλοκών, της διάρκειας νοσηλείας και της μείωσης της θνησιμότητας.

Επίσης, η ανάλυση υποομάδων κατέδειξε την ευνοϊκή επίδραση που μπορεί να έχει η χορήγηση του αμινοξέος σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, όπως οι ασθενείς με σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα όσον αφορά στην μείωση της θνησιμότητας και της διάρκειας νοσηλείας, σε χειρουργικούς ασθενείς όσον αφορά στην πιθανότητα λοιμωδών επιπλοκών και σε ασθενείς που έχουν υποστεί κάποιο έγκαυμα ως προς την διάρκεια νοσηλείας και την συνολική θνησιμότητα <sup>(117)</sup>.

Το μεγαλύτερο κλινικό όφελος από την παρεντερική έναντι της εντερικής χορήγησης γλουταμίνης στον βαρέως πάσχοντα πιθανώς οφείλεται στο ότι επί εντερικής χορήγησης η γλουταμίνη δεσμεύεται για την κάλυψη των αυξημένων καταβολικών αναγκών των εντεροκυττάρων και δεν εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία, συμβάλλοντας στην βελτίωση του συνολικού status γλουταμίνης του οργανισμού. Για την επίλυση αυτού του προβλήματος χρησιμοποιούνται συχνά σε διαλύματα εντερικής σίτισης διπεπτίδια γλουταμίνης. Τα διπεπτίδια γλουταμίνης των διαλυμάτων εντερικής σίτισης διαφεύγουν εν πολλοίς του εντερικού καταβολισμού, παρέχοντας τάχιστα γλουταμίνη στο πλάσμα και στους ιστούς, γεγονός που οφείλεται στην διαφορετική θέση απορρόφησης εν συγκρίσει με την θέση απορρόφησης της γλουταμίνης (απορροφώνται από τα εντεροκύτταρα μέσω του μεταφορέα των ολιγοπεπτιδίων 1 (Pept-1)). Αξίζει μάλιστα να σημειωθεί ότι τα διπεπτίδια γλουταμίνης αποτελούν και την προτιμότερη μορφή των παρεντερικών διαλυμάτων γλουταμίνης, καθώς διαθέτουν συγκεκριμένα πλεονεκτήματα έναντι της ελεύθερης μορφής (σταθερότητα κατά την διάρκεια της αποστείρωσης, δυνατότητα παρατεταμένης αποθήκευσης και υψηλή διαλυτότητα) <sup>(23)</sup>. Οι συνήθεις περιεκτικότητες των διαλυμάτων παρεντερικής και εντερικής σίτισης σε διπεπτίδια γλουταμίνης είναι 200 gr / l (20%) και 2-4 gr / l (0,02-0,04%), αντίστοιχα <sup>(118)</sup>.

### Φλεγμονώδης νόσος εντέρου

Σε ζωικά μοντέλα προκλιπής κολίτιδας η χορήγηση γλουταμίνης συνοδεύτηκε από μείωση της παραγωγής προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων των TNF-α και IL-8 <sup>(122)</sup>, μείωση της φλεγμονώδους απόκρισης στο παχύ έντερο <sup>(119)</sup> και των ιστολογικών φλεγμονωδών βλαβών <sup>(122)</sup>, αυξημένη έκφραση των ενδοεπιθηλιακών γδ-Τ κυττάρων <sup>(120)</sup>, των HSP25 και των HSP70 <sup>(121)</sup>, μείωση της βακτηριακής μετακίνησης <sup>(122)</sup> και βελτίωση της κλινικής εικόνας, με μείωση των αιματηρών κενώσεων και της διάρροιας <sup>(121)</sup>.

Εν αντιθέσει με τα πειραματικά ζωικά μοντέλα, οι διεξαχθείσες μελέτες σε ανθρώπους με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου δεν συνοδεύτηκαν από ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, σε πάσχοντες από Νόσο του Crohn μόνο σε μια μικρού μεγέθους μελέτη περι-

γράφηκε όφελος από την χορήγηση γλουταμίνης στην εντερική διαπερατότητα και στην μορφολογία του εντερικού βλεννογόνου <sup>(123)</sup>. Η μελέτη αυτή μάλιστα, εκτός του μικρού της μεγέθους, περιελάμβανε ασθενείς σε φάση ύφεσης της νόσου. Εν αντιθέσει με την μελέτη αυτή, οι υπόλοιπες μελέτες που διεξήχθησαν σε πάσχοντες από την νόσο του Crohn δεν περιέγραψαν κάποιο κλινικό όφελος <sup>(124)</sup>. Αξίζει μάλιστα να αναφερθεί ότι, αντιθέτως με το προσδοκώμενο όφελος, η επαγόμενη από την γλουταμίνη διέγερση των T-λεμφοκυττάρων και παραγωγή του NO, πιθανώς ενέχει τον κίνδυνο επιδείνωσης της φλεγμονής του βλεννογόνου.

### Ακτινική εντερίτιδα

Με τον όρο ακτινική (ή μετακτινική) εντερίτιδα περιγράφεται μια ετερογενής ομάδα δευτεροπαθών προσβολών του λεπτού ή/και του παχέος εντέρου συνεπεία ακτινοθεραπείας κακοήθων νεοπλασιών της κοιλίας και της πυέλου. Λόγω του αυξημένου ρυθμού πολλαπλασιασμού των εντεροκυττάρων, ο εντερικός βλεννογόνος αποτελεί ένα από τα πιο ευπαθή όργανα στην επίδραση της ιονίζουσας ακτινοβολίας και η ακτινική εντερίτιδα μια από τις συχνότερες επιπλοκές της ακτινοθεραπείας <sup>(125)</sup>. Ο μηχανισμός πρόκλησης της ακτινικής βλάβης στα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου περιλαμβάνει την επαγόμενη από την ιονίζουσα ακτινοβολία διαταραχή του κυτταρικού κύκλου, την απόπτωση και την διάρρηξη των στενών συνδέσεων (tight junctions) μεταξύ τους. Εκτός της επαγωγής της απόπτωσης των επιθηλιακών κυττάρων, η ακτινοβολία προκαλεί μορφολογικές και ιστολογικές αλλοιώσεις στο σύνολο σχεδόν των ιστολογικών χαρακτηριστικών του εντέρου (μείωση του ύψους και πρόκληση εξοίδησης των λαχνών, μείωση της διαμέτρου των κρυπών, μείωση της μιτωτικής δραστηριότητας των πολυδύναμων κυττάρων στις βάσεις των κρυπών, καταστροφή ινοβλαστών, αύξηση της παραγωγής βλέννης και μείωση του αριθμού των βακτηρίων του μικροβιώματος). Επιπροσθέτως, προκαλούνται αλλαγές στην σύσταση και τον αριθμό των ανοσολογικών ενεργών κυττάρων (λεμφοκύτταρα, κοκκιοκύτταρα και μακροφάγα).

Αναλόγως της χρονικής ακολουθίας εμφάνισης των βλαβών, διακρίνουμε τρεις επιμέρους φάσεις:

1. Οξεία φάση
2. Υποξεία φάση
3. Όψιμη φάση

Παρά τις συνεχώς εξελισσόμενες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές και τα ακτινοθεραπευτικά σχήματα, η επίπτωση της ακτινικής εντερίτιδας αυξάνει λόγω της αύξησης του αριθμού των ασθενών που υποβάλλονται σε αυτή. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την έλλειψη μιας αποτελεσματικής θεραπείας, καθιστούν την ακτινική

εντερίτιδα ως ένα δυσεπίλυτο κλινικό πρόβλημα.

Η γλουταμίνη απετέλεσε μια από τις πρώτες προτεινόμενες επιλογές για την πρόληψη και αντιμετώπιση της ακτινικής εντερίτιδας, λόγω του ρόλου που διαδραματίζει στον μεταβολισμό και την ομοιοστασία των εντεροκυττάρων και στην διαφύλαξη της δομής και της λειτουργίας του εντερικού φραγμού. Αρκετές πειραματικές μελέτες της δεκαετίας του '90 έδειξαν ότι η γλουταμίνη είχε προστατευτική δράση στον βλεννογόνο του εντέρου μετά από ακτινοθεραπεία, αν και τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε σύγχρονες μελέτες, ένα φαινόμενο που πιθανόν οφείλεται στην έλλειψη ενός αξιόπιστου ως προς την προσομοίωση με τις πραγματικές βλάβες πειραματικού μοντέλου ακτινικής εντερίτιδας.

Αναντιστοιχία κλινικών αποτελεσμάτων παρατηρείται και σε μελέτες που διεξήχθησαν σε ογκολογικούς ασθενείς. Στην πιο πρόσφατη εξ αυτών, μια μετα-ανάλυση 13 τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών <sup>(126)</sup>, η χορήγηση γλουταμίνης σε πάσχοντες από καρκίνο, που υπόκεινται σε ακτινοθεραπεία, συνοδεύτηκε από μείωση της συχνότητας εμφάνισης ακτινικής εντερίτιδας και υψηλότερο βαθμό ανταπόκρισης, με μείωση της συμπτωματολογίας σε ήδη εγκατεστημένη ακτινική εντερίτιδα, χωρίς ωστόσο το περιγραφόμενο όφελος να είναι στατιστικά σημαντικό. Παρόλα αυτά, η γλουταμίνη φάνηκε να έχει προστατευτικό ρόλο στην ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου, να μειώνει την βακτηριακή μετατόπιση και την συχνότητα εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών. Η αναντιστοιχία αυτή πιθανώς οφείλεται στο ότι η ακτινική εντερίτιδα περιλαμβάνει ένα σύνολο πολυπαραγοντικών ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων, πέραν της βλάβης του εντερικού επιθηλίου.

## Στοματική βλεννογονίτιδα

Ως στοματική βλεννογονίτιδα ορίζεται το σύνολο των εκλυόμενων από την χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία φλεγμονωδών βλαβών του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας. Η βλεννογονίτιδα της στοματικής κοιλότητας προσβάλλει πάνω από 400.000 ογκολογικούς ασθενείς ετησίως και εντοπίζεται συχνότερα στην μαλακή υπερώα, τα χείλη, τις παρειές, τον φάρυγγα και το έδαφος της στοματικής κοιλότητας <sup>(127)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, επηρεάζει πάνω από το 50% των ογκολογικών ασθενών που υποβάλλονται σε ισχυρά χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα (ιδιαίτερως ασθενείς που λαμβάνουν μυελοκατασταλτικά χημειοθεραπευτικά) <sup>(128,129)</sup> αλλά και εκείνους που υποβάλλονται σε ακτινοβολίες της κεφαλής και του τραχήλου.

Η βλεννογονίτιδα που εκλύεται από την χημειοθεραπευτική αγωγή είναι ηπιότερη συνήθως από την αντίστοιχη φλεγμονή που προκαλείται μετά την ακτινοβολία. Οι

χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που προκαλούν συχνά βλεννογονίτιδα είναι η 5-φλουορακίλη, η μεθοτρεξάτη (σε υψηλές δόσεις), η ετοποσίδη, η σισπλατίνη και η κλωραμβουκίλη <sup>(130)</sup>, ενώ οι παράγοντες κινδύνου της εκλυόμενης από την ακτινοθεραπεία βλεννογονίτιδας περιλαμβάνουν το είδος της και την αθροιστική δόση της ακτινοβολίας, την επαναληψιμότητα των θεραπειών καθώς και το πεδίο ακτινοβολήσης <sup>(131)</sup>.

Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός της στοματικής βλεννογονίτιδας δεν είναι πλήρως γνωστός και κατανοητός. Θεωρείται ότι εμπλέκονται δυο μηχανισμοί, ο άμεσος και ο έμμεσος:

- Ο άμεσος παθοφυσιολογικός μηχανισμός περιλαμβάνει την άμεση καταστροφή των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων του επιθηλίου του στοματικού βλεννογόνου και την παρεμπόδιση των μηχανισμών επούλωσης και ανάπλασης.
- Ο έμμεσος παθοφυσιολογικός μηχανισμός περιλαμβάνει την εγκατάσταση παθογόνων μικροοργανισμών, κυρίως Gram (-) βακτηριδίων και μυκήτων, ένα συχνό φαινόμενο σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, η οποία με την σειρά της πυροδοτεί μια έντονη φλεγμονώδη απόκριση και βλάβη επί του επιθηλίου του στοματικού βλεννογόνου.

Η στοματική βλεννογονίτιδα επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ογκολογικού ασθενούς, καθώς μπορεί να προκαλέσει βαριά οδυνοφαγία, δυσφαγία και δυσκαταποσία, οδηγώντας σε διαταραχή πρόσληψης της τροφής ή και του νερού. Πέραν της ποιότητας ζωής, μπορεί να επηρεάσει και την συνέχεια της ογκολογικής αγωγής και ως εκ τούτου την αποτελεσματικότητά της.

Παρά τον υψηλό επιπολασμό της στοματικής βλεννογονίτιδας στους ογκολογικούς ασθενείς, δεν υπάρχουν ολοκληρωμένα πρωτόκολλα πρόληψης και αντιμετώπισης. Στις περισσότερες περιπτώσεις η αντιμετώπιση της νόσου περιλαμβάνει συμπτωματικά μέτρα, όπως αυτά έχουν προταθεί από μια διεθνή διεπιστημονική ομάδα μελέτης της ογκολογίας της στοματικής κοιλότητας (Mucositis Study Group of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer and the International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO)).

Η γλουταμίνη φαίνεται ότι συμμετέχει στην τροποποίηση και των δύο παθοφυσιολογικών μηχανισμών της στοματικής βλεννογονίτιδας ως εξής:

- αφενός συμβάλλει στην μείωση της επιθηλιακής βλάβης και στην επιτάχυνση της επούλωσης,
- αφετέρου συμβάλλει στην βελτίωση των παραμέτρων της ανοσολογικής λειτουργίας συστηματικά και τοπικά, εμποδίζοντας τον αποικισμό από

βακτήρια και μύκητες, ενώ συγχρόνως μειώνει την βαρύτητα της τοπικής φλεγμονώδους απόκρισης, που προκαλείται ως απόρροια του αποικισμού από παθογόνους μικροοργανισμούς<sup>(132)</sup>.

Η MASCC/ISOO εξέδωσε πρόσφατες οδηγίες (2019), στις οποίες περιλαμβάνεται ο ρόλος της γλουταμίνης στην αντιμετώπιση της στοματικής βλεννογονίτιδας<sup>(133)</sup>. Σύμφωνα με αυτές, προτείνεται η από του στόματος πρόσληψη γλουταμίνης και/ή η χρήση στοματικού διαλύματος γλουταμίνης (Swish and Spit) για την αντιμετώπιση της στοματικής βλεννογονίτιδας. Οι συστάσεις αυτές στηρίχθηκαν σε 2 τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες<sup>(134,135)</sup>, στις οποίες η λήψη γλουταμίνης συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση της βαρύτητας της στοματικής βλεννογονίτιδας.

### Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Το γεγονός ότι η γλουταμίνη αποτελεί πρόδρομο μόριο της γλουταθειόνης (GSH), του δινουκλεοτιδίου νικοτιναμιδίου-αδενίνης (NAD) και της αργινίνης, δηλαδή μορίων που προστατεύουν το ερυθροκύτταρο από το οξειδωτικό στρες, οδήγησε στην διερεύνηση του ρόλου της στην αντιμετώπιση της δρεπανοκυτταρικής νόσου<sup>(136)</sup>.

Πιο αναλυτικά, το δρεπανοκύτταρο, εξαιτίας της οξειδοαναγωγικής του ανισορροπίας, είναι πιο επιρρεπές στο οξειδωτικό στρες και τις επαγόμενες από αυτό βλάβες, σε σχέση με τα φυσιολογικά σπερμοκύτταρα. Το γεγονός αυτό δημιουργεί αυξημένες ανάγκες σε γλουταμίνη, κατά πολύ υψηλότερες των αντίστοιχων του φυσιολογικού ερυθροκυττάρου. Οι ανάγκες αυτές δεν καλύπτονται από την ποσότητα γλουταμίνης που μπορεί να συνθέσει το δρεπανοκύτταρο<sup>(137)</sup> και ως εκ τούτου προκαλείται αυξημένη απορρόφηση γλουταμίνης από την συστηματική κυκλοφορία.

Επί σημαντικού οξειδωτικού στρες ωστόσο, οι ανάγκες των δρεπανοκυττάρων σε γλουταμίνη αδυνατούν να καλυφθούν, γεγονός που οδηγεί σε μειωμένη ικανότητα παραγωγής NAD, διαταραχή της ερυθροκυτταρικής ακεραιότητας λόγω της οξειδοαναγωγικής ανισορροπίας και αιμόλυση. Έτσι, η χορήγηση γλουταμίνης οδηγεί σε αποκατάσταση των αυξημένων αναγκών των δρεπανοκυττάρων, αύξηση των οξειδοαναγωγικών παραγόντων NAD, NADH και γλουταθειόνης και βελτίωση της ανθεκτικότητας των δρεπανοκυττάρων έναντι του οξειδωτικού στρες<sup>(138)</sup>. Επιπροσθέτως, η χορήγηση γλουταμίνης φαίνεται ότι αναστέλλει την προσκόλληση των δρεπανοκυττάρων στο ενδοθήλιο, πιθανώς μέσω μηχανισμών που αφορούν στην βιοσύνθεση του NO<sup>(139)</sup>.

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική αναιμία, η χορήγηση γλουταμίνης συνοδεύτηκε από μείωση της συχνότητας των κρίσεων, μείωση της συχνότητας και της μέσης διάρκειας νοση-

λείας λόγω κρίσης και μείωση της συχνότητας εμφάνισης οξέως θωρακικού συνδρόμου<sup>(140)</sup>.

Όλα τα παραπάνω οδήγησαν το FDA στο να εγκρίνει το 2017 την κυκλοφορία φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος με γλουταμίνη σε μορφή σκόνης (Epdari, L-glutamine oral powder) για την μείωση των οξέων επιπλοκών της δρεπανοκυτταρικής νόσου σε ενήλικες και παιδιά άνω των 5 ετών<sup>(140)</sup>. Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 5-15 γρ 2 φορές ημερησίως<sup>(141)</sup>. Αξίζει μάλιστα να σημειωθεί ότι το Epdari αποτελεί μόλις το δεύτερο, μετά την υδροξουρία, φάρμακο, που λαμβάνει εδώ και 20 χρόνια έγκριση από το FDA για την αντιμετώπιση των οξέων επιπλοκών της δρεπανοκυτταρικής νόσου.

### Χρήση της Γλουταμίνης στην αθλητική διατροφή

Η αθλητική διατροφή αποτελεί έναν ταχέως αναπτυσσόμενο κλάδο της Διαιτολογίας, καθώς η χρήση συγκεκριμένων Nutraceuticals έχει συσχετισθεί με την βελτίωση της αθλητικής απόδοσης, την επιτάχυνση της αποκατάστασης μετά την εκγύμναση, την ενίσχυση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και την μείωση της μυϊκής κακουχίας<sup>(142)</sup>. Η γλουταμίνη αποτελεί ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα συμπληρώματα αθλητικής διατροφής, λόγω του ρόλου που διαδραματίζει στην σύνθεση των μυϊκών πρωτεϊνών και στην λειτουργία του ανοσοποιητικού.

### Βελτίωση ανοσοποιητικής λειτουργίας του αθλητή

Εν αντιθέσει με την εκγύμναση ελαφριάς ή μέσης βαρύτητας που συνοδεύεται από βελτίωση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού, η υπερβολική εκγύμναση που εφαρμόζεται σε αθλητές πρωταθλητισμού έχει συσχετισθεί με επηρεασμό πολλών δεικτών ανοσολογικής λειτουργίας (μείωση T και NK λεμφοκυττάρων, μείωση ουδετερόφιλων, μείωση εκκριτικής IgA, διαταραχή της φαγοκυτταρικής ικανότητας κλπ)<sup>(143)</sup>.

Οι αθλητές που παρουσιάζουν διαταραχή της ανοσολογικής λειτουργίας είναι αθλητές που υποβάλλονται σε παρατεταμένες προπονήσεις (διάρκειας >2 ωρών) ή επαναλαμβανόμενες προπονήσεις υψηλής έντασης ή αθλητές που πάσχουν από σύνδρομο υπερπροπόνησης (Overtraining Syndrome). Το σύνδρομο υπερπροπόνησης αποτελεί μια πολυπαραγοντική κατάσταση που προκαλείται κυρίως λόγω έντονης εκγύμνασης και περιλαμβάνει μια πληθώρα ετερογενών συμπτωμάτων από πολλαπλά οργανικά συστήματα (**Πίνακας 39.3**).

Ένας προτεινόμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός για την διαταραχή της ανοσολογικής λειτουργίας στους

ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΗΣ, ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΛΕΥΚΙΝΗΣ ΣΕ ΤΡΟΦΕΣ ΥΨΗΛΗΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΠΡΩΤΕΪΝΗ			
Ψυχολογικοί δείκτες	Φυσιολογικοί δείκτες	Δείκτες απόδοσης	Βιοχημικοί δείκτες
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διαταραχές ύπνου</li> <li>• Μείωση της αυτοπεποίθησης</li> <li>• Απάθεια/χάσιμο ενδιαφέροντος</li> <li>• Συναισθηματικές διαταραχές</li> <li>• Υπερβολική και παρατεταμένη κόπωση</li> <li>• Μείωση της όρεξης</li> <li>• Εξάντληση</li> <li>• Κατάθλιψη</li> <li>• Άγχος</li> <li>• Αδικοιολόγητος θυμός</li> <li>• Σύγχυση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υψηλοί παλμοί ηρεμίας</li> <li>• Μεταβολή στην αρτηριακή πίεση</li> <li>• Μειωμένη ικανότητα αποκατάστασης παλμών μετά από την άσκηση</li> <li>• Αύξηση του βασικού μεταβολισμού</li> <li>• Αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος</li> <li>• Μείωση σωματικού βάρους</li> <li>• Αφυδάτωση</li> <li>• Δυσκολία στην αναπνοή</li> <li>• Γαστρεντερικές διαταραχές</li> <li>• Επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις (ιδιαίτερως αναπνευστικού)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μείωση της αγωνιστικής απόδοσης</li> <li>• Μείωση των επιδόσεων σε εργομετρικές εξετάσεις</li> <li>• Μείωση αγωνιστικής διάθεσης</li> <li>• Καθυστερημένη αποκατάσταση μετά από την προπόνηση ή από τραυματισμό</li> <li>• Συχνοί τραυματισμοί/ενοχλήσεις</li> <li>• Επανεμφάνιση λαθών στην τεχνική που είχαν διορθωθεί στο παρελθόν</li> <li>• Απώλεια συναρμογής των κινήσεων</li> <li>• Άμεση κούραση στην προπόνηση / δυσκολία στην επαναφορά</li> <li>• Μεγάλη προσπάθεια να τερματίσει την προπόνηση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Γαλακτικό οξύ (max. Exercise) ↓</li> <li>• Κρεατινική Κινάση (CK) / Ουρία (at rest) ↔</li> <li>• Τεστοστερόνη (at rest) ↔</li> <li>• Κορτιζόλη (at rest) ↔</li> <li>• Κορτιζόλη (max. Exercise) ↓</li> <li>• ACTH (max. Exercise) ↓</li> <li>• Κατεχολαμίνες (ούρων) ↓</li> <li>• Κατεχολαμίνες (max. Exercise plasma) ↓</li> <li>• Γλουταμίνη πλάσματος ↓</li> </ul>

Πηγή: Μάριος Αργυρού MSc, PhD. Σύνδρομο Υπερπροπόνησης: Ενδείξεις, Αίτια, Αποκατάσταση/Επανάταξη

Πίνακας 39.3: Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα συνδρόμου υπερπροπόνησης.

εντόνως γυμναζόμενους αθλητές, συμπεριλαμβανομένων αυτών που εμφανίζουν σύνδρομο υπερπροπόνησης, είναι η μείωση των επιπέδων γλουταμίνης του πλάσματος. Η μείωση των επιπέδων γλουταμίνης του πλάσματος αποτελεί χαρακτηριστικό εργαστηριακό εύρημα σε αυτούς τους αθλητές<sup>(144)</sup> και προκύπτει λόγω της αυξημένης ιστικής χρησιμοποίησης και της μείωσης της μυϊκής σύνθεσης της γλουταμίνης<sup>(145)</sup>.

Ο μηχανισμός αυτός, πάντως, τίθεται από άλλους ερευνητές εν αμφιβόλω, καθώς, ενώ σε in vitro μελέτες η λειτουργία των ανοσοκυττάρων επηρεάζεται όταν τα επίπεδα γλουταμίνης πέσουν κάτω από ένα συγκεκριμένο όριο<sup>(145)</sup>, δεν έχει καθοριστεί κατά πόσον αυτό συμβαίνει και in vivo. Πιο συγκεκριμένα, είναι πιθανό ότι ακόμη και επί μείωσης των επιπέδων γλουταμίνης

του πλάσματος να διασφαλίζεται η επαρκής παροχή γλουταμίνης στα ανοσοκύτταρα και ως εκ τούτου η φυσιολογική τους λειτουργία<sup>(145)</sup>.

Παρά ταύτα, ένας μεγάλος αριθμός μελετών διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της χορήγησης γλουταμίνης στην τροποποίηση της ανοσιακής απόκρισης σε εντόνως ασκούμενους αθλητές. Σε ορισμένες εξ αυτών, η χορήγηση γλουταμίνης σε αθλητές συνοδεύτηκε από μείωση της συχνότητας λοιμώξεων<sup>(146)</sup>, αλλαγές στην αναλογία CD4 / CD8 λεμφοκυττάρων<sup>(147)</sup>, αύξηση του αριθμού των T-λεμφοκυττάρων<sup>(148)</sup>, αύξηση της δραστηριότητας των NK κυττάρων<sup>(149)</sup>, αύξηση στην έκκριση της ρινικής IgA<sup>(150)</sup>, αύξηση της IL-6<sup>(151)</sup>, αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων<sup>(152,153)</sup>, αύξηση της έκφρασης HSP70<sup>(154,155)</sup>, αύξηση του IκBα<sup>(154,155)</sup> και μείωση του

TNF-α του πλάσματος <sup>(155)</sup>. Μάλιστα, ένας ενδιαφέρων προτεινόμενος μηχανισμός της τροποποίησης των δεικτών της ανοσολογικής απόκρισης μέσω της συμπληρωματικής χορήγησης γλουταμίνης σε αθλητές, αφορά στην αποκατάσταση της διαταραχής του βλεννογόνιου εντερικού φραγμού. Πιο συγκεκριμένα, η χορήγηση γλουταμίνης αποκαθιστά την επαγόμενη από το στρες αυξημένη εντερική διαπερατότητα, η οποία προκαλεί αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και διαφυγή βακτηριακών ενδοτοξινών <sup>(155)</sup>. Σε άλλες μελέτες ωστόσο, η χορήγηση γλουταμίνης δεν συνοδεύτηκε από σημαντική μεταβολή του αριθμού των CD4 και CD8 λεμφοκυττάρων <sup>(156,157)</sup>, των NK <sup>(157)</sup>, των Β κυττάρων <sup>(148)</sup> και των ουδετερόφιλων <sup>(156-158)</sup>, των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών του πλάσματος <sup>(152,153)</sup>, των συστατικών του συμπληρώματος του ορού <sup>(152,153)</sup>, της CRP <sup>(148)</sup>, της IL-6 <sup>(148)</sup>, της INF-γ <sup>(148)</sup>, της IgA της σιέλου <sup>(150)</sup> και της φαγοκυτταρικής ικανότητας <sup>(152,153)</sup>.

Η ετερογένεια των παραπάνω ευρημάτων πιθανώς οφείλεται στην διαφορετική δόση, διάρκεια αγωγής και φαρμακοτεχνική μορφή της λαμβανόμενης γλουταμίνης (ελεύθερη γλουταμίνη ή διπεπτιδική μορφή) <sup>(159)</sup>. Ιδιαίτερα, όσον αφορά στην διάρκεια χορήγησης, σε ορισμένες εξ αυτών των μελετών τα περιγραφέντα ευρήματα ήταν αντιδιαμετρικά σε βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη χορήγηση <sup>(148,152)</sup>.

## Βελτίωση της αθλητικής απόδοσης

Η αθλητική απόδοση εξαρτάται από τρεις παράγοντες:

1. Φυσική κατάσταση
2. Τεχνική
3. Ψυχολογική ετοιμότητα

Ως φυσική κατάσταση ορίζεται η φυσιολογική ετοιμότητα του οργανισμού, δηλαδή τα ενεργειακά του αποθέματα που διαθέτει (πόσο πολύ ενέργεια μπορεί να παραχθεί και πόσο γρήγορα μπορεί να διοχετευθεί στο μυϊκό σύστημα), ώστε να προσαρμοσθεί το ταχύτερο δυνατόν στις απαιτήσεις που του θέτει η εκτέλεση ενός συγκεκριμένου μυϊκού έργου <sup>(160)</sup>. Η καλή φυσική κατάσταση προϋποθέτει προπόνηση, η οποία αποτελεί το σύνολο των επιφορτίσεων, οι οποίες προκαλούν μορφολογικές και φυσιολογικές προσαρμογές στο ανθρώπινο σώμα, με στόχο την επίδοση <sup>(160)</sup>.

Τα σημαντικότερα στοιχεία φυσικής κατάστασης, ως προς την αθλητική απόδοση, είναι η αερόβια και η αναερόβια ικανότητα και ως εκ τούτου η βελτίωσή τους συνεπάγεται βελτίωση της φυσικής κατάστασης και μέσω αυτής βελτίωση της αθλητικής απόδοσης. Σημαντικοί παράγοντες επίσης επηρεασμού της αθλητικής απόδοσης είναι η αθλητική κόπωση και η ασκησιογενής μυϊκή βλάβη, οι οποίοι περιγράφονται ξεχωριστά.

## Βελτίωση αναερόβιας ικανότητας

Η ενέργεια για την επιτέλεση του μυϊκού έργου προκύπτει με τρεις τρόπους:

1. από την διάσπαση των φωσφορικών ενώσεων, δηλαδή της φωσφοκρεατίνης (PCr) και της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP),
2. από την αναερόβια διάσπαση του μυϊκού γλυκογόνου και της γλυκόζης μέσω της γλυκόλυσης,
3. και από την αερόβια παραγωγή ενέργειας μέσω της καύσης υδατανθράκων και λιπών με την παρουσία του οξυγόνου.

Οι δυο πρώτοι τρόποι παραγωγής ενέργειας εκφράζουν την αναερόβια ικανότητα του ατόμου. Πιο συγκεκριμένα, ως αναερόβια ικανότητα ορίζεται ως η ικανή εκτέλεση ενός σύντομου σε διάρκεια, αλλά μέγιστου σε ένταση έργου, κάτω από συνθήκες έλλειψης O<sub>2</sub>. Η αναερόβια ικανότητα διακρίνεται σε:

- αναερόβια μυϊκή ισχύ, που εκφράζει την τιμή της μέγιστης δύναμης που εφαρμόζεται στην μονάδα του χρόνου (αναερόβια γαλακτική φάση),
- και αναερόβια μυϊκή αντοχή, που εκφράζει την τιμή της μέσης μέγιστης συνολικής δύναμης που εφαρμόζεται σε ένα σύντομο χρονικό διάστημα (αναερόβια γαλακτική φάση) <sup>(160)</sup>.

Σε αρκετές από τις διεξαχθείσες μελέτες, η χορήγηση γλουταμίνης φαίνεται ότι συνοδεύεται από βελτίωση αρκετών πτυχών της αναερόβιας μυϊκής ισχύος και αντοχής <sup>(160)</sup>.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η γλουταμίνη βελτιώνει την αναερόβια ικανότητα είναι ανοσοορμιογονικοί και μεταβολικοί <sup>(161)</sup> και περιλαμβάνουν:

- τη μείωση της επαγόμενης από την άσκηση φλεγμονώδους απόκρισης <sup>(161)</sup>,
- τη μείωση της αποδόμησης των μυϊκών πρωτεϊνών και μέσω αυτής την αύξηση του μεγέθους των μυϊκών ινών ταχείας συστολής (fast twitch fibers) και την ενίσχυση της ρυθμιστικής ικανότητας των μυών (buffering capacity) <sup>(162)</sup>,
- τη βελτίωση της ενυδάτωσης των μυϊκών κύτταρων, η οποία προκαλεί μείωση της απελευθέρωσης CK και φλεγμονωδών μεσολαβητών <sup>(163,164)</sup>,
- τη μείωση της ευαισθησίας στην αφυδάτωση (μέσω βελτίωσης του αισθήματος της δίψας), γεγονός που οδηγεί σε καλύτερη πρόσληψη νερού και ηλεκτρολυτών <sup>(165)</sup>,

- τη βελτίωση της σύνθεσης του μυϊκού γλυκογόνου κατά την περίοδο της αποκατάστασης <sup>(166)</sup>,
- και τη μείωση του γαλακτικού οξέος του πλάσματος <sup>(167)</sup>.

Το γεγονός ότι η βελτίωση της αναερόβιας ικανότητας δεν περιγράφηκε στο σύνολο των διεξαχθεισών μελετών πιθανώς οφείλεται στην φαρμακοτεχνική μορφή και την δοσολογία του συμπληρώματος, την διάρκεια και την ποιότητα της μελέτης, την διαφορά στον τύπο και την ένταση της άσκησης καθώς και στο φύλο των αθλητών <sup>(168)</sup>. Επί παραδείγματι, ορισμένα παράγωγα της γλουταμίνης, όπως η συνεσταμίνη <sup>(118)</sup> ή ο συνδυασμός χορήγησης γλουταμίνης με μαλτοδεξτρίνη <sup>(169)</sup> συνοδεύτηκε από υψηλότερο βαθμό βελτίωσης.

### Βελτίωση αερόβιας ικανότητας

Η αερόβια ικανότητα εκφράζει την καρδιοαναπνευστική αντοχή και ορίζεται ως η ικανή εκτέλεση ενός μακρόχρονου σε διάρκεια, αλλά υπομέγιστου σε ένταση έργου κάτω από ένα επαρκές ενεργειακό ισοζύγιο  $O_2$  μεταξύ πρόσληψης και κατανάλωσής του <sup>(159)</sup>. Διακρίνεται σε:

- **Μέγιστη αερόβια**, που εκφράζει τα όρια της επάρκειας της μεταφοράς του  $O_2$  και είναι ισοδύναμη με την μέγιστη πρόσληψη  $O_2$  στην μονάδα του χρόνου ( $VO_{2max}$ ). Ως  $VO_{2max}$  ορίζεται ο ανώτατος όγκος οξυγόνου που μπορούν να καταναλώσουν οι ιστοί ενός ατόμου κατά την άσκηση στην μονάδα του χρόνου. Η  $VO_{2max}$  εξαρτάται από την ικανότητα του αναπνευστικού συστήματος για τροφοδότηση του αρτηριακού αίματος με οξυγόνο, την μέγιστη απόδοση της καρδιάς, την ικανότητα του αίματος για μεταφορά περισσότερου οξυγόνου και τα χαρακτηριστικά των μυών.
- **Υψηλή αερόβια**, που εκφράζει την μέγιστη χρησιμοποίηση και κατανάλωση του  $O_2$  από τους εργαζόμενους μύες, χωρίς την συμμετοχή του αναερόβιου μεταβολισμού και υποδηλώνεται ως το αναερόβιο κατώφλι του μεταβολισμού. Η τιμή των 4 mmol/L γαλακτικού οξέος έχει οριστεί ως η μέση τιμή του αναερόβιου κατώφλιού ενός φυσιολογικού ατόμου.
- **Χαμηλή αερόβια**, που εκφράζει την άνετη χρησιμοποίηση και κατανάλωση του  $O_2$  από τους εργαζόμενους μύες, προκαλούμενη από το ελαφρύτερο από άποψης επιβάρυνσης ερέθισμα, ικανό να προκαλέσει λειτουργικές προσαρμογές και υποδηλώνεται ως το αερόβιο κατώφλι του μεταβολισμού.

Κατ' αντιστοιχία με την επίδραση χορήγησης της γλουταμίνης στην αναερόβια ικανότητα και η επίδραση χορή-

γησης της γλουταμίνης επί της αερόβιας ικανότητας χαρακτηρίζεται από αντικρουόμενα αποτελέσματα, αν και συγκριτικά φαίνεται ότι είναι ελάσσουσα. Πιο συγκεκριμένα, στην πλειονότητα των διεξαχθεισών μελετών η χορήγηση γλουταμίνης δεν είχε καμία επίδραση επί της κατανάλωσης οξυγόνου, επί της κινητικής του οξυγόνου στους μυς, επί της έντασης του παραγόμενου έργου και της αερόβιας ικανότητας <sup>(167,170-172)</sup>. Επιπροσθέτως, δεν είχε καμία επίδραση επί της καρδιακής παροχής και ως εκ τούτου επί της μυϊκής αιμάτωσης <sup>(167,171)</sup>. Εν αντιθέσει με τις μελέτες αυτές, ορισμένοι ερευνητές περιγράφουν σημαντική βελτίωση της κατανάλωσης οξυγόνου από τα μυϊκά κύτταρα και ενίσχυση της αερόβιας ικανότητας <sup>(172,173)</sup>. Το γεγονός αυτό πιθανώς οφείλεται στο ότι η γλουταμίνη βοηθάει στην διατήρηση της φωσφοκρεατίνης και του γλυκογόνου, ως ενδιάμεσων μεταβολιτών του κύκλου του Krebs στις οξειδωτικές μυϊκές ίνες (Τύπου I), συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στην αερόβια παραγωγή ενέργειας <sup>(173)</sup>.

### Μείωση της κόπωσης του αθλητή

Η αθλητική κόπωση ορίζεται ως η ασκψιογενής μείωση της μέγιστης ικανότητας για παραγωγή ή διατήρηση δύναμης ή ισχύος, γεγονός που επηρεάζει σημαντικά την αθλητική απόδοση <sup>(174)</sup>.

Η κόπωση διακρίνεται σε κεντρική και περιφερική.

- Κατά την κεντρική κόπωση παρατηρείται αδυναμία μεταφοράς του διεγερτικού σήματος από τον εγκέφαλο προς τους μυς, γεγονός που οφείλεται στην μείωση της διεγερσιμότητας των κινητικών νευρώνων λόγω αύξησης της σεροτονίνης και της αμμωνίας και μείωση της γλυκόζης και της ντοπαμίνης <sup>(175-178)</sup>.
- Η περιφερική κόπωση οφείλεται στην αδυναμία ενεργοποίησης των μυών, λόγω μείωσης της διεγερσιμότητας της μεμβράνης, μυϊκής βλάβης <sup>(172)</sup>, οξειδωτικού στρες <sup>(174)</sup>, συσσώρευσης αμμωνίας <sup>(179)</sup> και μείωσης των ενεργειακών πηγών (φωσφοκρεατίνης και γλυκογόνου).

Αντιλαμβάνεται κάποιος ότι η εμφάνιση της κόπωσης βρίσκεται σε άμεση συσχέτιση με την αερόβια και αναερόβια ικανότητα του αθλητή και ως εκ τούτου οι όροι συμπίπτουν εννοιολογικά. Εντούτοις, στο παρόν η κόπωση και η επίδραση της χορήγησης γλουταμίνης σε αυτή περιγράφονται ξεχωριστά, καθώς οι αιτιολογικοί παράγοντες της κόπωσης είναι ευρύτεροι των παραγόντων που επηρεάζουν την αερόβια και αναερόβια ικανότητα.

Ήδη από τα μέσα των δεκαετιών του '80 και του '90 αρκετές δημοσιεύσεις εξέτασαν τον ρόλο των αμινοξέων στην καθυστέρηση εμφάνισης της κόπωσης και



στην βελτίωση της αθλητικής απόδοσης<sup>(180-182)</sup>. Πληθώρα δεδομένων έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις γλουταμίνης και η αναλογία γλουταμίνης / γλουταμινικού του πλάσματος ήταν μειωμένες σε αθλητές με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης και σύνδρομο προπόνησης, εγείροντας ερωτήματα σχετικά με την πιθανή εργογόνο επίδραση των συμπληρωμάτων γλουταμίνης<sup>(184-187)</sup>.

Η γλουταμίνη καθυστερεί την κόπωση με πολλαπλούς μηχανισμούς:

1. Ο ανθρακικός σκελετός της χρησιμοποιείται:
  - είτε για την βιοσύνθεση άλλων αμινοξέων, όπως είναι η αργινίνη, η οποία μέσω της παραγωγής NO βελτιώνει την αιμάτωση των μυών,
  - είτε για την κάλυψη ενεργειακών αναγκών (μέσω οξειδωσης από τον κύκλο του κιτρικού οξέος),
  - είτε για την σύνθεση γλυκόζης (γλυκονογένεση).
2. Διεγείρει άμεσα την συνθάση του γλυκογόνου, αποτελώντας έναν άμεσο ρυθμιστή της σύνθεσης του μυϊκού γλυκογόνου<sup>(166,187)</sup>.
3. Αποτελεί τον κύριο μεταφορέα αμμωνίας, αποτρέποντας την συσσώρευσή του στο ΚΝΣ και τους μυς<sup>(188)</sup>.
4. Συμμετέχει μέσω της γλουταθειόνης ως έμμεσο αντιοξειδωτικό στην προστασία των μυών από το οξειδωτικό στρες<sup>(50,189)</sup>.

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 55 μελετών, που εξέτασαν την επίδραση της γλουταμίνης επί της αθλητικής κόπωσης, η συμπληρωματική χορήγηση γλουταμίνης συνοδεύτηκε από βελτίωση της σύνθεσης του μυϊκού γλυκογόνου, μείωση της ιστικής συσσώρευσης αμμωνίας και μείωση των δεικτών μυϊκής βλάβης (όπως είναι τα επίπεδα CK και LDH του ορού). Τα ευρήματα αυτά αφορούσαν σε παρατεταμένη χορήγηση γλουταμίνης (> από 5 συνεχόμενες ημέρες) και ήταν πιο εκσεσημασμένα σε αθλητές που ακολουθούσαν πιο εργώδεις και παρατεταμένες προπονήσεις<sup>(190)</sup>. Παρά την βελτίωση όμως των δεικτών κόπωσης και μυϊκής βλάβης, η χορήγηση γλουταμίνης δεν συνοδεύτηκε από βελτίωση της αθλητικής απόδοσης.

## Βελτίωση του καθυστερημένου μυϊκού πόνου

Ο καθυστερημένος μυϊκός πόνος αποτελεί κλινικό σύμπτωμα της ασκησιογενούς μυϊκής βλάβης, ένα είδος μυϊκής βλάβης. Αναλόγως την βαρύτητα της βλά-

βης του μυϊκού ιστού, οι μυϊκές βλάβες κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες: πρώτου, δεύτερου και τρίτου βαθμού. Πιο συγκεκριμένα, οι πρώτου βαθμού μυϊκές βλάβες αφορούν σε μικρές λύσεις της συνέχειας των μυϊκών ινών και του συνδετικού ιστού στο εσωτερικό του μυός, οι δεύτερου βαθμού αναφέρονται σε μερική και οι τρίτου βαθμού σε ολική ρήξη του μυός. Η ασκησιογενής μυϊκή βλάβη κατατάσσεται στην πρώτη κατηγορία<sup>(191-193)</sup>.

Ο καθυστερημένος μυϊκός πόνος εμφανίζεται μερικές ώρες μετά την άσκηση, κορυφώνεται στις 24 με 48 ώρες και υποχωρεί συνήθως 5-7 μέρες μετά την έναρξή του<sup>(191)</sup>. Η ασκησιογενής μυϊκή βλάβη σχετίζεται με άσκηση, η οποία περιλαμβάνει κυρίως πλειομετρικές ή έκκεντρες μυϊκές συστολές, δηλαδή άσκηση στην οποία η δύναμη που ασκείται στον μυ να προκαλεί την ελεγχόμενη επιμήκυνσή του.

Η βαρύτητα της συμπτωματολογίας ποικίλει από ελαφριά μυϊκή δυσκαμψία, η οποία γρήγορα εξαφανίζεται κατά την διάρκεια των καθημερινών απλών δραστηριοτήτων, έως έντονο άλγος, ο οποίος περιορίζει την κίνηση. Η εντόπιση του άλγους αφορά κυρίως στο ακραίο τμήμα του μυός<sup>(194-197)</sup>, λόγω της ύπαρξης μεγάλου αριθμού υποδοχέων μυϊκού άλγους στον συνδετικό ιστό της μυοτενόντιας ένωσης<sup>(198)</sup> και της χαρακτηριστικής ιστολογικής διαμόρφωσης των μυϊκών ινών πριν την μυοτενόντια σύνδεση, η οποία μειώνει την ικανότητά τους να αντέχουν μεγάλες δυνάμεις<sup>(197,199,200)</sup>.

Η ασκησιογενής μυϊκή βλάβη επιδρά αρνητικά στην μέγιστη παραγόμενη δύναμη, στην ταχύτητα συστολής και στο εύρος κίνησης του μυός<sup>(201)</sup>. Η μείωση της λειτουργικότητας της πάσχουσας μυϊκής ομάδας, σε συνδυασμό με την δυσφορία λόγω της αίσθησης του πόνου, υπονομεύουν τόσο το προπονητικό πρόγραμμα όσο και την ποιότητα ζωής του επαγγελματία αθλητή, επηρεάζοντας σημαντικά την αθλητική του απόδοση.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός του καθυστερημένου μυϊκού πόνου δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Έχουν διατυπωθεί αρκετά αιτιολογικά μοντέλα (της μηχανικής βλάβης, της φλεγμονής, της εκροής ενζύμων, το μεταβολικό μοντέλο), τα οποία φαίνεται ότι αλληλεπικαλύπτονται παθοφυσιολογικά<sup>(202,203)</sup>.

Η διερεύνηση του ρόλου της συμπληρωματικής χορήγησης γλουταμίνης στην βελτίωση του καθυστερημένου μυϊκού πόνου έγινε με την χρήση πρωτόκολλων ασκήσεων, που περιλαμβάνουν πλειομετρικές ή έκκεντρες μυϊκές συστολές. Σε αυτές η χορήγηση γλουταμίνης συνοδεύτηκε από μείωση του καθυστερημένου μυϊκού πόνου και μικρότερη μείωση της παραγόμενης μυϊκής δύναμης<sup>(204,205)</sup>. Ο προτεινόμενος μηχανισμός περιλαμβάνει αρχικά την επαγομένη από την γλουταμίνη μείωση της φλεγμονής της μυοτενόντιας ένωσης

και την εν συνεχεία αναβολική δράση της γλουταμίνης επί της μυϊκής σύνθεσης και επούλωσης <sup>(204)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Γλουταμίνης

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

#### Βραχυχρόνια χορήγηση

Η γλουταμίνη, όταν χορηγείται από του στόματος σε ημερήσιες δόσεις έως 40 gr και ενδοφλεβίως σε ημερήσιες δόσεις έως 600 mg/kg ΣΒ, είναι εξαιρετικά ασφαλής. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν περιγραφεί είναι σχετικά σπάνιες και αφορούν πρωτίστως το γαστρεντερικό (επιγαστραλγία, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, αίσθημα επιγαστρικού καύσους και διάρροια). Λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν περιγραφεί είναι βήχας, ξηροστομία και άλγος στην πλάτη.

#### Μακροχρόνια χορήγηση

Ενστάσεις σχετικά με την ασφάλεια της γλουταμίνης διατυπώνονται σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χορήγησης (έως 2 χρόνια). Οι ενστάσεις αυτές αφορούν στην δυνητική τροποποίηση πολλαπλών φυσιολογικών μηχανισμών του οργανισμού κατόπιν της μακροπρόθεσμης χορήγησης γλουταμίνης και περιλαμβάνουν <sup>(206)</sup>:

1. Το δυνητικό επηρεασμό της διακυττάριας μετακίνησης λοιπών αμινοξέων, που χρησιμοποιούν του ίδιους μεταφορείς με την γλουταμίνη και ως εκ τούτου τον επηρεασμό της συγκέντρωσης των αμινοξέων αυτών στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο.
2. Το δυνητικό επηρεασμό του ενδογενούς μεταβολισμού της γλουταμίνης, που έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή μεταβολιτών που προέρχονται από την διάσπαση της γλουταμίνης και την άθροιση των πρόδρομων μορίων της γλουταμίνης, λόγω μείωσης της ενδογενούς σύνθεσής της.
3. Το δυνητικό επηρεασμό της λειτουργίας του ανοσοποιητικού.
4. Τη δυνητική επίδραση επί της ογκογένεσης.
5. Τη δυνητική εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών κατόπιν της απόσυρσης χορήγησης γλουταμίνης. Η ένσταση αυτή προκύπτει λόγω του ότι ο οργανισμός προσαρμόζεται στην εξωγενή μακροχρόνια χορήγηση υψηλών ποσοτήτων γλουταμίνης με μείωση της ενδογενούς σύνθεσης και αύξηση του καταβολισμού της. Ως εκ τούτου, η απότομη διακοπή της χορήγησης μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια γλουταμίνης και των σχετιζόμενων με αυτή ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παρά την παθοφυσιολογικά δικαιολογημένη ύπαρξη των παραπάνω ερωτημάτων, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες που να εξετάζουν τις επιπτώσεις της μακροχρόνιας χορήγησης γλουταμίνης στον οργανισμό <sup>(206)</sup>.

Εξ αυτών των ερωτημάτων ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η επίδραση της μακροχρόνιας χορήγησης της γλουταμίνης επί της ογκογένεσης και ως εκ τούτου επί της ασφάλειας χορήγησής της στον ογκολογικό ασθενή. Το ενδιαφέρον καθίσταται εντονότερο από το ότι η γλουταμίνη αποτελεί μια συχνή θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της ακτινικής εντερίτιδας και της στοματικής βλεννογονίτιδας στους καρκινοπαθείς.

Σε αρκετούς όγκους η μεταβολική δραστηριότητα του καρκινικού κυττάρου είναι στενά συνδεδεμένη με τον μεταβολισμό της γλουταμίνης, όπως φαίνεται από την υψηλή έκφραση μεταφορέων γλουταμίνης επί της κυτταρικής μεμβράνης και την αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα της γλουταμινάσης στα μιτοχόνδρια <sup>(207)</sup>. Επί παραδείγματι, οι υποδοχείς της γλουταμίνης ASCT2, που εκφράζονται στα κύτταρα του ηπατώματος, δεν εκφράζονται στα φυσιολογικά ηπατικά κύτταρα. Η γλουταμίνη δρα ως μεταγωγέας κυτταρικού σήματος για την διατήρηση της έκφρασης των ASCT2, ενώ η στέρση αυτής μειώνει την έκφρασή τους και την ανάπτυξη του όγκου <sup>(208)</sup>. Μάλιστα, η αυξημένη κατανάλωση γλουταμίνης από τα καρκινικά κύτταρα φαίνεται ότι οδηγεί στην μείωσή της στο πλάσμα <sup>(209)</sup> και στην αύξηση της μυϊκής της σύνθεσης <sup>(210)</sup>.

Εν αντιθέσει με τα ευρήματα αυτά, άλλες μελέτες δείχνουν ότι η γλουταμίνη βελτιώνει το ισοζύγιο των πρωτεϊνών <sup>(211)</sup> και την λειτουργία των NK κυττάρων <sup>(212,213)</sup>, χωρίς καμία επίδραση επί της ανάπτυξης του όγκου <sup>(211,214,215)</sup>.

Συμπερασματικά, δεν έχει καθοριστεί το εάν η μακροχρόνια χορήγηση γλουταμίνης είναι ή όχι επιζήμια επί της ογκογένεσης <sup>(216)</sup>, καθώς οι ανάγκες των καρκινικών κυττάρων σε γλουταμίνη, η έκφραση των μεταφορέων γλουταμίνης και των ισομορφών της γλουταμινάσης παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια αναλόγως του είδους του καρκινικού κυττάρου. Ως εκ τούτου, απαιτείται η διενέργεια μεγαλύτερου μεγέθους μελετών για τον καθορισμό του ρίσκου της μακροχρόνιας χορήγησης γλουταμίνης επί της καρκινογένεσης, καθώς και της ασφάλειας της μακροχρόνιας χορήγησης γλουταμίνης στους καρκινοπαθείς.

### Αντενδείξεις

Δεν έχουν περιγραφεί αντενδείξεις χορήγησης γλουταμίνης. Η ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια στα πλαίσια πολυοργανικής ανεπάρκειας θεωρούνται ως αντενδείξεις σε ορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές <sup>(217)</sup>, ενώ σε άλλες ως προφυλάξεις <sup>(14)</sup> (δείτε: Προφυλάξεις χορήγησης).

## Προφυλάξεις

Η χορήγηση γλουταμίνης πρέπει να γίνεται με προσοχή σε:

- Πάσχοντες από ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια:** Ορισμένοι ερευνητές θεωρούν τις παθήσεις αυτές ως αντενδείξεις χορήγησης <sup>(218)</sup>, ενώ άλλοι ως προφυλάξεις <sup>(14)</sup>. Σύμφωνα με τους δεύτερους, οι πάσχοντες από ηπατική ανεπάρκεια συνήθως υποσιπίζονται, ενώ και οι πάσχοντες από νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση παρουσιάζουν ημερήσιες απώλειες γλουταμίνης 3-5 gr, γεγονός που καθιστά την εξωγενή συμπλήρωση γλουταμίνης ακόμη πιο σημαντική.
- Νευροχειρουργικοί ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση:** Σε ορισμένες ανέκδοτες αναφορές, η αύξηση του γλουταμινικού στο ΚΝΣ έχει συσχετισθεί με δυσμενή πρόγνωση σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Ως εκ τούτου, έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι η χορήγηση γλουταμίνης στους ασθενείς αυτούς μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων γλουταμινικού και να αποβεί προγνωστικά επιζήμια <sup>(14)</sup>. Εντούτοις, σε μια μελέτη ασφάλειας, η αύξηση της συγκέντρωσης γλουταμίνης του πλάσματος κατόπιν εξωγενούς χορήγησης γλουταμίνης δεν επηρέασε τα επίπεδα του γλουταμινικού πλάσματος ή του ΚΝΣ <sup>(218)</sup>. Παρόλα αυτά απαιτείται η διεξαγωγή περισσότερων μελετών για τον καθορισμό της αναλογίας ρίσκου / οφέλους από την χορήγηση γλουταμίνης σε πάσχοντες από κρανιοεγκεφαλική κάκωση <sup>(14)</sup>.
- Υπομανία/Μανία:** Έχουν περιγραφεί 2 περιπτώσεις ασθενών, ενός με υπομανία και ενός με μανία, κατόπιν λήψης από του στόματος συμπληρώματος γλουταμίνης σε ημερήσιες δόσεις 2 gr για 1 εβδομάδα και 4 gr για 4 εβδομάδες, αντίστοιχα <sup>(219)</sup>. Και οι δυο περιπτώσεις υποχώρησαν ταχέως κατόπιν διακοπής λήψης της γλουταμίνης και απεδόθησαν παθοφυσιολογικά στην μετατροπή της γλουταμίνης σε γλουταμινικό και την δράση του τελευταίου ως διεγερτικού νευροδιαβιβαστή <sup>(219)</sup>.
- Επιληψία:** Σε πειραματικά μοντέλα επιληψίας σε επίμυες, η από του στόματος χορήγηση γλουταμίνης συνοδεύτηκε από αύξηση της βαρύτητας των σπασμών, υποδηλώνοντας έναν πιθανό ρόλο της γλουταμίνης επί της επιληπτογένεσης <sup>(220)</sup>. Οι προτεινόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, με τους οποίους η γλουταμίνη μπορεί να προκαλέσει επιληπτογένεση, αφορούν τόσο στο ΚΝΣ (αύξηση του γλουταμινικού και της αμμωνίας – Glutamate / Ammonia accumulation hypothesis, **Εικόνα 39.9**) <sup>(221,222)</sup> όσο και στην τροποποίηση του άξονα εντέρου-εγκεφάλου (μέσω τροποποίησης του εντερικού μικροβιώματος) και η οποία επιδρά στο ΚΝΣ είτε άμεσα (μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου) είτε έμμεσα (μέσω της παραγωγής μορίων

με δράση διεγερτικού νευροδιαβιβαστή) <sup>(223,224)</sup>.

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Συνιστάται η αποφυγή χορήγησης γλουταμίνης στην κύηση και στην γαλουχία, λόγω έλλειψης επαρκούς αριθμού μελετών που να εξετάζουν την ασφάλεια χορήγησης.

## Αλληλεπιδράσεις

### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις της γλουταμίνης περιγράφονται στον **πίνακα 39.4**.

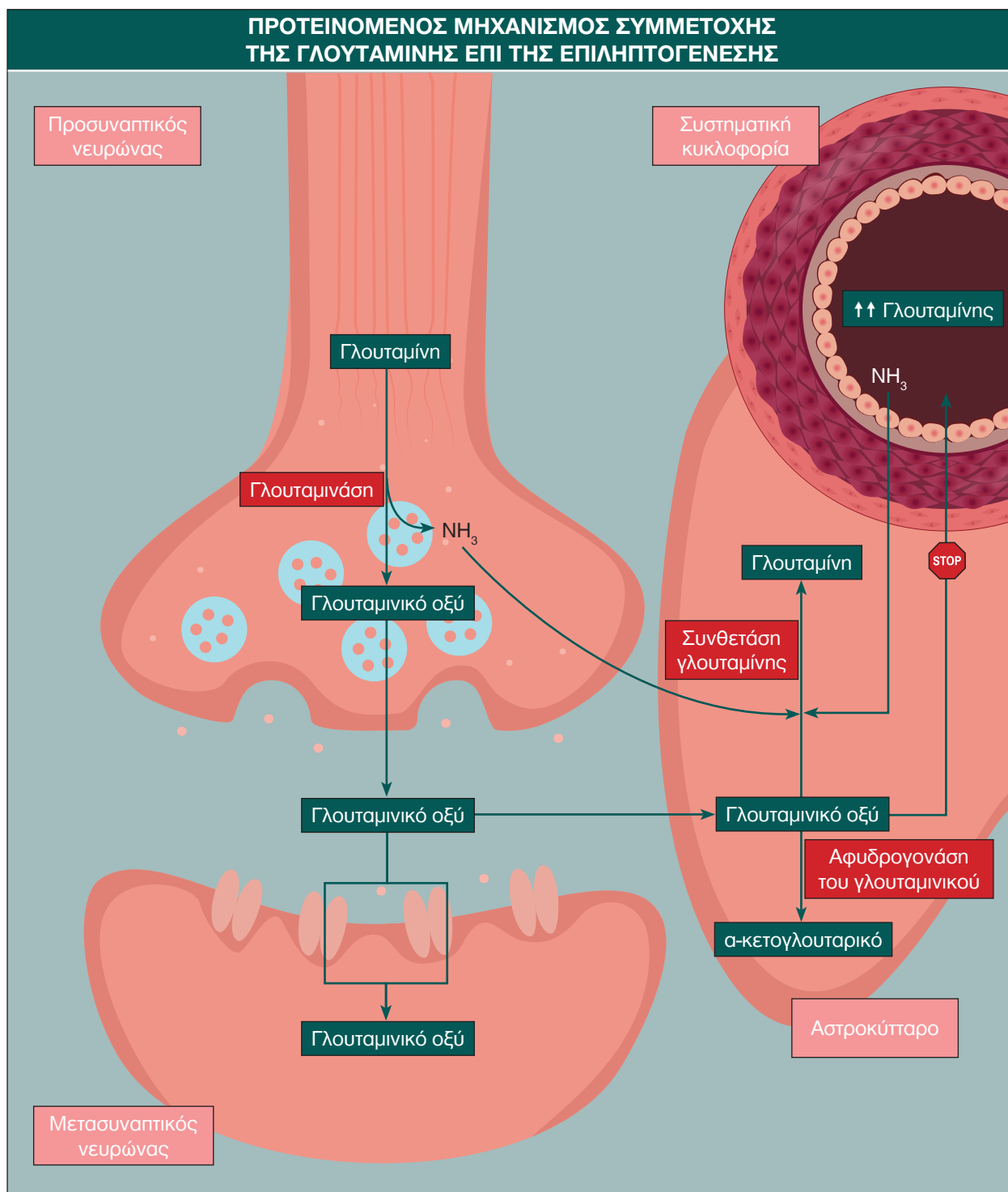
### Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά

Το γεγονός ότι η γλουταμίνη μοιράζεται κοινούς μεμβρανικούς μεταφορείς με λοιπά αμινοξέα στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων και στα κύτταρα των περιφερικών ιστών, μπορεί να προκαλέσει θεωρητικά διαταραχές στην κινητική των αμινοξέων αυτών <sup>(206)</sup>. Επί παραδείγματι, έχει προταθεί ότι η υψηλή συγκέντρωση γλουταμίνης εντός του εντερικού αυλού και εντός του νεφρικού σωληναρίου περιορίζει τον ρυθμό μετακίνησης άλλων αμινοξέων κατά μήκος των επιθηλιακών κυττάρων, προκαλώντας μείωση των επιπέδων των αμινοξέων αυτών στο πλάσμα.

Αντίστοιχα, οι υψηλές συγκεντρώσεις γλουταμίνης στο πλάσμα προκαλούν διαταραχή στην είσοδο των αμινοξέων (ιστιδίνης, αλανίνης και σερίνης) στα περιφερικά κύτταρα (μυϊκά και ηπατικά), λόγω ανταγωνισμού των αμινοξέων αυτών για κοινούς διαμεμβρανικούς υποδοχείς.

Εκτός του ανταγωνισμού για τους κοινούς διαμεμβρανικούς υποδοχείς, η αύξηση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης γλουταμίνης μπορεί να επηρεάσει την κινητική λοιπών αμινοξέων, επηρεάζοντας την λειτουργία του L-μεταφορέα. Ο L-μεταφορέας αποτελεί διαμεμβρικό ανταλλαγή αμινοξέων, και η λειτουργία του εξαρτάται από την εκροή των αμινοξέων από το κυτοσόλιο <sup>(225,226)</sup>. Η αύξηση της γλουταμίνης στον εξωκυττάριο χώρο προκαλεί μείωση της ενδογενούς σύνθεσης γλουταμίνης, μείωση της εκροής γλουταμίνης από το κυτοσόλιο και ως εκ τούτου διαταραχή στην λειτουργία του L-μεταφορέα και μείωση της ενδοκυττάριας εισόδου αμινοξέων, που φυσιολογικά ανταλλάσσονται με γλουταμίνη (μεθειονίνη και φαινυλαλανίνη) <sup>(227)</sup>.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η επίδραση της γλουταμίνης επί των συγκεντρώσεων των αμινοξέων του πλάσματος μπορεί να εξηγηθεί και με μεταβολικούς μηχανισμούς (αύξηση της ινσουλίνης και του πεπτιδίου που προσομοιάζει στη γλυκαγόνη 1 (GLP-1)) <sup>(112)</sup>.



**Εικόνα 39.9: Προτεινόμενος μηχανισμός συμμετοχής της γλουταμίνης επί της επιληπτογένεσης (Glutamate/Ammonia accumulation hypothesis).** Το γλουταμινικό οξύ συντίθεται στον προσυναπτικό νευρώνα μέσω της γλουταμίνης και συγκεντρώνεται σε προσυναπτικά κυστίδια, τα οποία εξωκυττάρωνουν το περιεχόμενό τους στην συναπτική σχισμή μετά από κάποιο ερέθισμα. Μόλις δράσει, το γλουταμινικό οξύ απομακρύνεται από την συναπτική σχισμή, με τα αστροκύτταρα να διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο επί της απομάκρυνσής του. Τα αστροκύτταρα μεταβολίζουν το γλουταμινικό οξύ είτε σε γλουταμίνη μέσω της συνθετάσης της γλουταμίνης είτε σε α-κετογλουταρικό οξύ μέσω της αφυδρογονάσης του γλουταμινικού. Εν συνεχεία, η παραγόμενη γλουταμίνη προσλαμβάνεται από τον προσυναπτικό νευρώνα με μηχανισμούς ενεργητικής μεταφοράς, όπου μπορεί να χρησιμοποιηθεί εκ νέου για την σύνθεση γλουταμινικού. Με τον τρόπο αυτό, ολοκληρώνεται ο κύκλος της γλουταμίνης- γλουταμινικού. Η αυξημένη διαθεσιμότητα της γλουταμίνης στο ΚΝΣ μπορεί να προκαλέσει διαταραχή του κύκλου γλουταμίνης-γλουταμινικού μεταξύ των αστροκυττάρων και των νευρώνων, επηρεάζοντας τον συνολικό μεταβολισμό της γλουταμίνης, του γλουταμινικού και αμμώνίας στον εγκέφαλο.

## ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΟΥΝ ΜΕ ΤΗΝ ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΗ

Φάρμακο	Αλληλεπίδραση
Αντιεπιληπτικά	Θεωρητικά η γλουταμίνη αυξάνει τον κίνδυνο επιληπτικών σπασμών και ως εκ τούτου μειώνει δυνητικά την αποτελεσματικότητα της αντιεπιληπτικής αγωγής.
Λακτουλόζη	Η συγχορήγηση γλουταμίνης και λακτουλόζης μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της λακτουλόζης επί της μείωσης της αμμωνίας.

Πίνακας 39.4: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις της Γλουταμίνης.

## Βιβλιογραφία

- Watford M. Glutamine metabolism and function in relation to proline synthesis and the safety of glutamine and proline supplementation. *J Nutr.* 2008; 138:2003S-2007S.
- Roth E. Nonnutritive effects of glutamine. *J Nutr.* 2008 Oct; 138(10):2025S-2031S.
- Jeremy M. Berg John L. Tymoczko, Lubert Stryer. *Biosynthesis of Amino Acids*, Chapter 24. *Biochemistry (Chapters 1-34)* 5th edition Publisher: W. H. Freeman, 2002.
- Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, van der Spoel HJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med.* 2001; 27:84-90.
- Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, Norberg A, Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci (Lond).* 2012;122:591-597.
- Ziegler TR, Evans ME, Fernández-Estívariz C, Jones DP. Trophic and cytoprotective nutrition for intestinal adaptation, mucosal repair, and barrier function. *Annu Rev Nutr.* 2003; 23:229-261.
- van der Hulst RR, von Meyenfeldt MF, Deutz NE, Stockbrügger RW, Soeters PB. The effect of glutamine administration on intestinal glutamine content. *J Surg Res.* 1996; 61:30-34.
- van der Hulst RR, van Kreel BK, von Meyenfeldt MF, Brummer RJ, Arends JW, Deutz NE, Soeters PB. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet.* 1993; 341:1363-1365.
- Ding LA, Li JS. Effects of glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation in TPN-rats with endotoxemia. *World J Gastroenterol.* 2003; 9:1327-1332.
- Scheppach W, Loges C, Bartram P, Christl SU, Richter F, Dusel G, Stehle P, Fuerst P, Kasper H. Effect of free glutamine and alanyl-glutamine dipeptide on mucosal proliferation of the human ileum and colon. *Gastroenterology.* 1994; 107:429-434.
- Krebs H.A. Metabolism of amino-acids: The synthesis of glutamine from glutamic acid and ammonia, and the enzymic hydrolysis of glutamine in animal tissues. *Biochem. J.* 1935;29:1951-1969.
- Neu J., Shenoy V., Chakrabarti R. Glutamine nutrition and metabolism: Where do we go from here? *FASEB J.* 1996;10:829-837. doi: 10.1096/fasebj.10.8.8666159.
- Newsholme P, Curi R, Gordon S, Newsholme EA. Metabolism of glucose, glutamine, long-chain fatty acids and ketone bodies by murine macrophages. *Biochem J.* 1986; 239:121-125.
- Wernerman J. Clinical use of glutamine supplementation. *J Nutr.* 2008 Oct; 138(10):2040S-2044S.
- Berg A, Norberg A, Martling CR, Gamrin L, Rooyackers O, Wernerman J. Glutamine kinetics during intravenous glutamine supplementation in ICU patients on continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2007 Apr; 33(4):660-6.
- Tan HWS, Sim AYL, Long YC. Glutamine metabolism regulates autophagy-dependent mTORC1 reactivation during amino acid starvation. *Nat Commun.* 2017 Aug 24; 8(1):338.
- Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. *Nutr Metab (Lond).* 2018; 15():33.
- Labow BI, Abcouwer SF, Lin CM, Souba WW. Glutamine synthetase expression in rat lung is regulated by protein stability. *Am J Physiol.* 1998; 275:L877-L886.
- Mezzarobba V, Torrent A, Leydier I, Alles S, Brajon B, Mignon M, Attaix D, Meynial-Denis D. The role of adrenal hormones in the response of glutamine synthetase to fasting in adult and old rats. *Clin Nutr.* 2003; 22:569-575.
- Lenders C.M., Liu S., Wilmore D.W., Sampson L., Dougherty L.W., Spiegelman D., Willett W.C. Evaluation of a novel food composition database that includes glutamine and other amino acids derived from gene sequencing data. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009;63:1433-1439.
- Stehle P, Ellger B, Kojic D, Feuersenger A, Schneid C., Stover J., Scheiner D., Westphal M. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: A systematic evaluation of randomized controlled trials. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2017;17:75-85.
- Melis G.C., Boelens P.G., van der Sijp J.R., Popovici T., De Bandt J.P., Cynober L., van Leeuwen P.A. The feeding route (enteral or parenteral) affects the plasma response of the dipeptide ala-gln and the amino acids glutamine, citrulline and arginine, with the administration of ala-gln in preoperative patients. *Br. J. Nutr.* 2005;94:19-26.
- Furst P, Alteheld B., Stehle P. Why should a single nutrient—Glutamine—improve outcome? The remarkable story of glutamine dipeptides. *Clin. Nutr. Suppl.* 2004; 1:3-15
- Souba W.W., Smith R.J., Wilmore D.W. Glutamine metabolism by the intestinal tract. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 1985;9:608-617.
- Labow B.I., Souba W.W., Abcouwer S.F. Mechanisms governing the expression of the enzymes of glutamine metabolism—Glutaminase and glutamine synthetase. *J. Nutr.* 2001;131:2467S-2486S.
- Newsholme E.A., Parry-Billings M.

- Properties of glutamine release from muscle and its importance for the immune system. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 1990;14:63S–67S.
27. Tirapegui J., Cruzat V. Glutamine and skeletal muscle. In: Rajendram R., Preedy V.R., Patel V.B., editors. *Glutamine in Clinical Nutrition*. Springer; New York, NY, USA: 2015. pp. 499–511.
  28. Cruzat V.F., Tirapegui J. Effects of oral supplementation with glutamine and alanyl-glutamine on glutamine, glutamate, and glutathione status in trained rats and subjected to long-duration exercise. *Nutrition*. 2009;25:428–435.
  29. Walsh N.P., Blannin A.K., Robson P.J., Gleeson M. Glutamine, exercise and immune function. Links and possible mechanisms. *Sports Med.* 1998;26:177–191.
  30. Rowbottom D.G., Keast D., Morton A.R. The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining. *Sports Med.* 1996;21:80–97.
  31. Watford M., Smith E.M. Distribution of hepatic Glutaminase activity and mRNA in perivenous and periportal rat hepatocytes. *Biochem. J.* 1990;267:265–267.
  32. Moorman A.F., de Boer P.A., Watford M., Dingemans M.A., Lamers W.H. Hepatic glutaminase mRNA is confined to part of the urea cycle domain in the adult rodent liver lobule. *FEBS Lett.* 1994;356:76–80.
  33. Gebhardt R., Mecke D. Heterogeneous distribution of glutamine synthetase among rat liver parenchymal cells in situ and in primary culture. *EMBO J.* 1983;2:567–570.
  34. McGivan J.D., Bradford N.M. Characteristics of the activation of glutaminase by ammonia in sonicated rat liver mitochondria. *Biochem. Biophys. Acta.* 1983;759:296–302.
  35. Lenzen C., Soboll S., Sies H., Haussinger D. Ph control of hepatic glutamine degradation. Role of transport. *Eur. J. Biochem.* 1987;166:483–488.
  36. Häussinger D., Hallbrucker C., Saha N., Lang F., Gerok W. Cell volume and bile acid excretion. *Biochem. J.* 1992;288:681–689.
  37. Haussinger D., Lang F. Cell volume in the regulation of hepatic function: A mechanism for metabolic control. *Biochem. Biophys. Acta.* 1991;1071:331–350.
  38. Gustafson L.A., Jumelle-Laclau M.N., vanWoerkom G.M., vanKuijlenburg A.B.P., Meijer A.J. Cellswelling and glycogen metabolism in hepatocytes from fasted rats. *Biochem. Biophys. Acta.* 1997;1318:184–190.
  39. Baquet A., Gaussin V., Bollen M., Stalmans W., Hue L. Mechanism of activation of liver acetyl-coA carboxylase by cell swelling. *Eur. J. Biochem.* 1993;
  40. Stumvoll M, Perriello G, Meyer C, Gerich J. 1999: Role of glutamine in human carbohydrate metabolism in kidney and other tissues. *Kidney International* 55(3):778-92.
  41. Tapiero H, Mathe G, Couvreur P, Tew KD. 2002: II. Glutamine and glutamate. *Biomedicine & pharmacotherapy* 56(9):446-57.
  42. Mitrakou A. 2011: Kidney: its impact on glucose homeostasis and hormonal regulation. *Diabetes research and clinical practice* 93 Suppl 1:S66-72.
  43. Lynn Taylor, Norman P. Curthoys Glutamine metabolism: Role in acid-base balance\*. *Biochemistry and Molecular Biology Education*. Volume 32, Issue 5.
  44. Altman B.J., Stine Z.E., Dang C.V. From krebs to clinic: Glutamine metabolism to cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2016;16:619–634.
  45. Kao C., Hsu J., Bandi V., Jahoor F. Alterations in glutamine metabolism and its conversion to citrulline in sepsis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013;304:E1359–E1364.
  46. Rogero M.M., Borges M.C., Pires I.S.D., Borelli P., Tirapegui J. Effect of glutamine supplementation and in vivo infection with *Mycobacterium bovis* (bacillus calmette-guerin) in the function of peritoneal macrophages in early weaned mice. *Ann. Nutr. Metab.* 2007;51:173–174.
  47. Karinch A.M., Pan M., Lin C.M., Strange R., Souba W.W. Glutamine metabolism in sepsis and infection. *J. Nutr.* 2001;131:2531S–2550S.
  48. Flaring U.B., Rooyackers O.E., Wernerman J., Hammarqvist F. Glutamine attenuates post-traumatic glutathione depletion in human muscle. *Clin. Sci.* 2003;104:275–282.
  49. Rodas P.C., Rooyackers O., Hebert C., Norberg A., Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin. Sci.* 2012;122:591–597.
  50. Leite J.S., Raizel R., Hypolito T.M., Rosa T.D., Cruzat V.F., Tirapegui J. l-glutamine and l-alanine supplementation increase glutamine-glutathione axis and muscle hsp-27 in rats trained using a progressive high-intensity resistance exercise. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2016;41:842–849.
  51. Cruzat V.F., Rogero M.M., Tirapegui J. Effects of supplementation with free glutamine and the dipeptide alanyl-glutamine on parameters of muscle damage and inflammation in rats submitted to prolonged exercise. *Cell Biochem. Funct.* 2010;28:24–30.
  52. Labow BI, Souba WW, Abcouwer SF. Mechanisms governing the expression of the enzymes of glutamine metabolism--glutaminase and glutamine synthetase. *J. Nutr.* 2001 Sep; 131(9 Suppl):2467S-74S; discussion 2486S-7S.
  53. Cruzat V.F., Krause M., Newsholme P. Amino acid supplementation and impact on immune function in the context of exercise. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2014;11:61.
  54. Curi R., Lagranha C.J., Doi S.Q., Sellitti D.F., Procopio J., Pithon-Curi T.C. Glutamine-dependent changes in gene expression and protein activity. *Cell Biochem. Funct.* 2005;23:77–84.
  55. E. A. Newsholme, B. Crabtree, and M. S. M. Ardawi, "Glutamine metabolism in lymphocytes: its biochemical, physiological and clinical importance", *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, vol.70, no.4, pp.473–489, 1985.
  56. H. G. Windmueller and A. E. Spaeth, "Respiratory fuels and nitrogen metabolism in vivo in small intestine of fed rats. Quantitative importance of glutamine, glutamate, and aspartate", *Journal of Biological Chemistry*, vol.255, no.1, pp. 107–112, 1980.
  57. S. Rapoport, J. Rost, and M. Schultze, "Glutamine and glutamate as respiratory substrates of rabbit reticulocytes," *European Journal of Biochemistry*, vol.23, no.1, pp.166–170, 1971.
  58. D. Darmaun, D. E. Matthews, J. F. Desjeux, and D. M. Bier, "Glutamine and glutamate nitrogen exchangeable pools in cultured fibroblasts: a stable isotope study", *Journal of Cellular Physiology*, vol.134, no.1, pp.143–148, 1988.
  59. G. C. Ligthart-Melis, M. C. G. Van De Poll, P. G. Boelens, C. H. C. Dejong, N. E. P. Deutz, and P. A. M. Van Leeuwen, "Glutamine is an important precursor for de novo synthesis of arginine in humans, *American Journal of Clinical Nutrition*, vol.87, no.5, pp.1282–1289, 2008.
  60. J. Neu, "Glutamine in the fetus and critically ill low birth weight neonate: metabolism and mechanism of action," *Journal of Nutrition*, vol.131, no.9, pp.2585S–2589S, 2001.
  61. D. W. Wilmore, "The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury," *Journal of Nutrition*, vol.131, no.9, pp.2543S–2549S, 2001.
  62. T. C. Welbourne, D. Childress, and G. Givens, "Renal regulation of interorgan glutamine flow in metabolic acidosis," *American Journal of Physiology*, vol.251, no.5, pp.R859–R866, 1986.
  63. N. Nurjhan, A. Bucci, G. Perriello et al., "Glutamine: a major gluconeogenic precursor and vehicle for interorgan carbon transport in man," *Journal of Clinical Investigation*, vol.95, no. 1, pp. 272–277, 1995.
  64. G. Mithieux, "New data and concepts on glutamine and glucose metabolism

- in the gut", *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, vol.4, no. 4, pp.267–271, 2001.
65. Kowalchuk JM, Curi R, Newsholme EA. 1988. Glutamine metabolism in isolated incubated adipocytes of the rat. *Biochem J* 249: 705–708.
  66. Lavoigne A, Meisse D, Quillard M, Husson A, Renouf S, Yassad A. 1998. Glutamine and regulation of gene expression in rat hepatocytes: The role of cell swelling. *Biochimie* 80: 807–811.
  67. Stoll B, Gerok W, Lang F, Haussinger D. 1992. Liver cell volume and protein synthesis. *Biochem J* 287: 217–222.
  68. Engstrom W, Zetterberg A. 1984. The relationship between purines, pyrimidines, nucleosides, and glutamine for fibroblast cell proliferation. *J Cell Physiol* 120: 233–241.
  69. Rhoads JM, Argenzio RA, Chen W, Rippe RA, Westwick JK, Cox AD, Berschneider HM, Brenner DA. 1997. L-glutamine stimulates intestinal cell proliferation and activates mitogen-activated protein kinases. *Am J Physiol* 272: G943–G953.
  70. Xia Y, Wen HY, Young ME, Guthrie PH, Taegtmeier H, Kellemis RE. 2003. Mammalian target of rapamycin and protein kinase A signaling mediate the cardiac transcriptional response to glutamine. *J Biol Chem* 278: 13143–13150.
  71. Bellon G, Monboisse JC, Randoux A, Borel JP. 1987. Effects of preformed proline and proline amino acid precursors (including glutamine) on collagen synthesis in human fibroblast cultures. *Biochim Biophys Acta* 930: 39–47.
  72. Bellon G, Chaqour B, Wegrowski Y, Monboisse JC, Borel JP. 1995. Glutamine increases collagen gene transcription in cultured human fibroblasts. *Biochem Biophys Acta* 1268: 311–323.
  73. Karna E, Milyk W, Wolczynski S, Palka JA. 2001. The potential mechanism for glutamine-induced collagen biosynthesis in cultured human skin fibroblasts. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 130: 23–32.
  74. Pithon-Curi TC, Curi R, Sellitti DF, Hirszel P, Doi SQ. 2001. Glutamine causes overexpression of glomerulosclerosis markers in cultured mesangial cells. *FEBS J* 268: 159–159.
  75. Coeffier M, Claeysens S, Hecketsweiler B, Lavoigne A, Ducrotte P, Dechelotte P. 2003. Enteral non-essential amino acids stimulate protein synthesis and glutamine decreases ubiquitin mRNA level in human gut mucosa. *Am J Physiol Gastro Liver Physiol* 285: G266–G273.
  76. Leite J.S.M., Cruzat V.F., Krause M., Homem de Bittencourt P.I. Physiological regulation of the heat shock response by glutamine: Implications for chronic low-grade inflammatory diseases in age-related conditions. *Nutrire*. 2016;41:17.
  77. T. J. Borges, L. Wieten, M. J. van Herwijnen et al., "The anti-inflammatory mechanisms of HSP70," *Frontiers in Immunology*, vol. 3, article 95, 2012.
  78. Antonova G, Lichtenbeld H, Xia T, Chatterjee A, Dimitropoulou C, Catravas JD (2007). "Functional significance of HSP90 complexes with NOS and sGC in endothelial cells". *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 37 (1-2): 19–35.
  79. Nishikawa M, Takemoto S, Takakura Y (2008). "Heat shock protein derivatives for delivery of antigens to antigen presenting cells". *Int J Pharm* 354 (1-2): 23–7.
  80. Jordan I., Balaguer M., Esteban M.E., Cambra F.J., Felipe A., Hernandez L., Alsina L., Molero M., Villaronga M., Esteban E. Glutamine effects on heat shock protein 70 and interleukins 6 and 10: Randomized trial of glutamine supplementation versus standard parenteral nutrition in critically ill children. *Clin. Nutr.* 2016;35:34–40.
  81. Singleton K.D., Wischmeyer P.E. Glutamine's protection against sepsis and lung injury is dependent on heat shock protein 70 expression. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007;292:R1839–R1845.
  82. Heck T.G., Scholer C.M., de Bittencourt P.I. Hsp70 expression: Does it a novel fatigue signalling factor from immune system to the brain? *Cell Biochem. Funct.* 2011;29:215–226.
  83. Cruzat VF, Keane KN, Scheinplflug AL, Cordeiro R, Soares MJ, Newsholme P. Alanyl-glutamine improves pancreatic  $\beta$ -cell function following ex vivo inflammatory challenge. *J Endocrinol.* 2015 Mar; 224(3):261–71.
  84. Leite J.S.M., Cruzat V.F., Krause M., Homem de Bittencourt P.I. Physiological regulation of the heat shock response by glutamine: Implications for chronic low-grade inflammatory diseases in age-related conditions. *Nutrire*. 2016;41:17.
  85. Wischmeyer PE. 2002. Glutamine and heat shock protein expression. *Nutrition* 18: 225–228.
  86. Wischmeyer PE, Kahana M, Wolfson R, Ren H, Musch MM, Chang EB. 2001. Glutamine induces heat shock protein and protects against endotoxin shock in the rat. *J Appl Physiol* 90: 2403–2410.
  87. Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I, Asenjo M, Marquez J. 2002. Glutamine and its relationship with intracellular redox status, oxidative stress and cell proliferation/death. *Int J Biochem Cell Biol* 34: 439–458.
  88. Wernerman J, Hammarqvist F. 1999. Modulation of endogenous glutathione availability. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2: 487–492.
  89. Oliveira GP, Dias CM, Pelosi P, Rocco PR. Understanding the mechanisms of glutamine action in critically ill patients. *An Acad Bras Cienc.* 2010; 82:417–430.
  90. Ko YG, Kim EY, Kim T, Park H, Park HS, Choi EJ, Kim S. Glutamine-dependent antiapoptotic interaction of human glutamyl-tRNA synthetase with apoptosis signal-regulating kinase 1. *J Biol Chem.* 2001; 276:6030–6036.
  91. Ropeleski MJ, Riehm J, Baer KA, Musch MW, Chang EB. Anti-apoptotic effects of L-glutamine-mediated transcriptional modulation of the heat shock protein 72 during heat shock. *Gastroenterology.* 2005; 129:170–184.
  92. Roth E, Oehler R, Manhart N, Exner R, Wessner B, Strasser E, Spittler A. 2002. Regulative potential of glutamine-relation to glutathione metabolism. *Nutrition* 18: 217–221.
  93. Newsholme P. 2001. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, post-injury, surgery, or infection? *J Nutr* 131: 2515–2522.
  94. Pithon-Curi TC, Levada AC, Lopes LR, Doi SQ, Curi R. 2002a. Glutamine plays a role in superoxide production and the expression of p47phox, p22phox, and gp91phox in rat neutrophils. *Clin Sci* 103: 403–408.
  95. Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: An interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:479–497.
  96. Barbara Young, James S. Lowe, Alan Stevens, John W. Heath *Gastrointestinal tract. Στο Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas*, 5th edition, Publisher: Churchill Livingstone Publication, 2006. σελ. 263–275.
  97. Min-Hyun Kim, Hyeyoung Kim. The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases. *Int J Mol Sci.* 2017 May; 18(5): 1051.
  98. Zihni C., Mills C., Matter K., Balda M.S. Tight junctions: From simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2016;17:564–580.
  99. Mitic L.L., Anderson J.M. Molecular architecture of tight junctions. *Annu. Rev. Physiol.* 1998;60:121–142.
  100. Li N., Lewis P., Samuelson D., Liboni K., Neu J. Glutamine regulates Caco-2 cell tight junction proteins. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liv. Physiol.* 2004;287:G726–G733.
  101. DeMarco V.G., Li N., Thomas J., West C.M., Neu J. Glutamine and barrier function in cultured Caco-2

- epithelial cell monolayers. *J. Nutr.* 2003;133:2176–2179.
102. Beutheu S., Ghouzali I., Galas L., Dechelotte P., Coeffier M. Glutamine and arginine improve permeability and tight junction protein expression in methotrexate-treated Caco-2 cells. *Clin. Nutr.* 2013;32:863–869.
  103. Seth A., Basuroy S., Sheth P., Rao R.K. L-Glutamine ameliorates acet-aldehyde-induced increase in para-cellular permeability in Caco-2 cell monolayer. *Am. J. Physiol. Gastroin-testinal. Liv. Physiol.* 2004;287:G510–G517.
  104. Gonzalez-Mariscal L., Tapia R., Chamorro D. Crosstalk of tight junction components with signaling pathways. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008;1778:729–756.
  105. Li N., Neu J. Glutamine deprivation alters intestinal tight junctions via a PI3-K/Akt mediated pathway in Caco-2 cells. *J. Nutr.* 2009;139:710–714.
  106. Sakakibara A., Furuse M., Saitou M., Ando-Akatsuka Y., Tsukita S. Possible involvement of phosphorylation of occludin in tight junction formation. *J. Cell Biol.* 1997;137:1393–1401.
  107. Chattopadhyay R., Dyukova E., Singh N.K., Ohba M., Mobley J.A., Rao G.N. Vascular endothelial tight junctions and barrier function are disrupted by 15 S-hydroxyeicosatetraenoic acid partly via protein kinase C $\epsilon$ -mediated zona occludens-1 phosphorylation at threonine 770/772. *J. Biol. Chem.* 2014;289:3148–3163.
  108. Dorfel M.J., Westphal J.K., Bellmann C., Wu S.M., Cording J., Mittag S., Tauber R., Fromm M., Blasig I.E., Huber O. CK2-dependent phosphorylation of occludin regulates the interaction with ZO-proteins and tight junction integrity. *Cell Commun. Sig-nal.* CCS. 2013;11:40.
  109. Wang B., Wu Z., Ji Y., Sun K., Dai Z., Wu G. L-Glutamine Enhances Tight Junction Integrity by Activating CaMK Kinase 2–AMP-Activated Protein Kinase Signaling in Intestinal Porcine Epithelial Cells. *J. Nutr.* 2016;146:501–508.
  110. Brennan L, Corless M, Hewage C, Malthouse JPG, McClenaghan NH, Flatt PR, Newsholme P. 2003. 13C NMR analysis reveals a link between L-glutamine metabolism, D-glucose metabolism and gamma-glutamyl cycle activity in a clonal pancreatic  $\beta$ -cell line. *Diabetologia* 46: 1512–1521.
  111. R. Curi C.J. Lagranha S.Q. Doi D.F. Sellitti J. Procopio T.C. Pithon-Curi M. Corless P. Newsholme. Molecular mechanisms of glutamine action. *Journal of Cellular Physiology*, Volume 204, Issue 2 p. 392-401.
  112. Greenfield JR, Farooqi IS, Keogh JM, Henning E, Habib AM, Blackwood A, Reimann F, Holst JJ, Gribble FM. Oral glutamine increases circulating glucagon-like peptide 1, glucagon, and insulin concentrations in lean, obese, and type 2 diabetic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:106–113.
  113. Bakalar B, Duska F, Pacht J, Fric M, Otahal M, Pazout J, Andel M. Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients. *Crit Care Med.* 2006; 34:381–386.
  114. Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coeffier M, Hecketsweiler B, Merle V, Mazerolles M, Samba O, Guillou YM, Petit J, Mansoor D, Colas G, Cohendy R, Barnoud D, Czernichow P, Bleichner G. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med.* 2006; 34:598–604.
  115. van den Bergh G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001; 345:1359–1367.
  116. van den Bergh G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006; 354:449–461.
  117. Effects of glutamine supplementation on critically ill patients/ Συστηματική ανασκόπηση τύπου «ομπρέλα» σχετικά με την επίδραση της χορήγησης γλουταμίνης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Αποστολόπουλου Αικατερίνη, 2017.
  118. Fürst P. New developments in glutamine delivery. *J Nutr.* 2001;131(9 Suppl):256–258S.
  119. Hsiung Y.C., Liu J.J., Hou Y.C., Yeh C.L., Yeh S.L. Effects of dietary glutamine on the homeostasis of CD4+ T cells in mice with dextran sulfate sodium-induced acute colitis. *PLoS ONE.* 2014;9:e84410.
  120. Pai M.-H., Liu J.-J., Yeh S.-L., Chen W.-J., Yeh C.-L. Glutamine modulates acute dextran sulphate sodium-induced changes in small-intestinal intraepithelial  $\gamma\delta$ -T-lymphocyte expression in mice. *Br. J. Nutr.* 2014;111:1032–1039.
  121. Xue H., Sufit A.J., Wischmeyer P.E. Glutamine therapy improves outcome of in vitro and in vivo experimental colitis models. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2011;35:188–197.
  122. Ameho C.K., Adjei A.A., Harrison E.K., Takeshita K., Morioka T., Arakaki Y., Ito E., Suzuki I., Kulkarni A.D., Kawajiri A., et al. Prophylactic effect of dietary glutamine supplementation on interleukin 8 and tumor necrosis factor  $\alpha$  production in trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis. *Gut.* 1997;41:487–493.
  123. Jaya Benjamin et al. Glutamine and whey protein improve intestinal permeability and morphology in patients with Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Dig Dis Sci.* 2012 Apr;57(4):1000–12.
  124. Daniyah A Alkhawtani and Mahmoud M Abulmeaty. Effect of Glutamine Supplementation in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Nutri Food Sci Int J.* Volume 1 Issue 5 - December 2016.
  125. Membrive Conejo I et al. Prevention of acute radiation enteritis: efficacy and tolerance of glutamine. *Clin Transl Oncol.* 2011 Oct; 13(10):760–3.
  126. De-dong Cao et al. Therapeutic role of glutamine in management of radiation enteritis: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Oncotarget.* 2017 May 2; 8(18): 30595–30605.
  127. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2009 Jan;19(1):29–34.
  128. Lalla RV, Pilbeam CC, Walsh SJ, Sonis ST, Keefe DM, Peterson DE. Role of the cyclooxygenase pathway in chemotherapy induced oral mucositis: a pilot study. *Support Care Cancer.* 2009 Apr 29.
  129. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, Hayden V, Eilers J, Epstein JB, LeVeque FG, Miller C, Peterson DE, Schubert MM, Spijkervet FK, Horowitz M. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2001 Apr 15;19(8):2201–5.
  130. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2001 Sep-Oct;51(5):290–315.
  131. Antonadou D, Pepelassi M, Synodinou M, Puglisi M, Throuvalas N. Prophylactic use of amifostine to prevent radio/chemotherapy induced mucositis and xerostomia in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Mar 1;52(3):739–47.
  132. Peter M. Anderson and Rajesh V. Lalla. Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy. *Nutrients.* 2020 Jun; 12(6): 1675.
  133. Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen SB, Gobbo M, Saca-Hazboun H, Kandwal A, Majorana A, Ottaviani G, Pentenero



- M, Nasr NM, Rouleau T, Lucas AS, Treister NS, Zur E, Ranna V, Vaddi A, Cheng KKF, Barasch A, Lalla RV, Elad S, Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Cancer*. 2019 Oct; 27(10):3997-4010.
134. Chattopadhyay S, Saha A, Azam M, Mukherjee A, Sur PK Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. *South Asian J Cancer*. 2014 Jan; 3(1):8-12.
135. Tsujimoto T, Yamamoto Y, Wasa M, Takenaka Y, Nakahara S, Takagi T, Tsugane M, Hayashi N, Maeda K, Inohara H, Uejima E, Ito T. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemo/radiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Oncol Rep*. 2015 Jan; 33(1):33-9.
136. Quinn Charles. L-glutamine for sickle-cell anemia. More questions than answers. *Blood*. 2018;132(7):689-693.
137. Morris CR, Suh JH, Hagar W, et al. Erythrocyte glutamine depletion, altered redox environment, and pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood*. 2008;111(1):402-410.
138. Gardner Renee. Sickle Cell Disease. *Advances in Treatment*. Ochsner Journal 18:377 389, 2018.
139. Nihara Y et al., L-Glutamine therapy reduces endothelial adhesion of sickle red blood cells to human umbilical vein endothelial cells. *BMC Blood Disorders* 2005, 5:4.
140. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-sickle-cell-disease>.
141. <https://www.endarirx.com>.
142. Sobal J, Marquart LF. Vitamin/mineral supplementation use among athletes: a review of the literature. *Int J Sport Nutr* 1994;4:320e34.
143. Rawson ES, Volpe SL. *Nutrition for elite athletes*. CRC Press; 2015.
144. Castell L, Redgrave N. 23 role of glutamine in exercise-induced immunodepression in man. *Glutamine*. CRC Press; 2017. p. 333e44.
145. Hiscock N, Pedersen BK. Exercise-induced immunodepression- plasma glutamine is not the link. *J Appl Physiol* (1985). 2002 Sep; 93(3):813-22.
146. Castell LM. Does glutamine have a role in reducing infections in athletes? *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1996;73:488e90.
147. Castell LM, Newsholme EA. The effects of oral glutamine supplementation on athletes after prolonged, exhaustive exercise. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif) 1997;738e42.
148. Castell LM, Poortmans JR, Leclercq R, Brasseur M, Duchateau J, Newsholme EA. Some aspects of the acute phase response after a marathon race, and the effects of glutamine supplementation. *Eur J Appl Physiol* 1997;75:47e53.
149. Song Q-H, Xu R-M, Zhang Q-H, Shen G-Q, Ma M, Zhao X-P, et al. Glutamine supplementation and immune function during heavy load training. *Int J Clin Pharmacol Therapeut* 2015;53:372.
150. Krieger JW, Crowe M, Blank SE. Chronic glutamine supplementation increases nasal but not salivary IgA during 9 days of interval training. *J Appl Physiol* (Bethesda, Md: 1985) 2004;585e91.
151. Hiscock N, Petersen EW, Krzywkowski K, Boza J, Halkjaer-Kristensen J, Pedersen BK. Glutamine supplementation further enhances exercise-induced plasma IL-6. *J Appl Physiol* (Bethesda, Md: 1985) 2003:145e8.
152. Sasaki E, Umeda T, Takahashi I, Arata K, Yamamoto Y, Tanabe M, et al. Effect of glutamine supplementation on neutrophil function in male judoists. *Luminescence J Biol Chem Lumin* 2013:442e9.
153. Nomura T, Umeda T, Takahashi I, Iwane K, Okubo N, Chiba Y, et al. Effects of L glutamine intake on muscle fatigue and neutrophil functions during a judo training camp. *Hiroaki Med J* 2014;64:144e57.
154. Zuhl MN, Lanphere KR, Kravitz L, Mermier CM, Schneider S, Dokladny K, et al. Effects of oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and tight junction protein expression. *J Appl Physiol* (Bethesda, Md: 1985) 2014;116:183e91.
155. Zuhl M, Dokladny K, Mermier C, Schneider S, Salgado R, Moseley P. The effects of acute oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and heat shock protein expression in peripheral blood mononuclear cells. *Cell Stress & Chaperones* 2015;20:85e93.
156. Rohde T, Asp S, MacLean DA, Pedersen BK. Competitive sustained exercise in humans, lymphokine activated killer cell activity, and glutamine intervention study. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998:448e53.
157. Rohde T, MacLean DA, Pedersen BK. Effect of glutamine supplementation on changes in the immune system induced by repeated exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1998:856e62.
158. Aljani E, Hosseini Z. The effect of glutamine supplementation on immunesystem in female athlete students of Shahid Chamran University. *Harakat*2008;37:155e69.
159. Amirhossein Ramezani Ahmadi, Elham Rayyani, Mehdi Bahreini, Anahita Mansoori. The effect of glutamine supplementation on athletic performance, body composition, and immune function: A systematic review and a meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr*. 2019 Jun;38(3):1076-1091.
160. Η σημασία του εργοφυσιολογικού ελέγχου στην αθλητική αξιολόγηση και πρόβλεψη αθλητικής δυνατότητας σε μικρές ηλικίες. Ελένη Αυλωνίτου, Ph.D.
161. Paulsen G, Cramer R, Benestad HB, Fjeld JG, Morkrid L, Hallen J, et al. Timecourse of leukocyte accumulation in human muscle after eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:75e85.
162. Phillips GC. Glutamine: the nonessential amino acid for performance enhancement. *Curr Sports Med Rep* 2007;6:265e8.
163. Blomstrand E, Essen-Gustavsson B. Changes in amino acid concentration in plasma and type I and type II fibers during resistance exercise and recovery in human subjects. *Amino Acids* 2009;37:629.
164. Miles MP, Naukam R, Hackney AC, Clarkson P. Blood leukocyte and glutamine Q3 fluctuations after eccentric exercise. *Int J Sports Med* 1999;20:322e7.
165. Hoffman JR, Williams DR, Emerson NS, Hoffman MW, Wells AJ, McVeigh DM, et al. L-alanyl-L-glutamine ingestion maintains performance during a competitive basketball game. *Sports Nutr Rev J* 2012;9.
166. Bowtell JL, Gelly K, Jackman ML, Patel A, Simeoni M, Rennie MJ. Effect of oral glutamine on whole body carbohydrate storage during recovery from exhaustive exercise. *J Appl Physiol* (Bethesda, Md: 1985) 1999:1770e7.
167. Rowlands DS, Clarke J, Green JG, Shi X. L-Arginine but not L-glutamine likely increases exogenous carbohydrate oxidation during endurance exercise. *Eur J Appl Physiol* 2012:2443e53.
168. Legault Z, Bagnall N, Kimmerly DS. The influence of oral L-glutamine supplementation on muscle strength recovery and soreness following unilateral knee extension eccentric exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metabol* 2014:417e26.
169. Khorshidi-Hosseini M, Nakhoshtin-Roohi B. Effect of glutamine and maltodextrin acute supplementation on anaerobic power. *Asian J Sports*

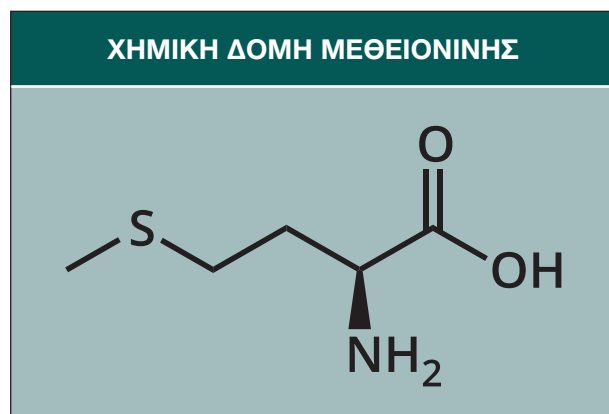
- Med 2013;4:131e6.
170. Akbarnezhad A, Ravasi AA, Aminian Razavi TD, Nourmohammadi I. The effect of creatine and glutamine supplements on athletic performance in elite wrestlers after one acute period of weight losing. *Harakat* 2006;173e88.
  171. Bruce M, Constantin-Teodosiu D, Greenhaff PL, Boobis LH, Williams C, Bowtell JL. Glutamine supplementation promotes anaplerosis but not oxidative energy delivery in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E669e75.
  172. Marwood S, Bowtell JL. Effects of glutamine and hyperoxia on pulmonary oxygen uptake and muscle deoxygenation kinetics. *Eur J Appl Physiol* 2007;149e61
  173. Ghanbarzadeh M, Sedaghatpour M. Effect consumption of glutamine supplement on aerobic power, anaerobic power and body composition of soccer players. *J Phys Educ Sport* 2011;11:313e6.
  174. Finsterer J. Biomarkers of peripheral muscle fatigue during exercise. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2012;13:218.
  175. Smruga M., Kameishi M., Torii K. Exercise-dependent preference for a mixture of branched-chain amino acids and homeostatic control of brain serotonin in exercising rats. *J. Nutr.* 2006;136:548–552.
  176. Parry-Billings M., Blomstrand E., McAndrew N., Newsholme E. A communicational link between skeletal muscle, brain, and cells of the immune system. *Int. J. Sports Med.* 1990;11:S122–S128.
  177. Sewell D., Gleeson M., Blannin A. Hyperammonemia in relation to high-intensity exercise duration in man. *Eur. J. Appl. Physiol.* 1994;69:350–354.
  178. Smruga M., Kameishi M., Torii K. Exercise-dependent preference for a mixture of branched-chain amino acids and homeostatic control of brain serotonin in exercising rats. *J. Nutr.* 2006;136:548–552.
  179. Katz A., Broberg S., Sahlin K., Wahren J. Muscle ammonia and amino acid metabolism during dynamic exercise in man. *Clin. Physiol.* 1986;6:365–379.
  180. Lehmann M., Huonker M., Dimeo F., Heinzl N., Gastmann U., Treis N., Steinacker J., Keul J., Kajewski J., Haussinger D. Serum amino acid concentrations in nine athletes before and after the 1993 colmar ultra-triathlon. *Int. J. Sports Med.* 1995;16:155–159.
  181. Brooks G., Gaesser G. End points of lactate and glucose metabolism after exhausting exercise. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1980;49:1057–1069.
  182. Guezennec C., Abdelmalki A., Serrurier B., Merino D., Bigard X., Berthelot M., Pierard C., Peres M. Effects of prolonged exercise on brain ammonia and amino acids. *Int. J. Sports Med.* 1998;19:323–327.
  183. Jin G., Kataoka Y., Tanaka M., Mizuma H., Nozaki S., Tahara T., Mizuno K., Yamato M., Watanabe Y. Changes in plasma and tissue amino acid levels in an animal model of complex fatigue. *Nutrition.* 2009;25:597–607.
  184. Kingsbury K., Kay L., Hjelm M. Contrasting plasma free amino acid patterns in elite athletes: Association with fatigue and infection. *Br. J. Sports Med.* 1998;32:25–33.
  185. Coutts A., Reaburn P., Piva T., Murphy A. Changes in selected biochemical, muscular strength, power, and endurance measures during deliberate overreaching and tapering in rugby league players. *Int. J. Sports Med.* 2007;28:116–124.
  186. Coutts A., Reaburn P., Piva T., Rowsell G. Monitoring for overreaching in rugby league players. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2007;99:313–324.
  187. Varnier M., Leese G., Thompson J., Rennie M. Stimulatory effect of glutamine on glycogen accumulation in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 1995;269:E309–E315
  188. Bassini-Cameron A, Monteiro A, Gomes A, Werneck-de-Castro JP, Cameron L. Glutamine protects against increases in blood ammonia in football players in an exercise intensity-dependent way. *Br J Sports Med.* 2008 Apr; 42(4):260-6.
  189. Raizel R., Leite J.S.M., Hypólito T.M., Coqueiro A.Y., Newsholme P., Cruzat V.F., Tirapegui J. Determination of the anti-inflammatory and cytoprotective effects of l glutamine and l-alanine, or dipeptide, supplementation in rats submitted to resistance exercise. *Br. J. Nutr.* 2016;116:470–479.
  190. Audrey Yule Coqueiro, Marcelo Macedo Rogerio, Julio Tirapegui. Glutamine as an Anti-Fatigue Amino Acid in Sports Nutrition. *Nutrients.* 2019 Apr; 11(4): 863.
  191. Close GL, Ashton T, McArdle A, MacLaren DPM. The emerging role of free radicals in delayed onset muscle soreness and contraction-induced muscle injury. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology.* 2005 Jan 12;142(3):257–66.
  192. Gulick DT, Kimura IF: Delayed onset muscle soreness: What is it and howdo we treat it? *J Sport Rehab* 1996, 5(3):234-243.
  193. Safran MR, Seaber AV, Garrett WE, Jr.: Warm-up and muscular injury prevention. An update. *Sports Med* 1989, 8(4):239-249.
  194. Armstrong RB, Warren GL: Strain-induced skeletal muscle fiber injury. London: E & FN Spon; 1993.
  195. Armstrong RB: Mechanisms of exercise-induced delayed onset muscular soreness: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1984, 16(6):529-538.
  196. MacIntyre DL, Reid WD, McKenzie DC: Delayed muscle soreness. The inflammatory response to muscle injury and its clinical implications. *Sports Med* 1995, 20(1):24-40.
  197. Noonan TJ, Garrett WE, Jr.: Injuries at the myotendinous junction. *Clin Sports Med* 1992, 11(4):783-806.
  198. Newham DJ, Mills KR, Quigley BM, Edwards RH: Pain and fatigue after concentric and eccentric muscle contractions. *Clin Sci (Lond)* 1983, 64(1):55-62.
  199. Friden J, Sfikianos PN, Hargens AR: Muscle soreness and intramuscular-fluid pressure: comparison between eccentric and concentric load. *J Appl Physiol* 1986, 61(6):2175-2179.
  200. Tidball JG: Myotendinous junction injury in relation to junction structure and molecular composition. *Exerc Sport Sci Rev* 1991,19:419-445.
  201. Howatson G, Van Someren KA. The prevention and treatment of exercise-induced muscle damage. *Sports Medicine.* 2008;38(6):483–503.
  202. Gulick DT, Kimura IF: Delayed onset muscle soreness: What is it and how do we treat it? *J Sport Rehab* 1996, 5(3):234-243.
  203. Cleak MJ, Eston RG: Delayed onset muscle soreness: mechanisms and management. *J Sports Sci* 1992, 10(4):325-341.
  204. Street B, Byrne C, Eston R. Glutamine Supplementation in Recovery From Eccentric Exercise Attenuates Strength Loss and Muscle Soreness. *Journal of Exercise Science and Fitness.* 2011;9(2):116–22.
  205. Zachary Legault, Nicholas Bagnall, Derek S Kimmerly. The Influence of Oral L-Glutamine Supplementation on Muscle Strength Recovery and Soreness Following Unilateral Knee Extension Eccentric Exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2015 Oct;25(5):417-26.
  206. Milan Holecek. Side Effects of Long-Term Glutamine Supplementation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013 37: 607.
  207. Matsuno T, Satoh T. Glutamine metabolism in the avian host bearing transplantable hepatomatous growth induced by MC-29 virus. *Int J Biochem.* 1986;18:187-189.
  208. Bungard CI, McGivan JD. Glutamine availability up-regulates expression of the amino acid transporter protein ASCT2 in HepG2 cells and stimulates the ASCT2 promoter. *Biochem J.* 2004;382:27-32.
  209. Souba WW, Strebel FR, Bull JM, Copeland EM, Teagtmeyer H, Cleary

- K. Inter organ glutamine metabolism in the tumor-bearing rat. *J Surg Res.* 1988;44:720-726.
210. Xi P, Jiang Z, Zheng C, Lin Y, Wu G. Regulation of protein metabolism by glutamine: implications for nutrition and health. *Front Biosci.* 2011;16:578-597.
211. Le Bricon T. Effect of glutamine supplementation on protein metabolism and glutathione in tumor-bearing rats. *Clin Nutr.* 1996;15:211.
212. Fahr MJ, Kornbluth J, Blossom S, Schaeffer R, Klimberg VS. Glutamine enhances immunoregulation of tumor growth. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1994;18:471-476.
213. Yoshida S, Kaibara A, Yamasaki K, Ishibashi N, Noake T, Kakegawa T. Effect of glutamine supplementation on protein metabolism and glutathione in tumor-bearing rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1995;19:492-497.
214. Klimberg VS, Souba WW, Salloum RM, et al. Glutamine-enriched diets support muscle glutamine metabolism without stimulating tumor growth. *J Surg Res.* 1990;48:319-323.
215. Austgen TR, Dudrick PS, Sitren H, Bland KI, Copeland E, Souba WW. The effects of glutamine-enriched total parenteral nutrition on tumor growth and host tissues. *Ann Surg.* 1992;215:107-113.
216. Medina MA. Glutamine and cancer. *J Nutr.* 2001;131:2539S-2542S.
217. Antonin Ginguay, Jean-Pascal De Bandt, Luc Cynober. Indications and contraindications for infusing specific amino acids (leucine, glutamine, arginine, citrulline, and taurine) in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016 Mar;19(2):161-9.
218. Berg A, Bellander BM, Wanecek M, Gamrin L, Elving A, Rooyackers O, Ungerstedt U, Wernerman J. Intravenous glutamine supplementation to head trauma patients leaves cerebral glutamate concentration unaffected. *Intensive Care Med.* 2006;32:1741-6.
219. A.H.Mebane. L-Glutamine and mania. *Am J Psychiatry.* 1984 Oct;141(10):1302-3.
220. Roni Dhahe. Oral glutamine supplementation increases seizure severity in a rodent model of mesial temporal lobe epilepsy. *Nutritional Neuroscience.* Published online: 03 Jan 2020.
221. Bagga P, Behar KL, Mason GF, De Feyter HM, Rothman DL, Patel AB. Characterization of cerebral glutamine uptake from blood in the mouse brain: implications for metabolic modeling of <sup>13</sup>C NMR data. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(10):1666-72.
222. Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology.* 2006;44(4):788-94.
223. de Souza AZ, Zambom AZ, Abboud KY, Reis SK, Tannihao F, Guadagnini D, et al. Oral supplementation with L-glutamine alters gut microbiota of obese and overweight adults: a pilot study. *Nutrition.* 2015;31(6): 884-9.
224. Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, NusbaumDJ, Hsiao EY. The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell.* 2018;173 (7):1728-41.e13. Epub 2018/05/29.
225. Nicklin P, Bergman P, Zhang B, et al. Bidirectional transport of amino acids regulates mTOR and autophagy. *Cell.* 2009;136:521-534.
226. Meier C, Ristic Z, Klauser S, Verrey F. Activation of system L heterodimeric amino acid exchangers by intracellular substrates. *EMBO J.* 2002;21:580-589.
227. Svanberg E, Möller-Loswick AC, Matthews DE, Körner U, Lundholm K. The effect of glutamine on protein balance and amino acid flux across arm and leg tissues in healthy volunteers. *Clin Physiol.* 2001;21:478-489.

## 40. Μεθειονίνη

### Εισαγωγή

Η μεθειονίνη αποτελεί απαραίτητο πρωτεϊνογενετικό αμινοξύ και ένα εκ των τεσσάρων κοινών αμινοξέων που περιέχουν θείο (μεθειονίνη, κυστεΐνη, ομοκυστεΐνη και ταυρίνη) (Εικόνα 40.1).



**Εικόνα 40.1: Χημική δομή Μεθειονίνης.** Η μεθειονίνη μαζί με την κυστεΐνη, την ομοκυστεΐνη και την ταυρίνη αποτελούν τα τέσσερα κοινά αμινοξέα που περιέχουν θείο. Μάλιστα, το θείο της μεθειονίνης εμπλέκεται στην ενεργοποίηση της μεθυλομάδας της SAMe στις αντιδράσεις μεθυλίωσης.

Εκτός της συμμετοχής της στην πρωτεϊνοσύνθεση, διαδραματίζει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο σε μια πληθώρα βιολογικών διεργασιών, όπως η διατήρηση του οξειδοαναγωγικού δυναμικού, η σύνθεση των πολυαμινών, οι αντιδράσεις μεθυλίωσης, η αυτοφαγία, η ρύθμιση του κύκλου του φολικού οξέος και η κυτταρική σηματοδότηση <sup>(1)</sup>.

Αποτελεί επίσης πρόδρομο μόριο για την ενδογενή σύνθεση της κυστεΐνης, μειώνοντας με τον τρόπο αυτό τις διατροφικές απαιτήσεις του οργανισμού σε κυστεΐνη <sup>(2,3)</sup>.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλεί η συμμετοχή της μεθειονίνης στην σύνθεση της ομοκυστεΐνης, καθώς και η παρατήρηση ότι ο διατροφικός περιορισμός της μεθειονίνης (Methionine restriction (Met R)) προκαλεί παράταση της διάρκειας ζωής σε διάφορα είδη, ασκεί ευεργετικά αποτελέσματα στον μεταβολισμό και την φλεγμονώδη απόκριση, ενώ φαίνεται ότι μπορεί να επιδράσει ανασταλτικά την ογκογένεση, καθώς ορισμένα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν αυξοτροφία μεθειονίνης (δείτε: Μεθειονίνη και καρκίνος) <sup>(4)</sup>.

Στο παρόν κεφάλαιο, πέραν της μεθειονίνης περιγράφεται ξεχωριστά και η SAMe (S-αδενοσυλ-L-μεθειονίνη), καθώς αποτελεί τον σημαντικότερο μεταβολίτη της μεθειονίνης με διακριτές κλινικές εφαρμογές.

## Μεταβολισμός Μεθειονίνης

Η μεθειονίνη αποτελεί απαραίτητο αμινοξύ για τον άνθρωπο και ως εκ τούτου, λόγω της αδυναμίας της ενδογενούς σύνθεσης πρέπει να λαμβάνεται εξωγενώς για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού. Ένα μικρό ποσό μεθειονίνης συντίθεται από τα βακτήρια του εντερικού μικροβιώματος, χωρίς ωστόσο να έχει καθοριστεί κατά πόσον αυτή η ποσότητα απορροφάται συστηματικά, συμβάλλοντας στην ομοιοστασία της μεθειονίνης.

### Εξωγενώς προσλαμβανόμενη Μεθειονίνη

#### Διατροφικές πηγές Μεθειονίνης

Πλούσιες διατροφικές πηγές μεθειονίνης αποτελούν οι τροφές φυτικής ή ζωικής προελεύσεως με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη, όπως είναι η γαλοπούλα, το βόειο και χοιρινό κρέας, το ψάρι, τα γαλακτοκομικά, οι ξηροί καρποί, τα όσπρια (κυρίως τα φασόλια) και τα δημητριακά ολικής αλέσεως. Οι ζωικής προελεύσεως πρωτεϊνούχες τροφές έχουν υψηλότερη περιεκτικότητα σε μεθειονίνη εν συγκρίσει με τις πρωτεϊνούχες τροφές φυτικής προελεύσεως. Σύμφωνα με την Βάση Δεδομένων της Σύνθεσης Τροφίμων του Αμερικανικού Υπουργείου Γεωργίας (Department of Agriculture Food Composition Database), τα πιο πλούσια σε μεθειονίνη τρόφιμα είναι τα αυγά (περιέχουν 0,032 gr μεθειονίνης ανά γραμμάριο πρωτεΐνης) και τα θαλασσινά (περιέχουν 0,029 gr μεθειονίνης ανά γραμμάριο πρωτεΐνης), ενώ τα λαχανικά και τα όσπρια περιέχουν την χαμηλότερη ποσότητα μεθειονίνης (και τα δύο περιέχουν 0,013 gr μεθειονίνης ανά γραμμάριο πρωτεΐνης).

#### Συμπληρώματα διατροφής Μεθειονίνης

Η μεθειονίνη στα συμπληρώματα διατροφής ανευρίσκεται είτε μόνη της (ως L-Μεθειονίνη), είτε σε σκευάσματα που περιέχουν Βιταμίνες του συμπλέγματος Β (λόγω του ρόλου που διαδραματίζει η μεθειονίνη στον κύκλο του φολικού οξέος), είτε σε σκευάσματα πρωτεϊνών. Μια ειδική υποκατηγορία συμπληρωμάτων μεθειονίνης αποτελούν τα συμπληρώματα SAMe, στα οποία περιέχεται S-αδενοσυλομεθειονίνη (δείτε: Ενδοκυτταρικός μεταβολισμός Μεθειονίνης). Σε ορισμένες χώρες, η SAMe κυκλοφορεί ως φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα (δείτε: S-αδενοσυλομεθειονίνη (SAMe) στην κλινική πράξη).

#### Απορρόφηση Μεθειονίνης

Η απορρόφηση της μεθειονίνης, είτε των τροφών, είτε των συμπληρωμάτων λαμβάνει χώρα στο λεπτό έντερο, με το μεγαλύτερο ποσοστό αυτής να συμβαίνει στην

νήσιδα. Ο μηχανισμός απορρόφησης της μεθειονίνης από τα εντεροκύτταρα δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί <sup>(5,6)</sup>.

Ένα ποσοστό περίπου 20% της συνολικής προσλαμβανόμενης μεθειονίνης χρησιμοποιείται μεταβολικά από τα εντεροκύτταρα, τόσο για την κάλυψη των μεταβολικών τους αναγκών όσο και για την παραγωγή μεταβολιτών (όπως της SAMe, της ομοκυστεΐνης κ.α.), οι οποίοι εισέρχονται στην συστηματική κυκλοφορία <sup>(7)</sup>. Αξίζει, εντούτοις, να σημειωθεί ότι το ποσοστό της μεθειονίνης που απορροφάται από τον γαστρεντερικό αυλό και εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία μειώνεται επί λοίμωξης, καθώς χρησιμοποιείται τοπικά για την αύξηση των αυξημένων μεταβολικών αναγκών των εντεροκυττάρων <sup>(8,9)</sup>. Πέραν της μεθειονίνης, η αύξηση των μεταβολικών αναγκών των εντεροκυττάρων επί λοίμωξης αφορά και σε άλλα αμινοξέα (ιστιδίνη, λυσίνη, φαινυλαλανίνη, θρεονίνη και τρυπτοφάνη), γεγονός που προκαλεί μείωση της συνολικής τους απορρόφησης <sup>(8)</sup>.

## Ενδοκυττάριος μεταβολισμός Μεθειονίνης

Η μεθειονίνη που εισέρχεται στο εσωτερικό του κυττάρου είτε συμμετέχει στην πρωτεϊνοσύνθεση είτε συμμετέχει σε τέσσερα στενά συνδεδεμένα μεταβολικά μονοπάτια (**Εικόνα 40.2**):

1. τον κύκλο της μεθειονίνης (Methionine Cycle),
2. το μονοπάτι της διαθειώσης (Transsulfuration Pathway),
3. το μονοπάτι διάσωσης της μεθειονίνης (Methionine Salvation Pathway),
4. και τον κύκλο του φολικού οξέος (Folate Cycle).

Για την κατανόηση του βιολογικού ρόλου της μεθειονίνης είναι απαραίτητη η γνώση και κατανόηση των συγκεκριμένων μεταβολικών μονοπατιών καθώς και των παραγόμενων μεταβολιτών.

Το πρώτο βήμα στον μεταβολισμό της μεθειονίνης πραγματοποιείται με την επίδραση της αδενουλο-τρανσφεράσης της μεθειονίνης (MAT), η οποία καταλύει την βιοσύνθεση της S-αδενουλομεθειονίνης (SAM ή SAMe). Η SAMe αποτελεί τον καθολικό δότη μεθυλίου του οργανισμού, καθώς καταλύει πάνω από 100 αντιδράσεις μεθυλίωσης, συμπεριλαμβανομένων της μεθυλίωσης του DNA, του RNA, των πρωτεϊνών και των φωσφολιπιδίων. Επιπροσθέτως, αποτελεί το δεύτερο, μετά το ATP, συχνότερα χρησιμοποιούμενο ενζυμικό υπόστρωμα του οργανισμού <sup>(10)</sup>. Κάθε αλλαγή στην διαθεσιμότητα της SAMe μπορεί να έχει σημαντι-

κές επιπτώσεις επί της κυτταρικής ομοιοστασίας, της κυτταρικής ανάπτυξης, της διαφοροποίησης και της λειτουργικότητας. Η S-αδενουλομεθειονίνη, δωρίζοντας την μεθυλομάδα σε μόρια δέκτες, τρέπεται σε S-αδενουλο-ομοκυστεΐνη (SAH). Η αντίδραση αυτή λαμβάνει χώρα με την επίδραση των μεθυλοτρανσφερασών (MTs), μιας κατηγορίας ενζύμων που αριθμεί πάνω από 100 μέλη <sup>(11)</sup>.

Ένα μέρος της SAMe δεν συμμετέχει σε αντιδράσεις μεθυλίωσης και ως εκ τούτου δεν τρέπεται σε SAH, αλλά χρησιμοποιείται στην αναγέννηση της μεθειονίνης (οδός διάσωσης της μεθειονίνης- Methionine Salvation Pathway). Σε αυτό το μεταβολικό μονοπάτι η SAMe αποκαρβοξυλιώνεται, σχηματίζοντας μεθυλοθειαδενοσίνη (MTA) <sup>(12,13)</sup>. Το καρβοξύλιο που προέρχεται από την αποκαρβοξυλίωση της SAMe χρησιμοποιείται στον μεταβολισμό των πολυαμινών (πουρεσκίνη, σπερμιδίνη, σπερμίνη). Εν συνεχεία, η MTA, μέσω 6 ενζυμικών αντιδράσεων, τρέπεται σε μεθειονίνη, ολοκληρώνοντας την οδό διάσωσης της μεθειονίνης <sup>(12,13)</sup>.

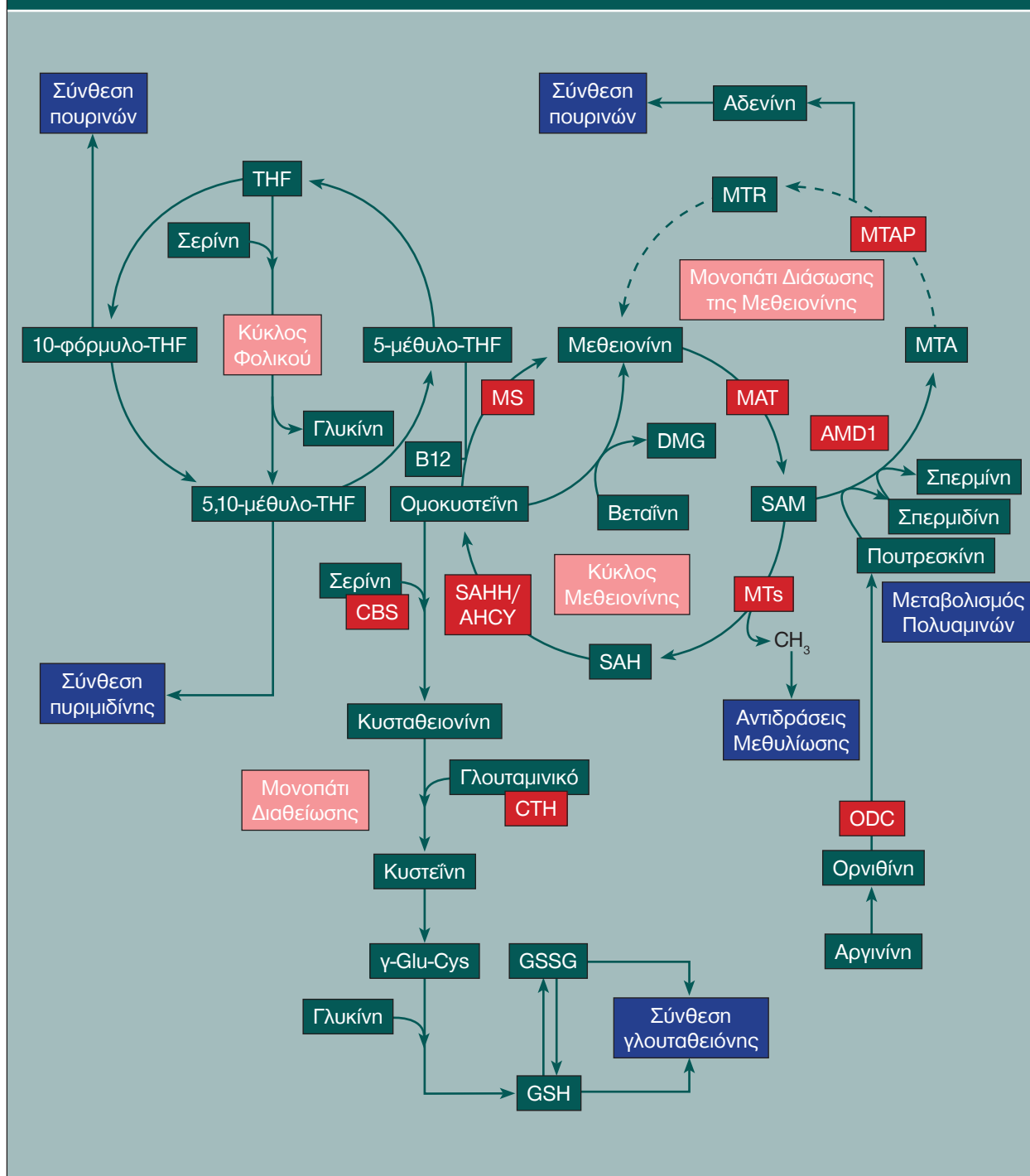
Η S-αδενουλο-ομοκυστεΐνη (SAH) που προκύπτει από την συμμετοχή της SAMe σε αντιδράσεις μεθυλίωσης, υδρολύεται με την επίδραση της υδρολάσης της S-αδενουλο-ομοκυστεΐνης (SAHH / AHCY) σε ομοκυστεΐνη και αδενουλοσίνη. Αξίζει να σημειωθεί ότι το SAH ασκεί ανασταλτική δράση στις SAMe -επαγόμενες αντιδράσεις μεθυλίωσης και ως εκ τούτου τα κύτταρα τείνουν να διατηρούν χαμηλές συγκεντρώσεις SAH.

Η ομοκυστεΐνη που παράγεται από την υδρόλυση της SAH είτε εισάγεται στο μεταβολικό μονοπάτι της διαθειώσης (Transsulfuration Pathway) είτε επαναμεθυλιώνεται, σχηματίζοντας εκ νέου μεθειονίνη, κλείνοντας με τον τρόπο αυτό τον κύκλο της μεθειονίνης.

Η επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης και ο σχηματισμός της μεθειονίνης γίνεται μέσω δυο μονοπατιών:

1. Το ένα μονοπάτι περιλαμβάνει την επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης μέσω του B12-εξαρτώμενου ενζύμου συνθετάση της μεθειονίνης. Η ομάδα μεθυλίου που απαιτείται για την μεθυλίωση λαμβάνεται από το 5-μεθυλο-τετραϋδροφολικό οξύ, το οποίο τρέπεται σε τετραϋδροφολικό οξύ. Η σύνθεση του 5-μεθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος από το 5,10-μεθυλο-τετραϋδροφολικό γίνεται παρουσία ενός FAD - εξαρτώμενου ένζυμου (αναγωγάση του 5,10-μεθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος (MTHFR) και ως εκ τούτου απαιτεί την παρουσία ριβοφλαβίνης (κύκλος του φολικού οξέος).
2. Το δεύτερο μονοπάτι χρησιμοποιεί ως δότη μεθυλίου την βεταΐνη, η οποία τρέπεται σε N,N-διμεθυλογλυκίνη (DMG).

## ΤΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΤΗΣ ΜΕΘΕΙΟΝΙΝΗΣ



Εικόνα 40.2: Τα μεταβολικά μονοπάτια της Μεθειονίνης (κύκλος της Μεθειονίνης, μονοπάτι της διαθείωσης, μονοπάτι διάσωσης της Μεθειονίνης και κύκλος του Φολικού οξέος).

**DMG:** N,N-διμεθυλογλυκίνη, **MS:** συνθετάση της μεθειονίνης, **MTs:** μεθυλοτρανσφεράσες, **MAT:** αδενοσυλο-τρανσφεράση της μεθειονίνης, **MTAP:** αδενοσυλο-τρανσφεράση της μεθειονίνης, **ODC:** δεκαρβοξυλάση ορνιθίνης, **SAH/AHCY:** υδρολάση της S-αδενοσυλ-ομοκυστεΐνης, **CBS:** β-συνθετάση της κυσταθειονίνης, **MTA:** μεθυλοθειαιδενοσίνη, **SAM:** S-αδενοσυλομεθειονίνη, **SAH:** S-αδενοσυλ-ομοκυστεΐνη, **MTA:** μεθυλοθειαιδενοσίνη, **MTAP:** φωσφορυλάση της μεθυλοθειαιδενοσίνης, **AMD1:** δεκαρβοξυλάση της S-αδενοσυλομεθειονίνης, **MTR:** μεθυλο-θειο-ριβόζη, **ΤΗF:** τετραϋδροφολικό, **CTH:** γ-λυάση της κυσταθειονίνης, **GSH & GSSG:** ανηγμένη και οξειδωμένη μορφή γλουταθειονίνης αντίστοιχα.

Η ομοκυστεΐνη, που δεν επαναμεθυλώνεται σε μεθειονίνη, εισέρχεται στο μεταβολικό μονοπάτι της διαθείωσης. Σε αυτό το μεταβολικό μονοπάτι, η ομοκυστεΐνη ενώνεται με ένα μόριο σερίνης και μετατρέπεται σε κυσταθειονίνη με την δράση του ενζύμου β-συνθετάση της κυσταθειονίνης (cystathionine β synthase, CBS). Στη συνέχεια, η κυσταθειονίνη καταβολίζεται σε κυστεΐνη και α-κετοβουτυρικό οξύ με τη δράση του ενζύμου γ-λυάση της κυσταθειονίνης (cystathionine gamma-lyase, CTH). Και τα δυο ένζυμα αυτά απαιτούν την ύπαρξη Β6 ως συνενζύμου. Η κυστεΐνη χρησιμοποιείται περαιτέρω στην πρωτεϊνοσύνθεση, στην σύνθεση ταυρίνης και στην σύνθεση γλουταθειονίνης. Ένα σημαντικό μεταβολικό προϊόν του μονοπατιού της διαθείωσης είναι το υδρόθειο (Σουλφίδιο του υδρογόνου- $H_2S$ ). Το  $H_2S$  αποτελεί σηματοδοτικό μόριο με κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο σε πληθώρα βιολογικών λειτουργιών (αντιοξειδωτική δράση, ρύθμιση μετάδοσης νευρικής ώσης, χάλαση λείων μυϊκών ινών, έκκριση ινσουλίνης και ρύθμιση φλεγμονώδους απόκρισης) <sup>(14,15)</sup>.

## Βιολογικός ρόλος Μεθειονίνης

Η μεθειονίνη συμμετέχει σε μια πληθώρα βιολογικών διεργασιών, που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της κυτταρικής ομοιοστασίας

### Πρωτεϊνοσύνθεση

Η μεθειονίνη αποτελεί ένα από τα πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα. Πέραν της συμβολής της στον σχηματισμό της πεπτιδικής αλυσίδας, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και στην ακεραιότητα αυτής. Πιο συγκεκριμένα, η μεθειονίνη διατάσσεται στην εξωτερική πλευρά της πεπτιδικής αλυσίδας, καθώς διαθέτει αντιοξειδωτικές ιδιότητες, προστατεύοντας την πεπτιδική αλυσίδα από το οξειδωτικό στρες <sup>(4)</sup>. Η επίδραση των ελευθέρων ριζών επί της μεθειονίνης, προκαλεί την οξειδωση αυτής σε σουλφοξειδία R - και S-μεθειονίνης, τα οποία με την επίδραση των ρεδοκτασών των σουλφοξειδίων μεθειονίνης ανάγονται σε μεθειονίνη <sup>(4)</sup>.

### Σύνθεση SAME

Οι σημαντικότερες ίσως βιολογικές λειτουργίες της μεθειονίνης προκύπτουν ως απόρροια του ότι αποτελεί το πρόδρομο μόριο σύνθεσης της S-αδενοσυλομεθειονίνης (SAME). Η SAME αποτελεί ένα μόριο με βιολογικό ρόλο-κλειδί στην διατήρηση της κυτταρικής ομοιοστασίας καθώς:

- **Αποτελεί τον καθολικό δότη μεθυλίου των βιολογικών συστημάτων:** η μεθυλομάδα της μεθειονίνης της SAME ενεργοποιείται από ένα φορτισμένο άτομο θείου που περιέχεται σε αυτή και

καθώς έχει μεγάλη ικανότητα αλληλεπίδρασης με άλλες ομάδες μεταφέρεται εύκολα σε μια μεγάλη ποικιλία υποδοχέων, συμπεριλαμβανομένων του DNA, του RNA, των ιστονών, των πρωτεϊνών, των φωσφολιπιδίων, της μελίνης, των πολυσακχαριτών, της χολίνης, των κατεχολαμινών καθώς και σε ένα μεγάλο εύρος μικρομοριακών ενώσεων, προκαλώντας την μεθυλίωσή τους. Η μεθυλίωση των ενώσεων αυτών επηρεάζει την λειτουργία τους, γεγονός που μεταφράζεται στην τροποποίηση ενός μεγάλου εύρους βιολογικών λειτουργιών, όπως η γονιδιακή έκφραση, η κυτταρική σηματοδότηση, η ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης κ.λ.π. <sup>(1,16)</sup>. Γίνεται ευκόλως αντιληπτό ότι κάθε αλλαγή στην διαθεσιμότητα της SAME μπορεί να έχει σημαντικές συνέπειες στην κυτταρική ανάπτυξη, στην διαφοροποίηση και στην κυτταρική λειτουργικότητα.

- **Επηρεάζει την δραστηριότητα της πρωτεΐνης SAMTOR:** η πρωτεΐνη SAMTOR αποτελεί μια προσφάτως περιγραφείσα ενδοκυττάρια πρωτεΐνη, η οποία δρα ως αναστολέας του σηματοδοτικού μονοπατιού mTORC1 (Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1 / Μηχανιστικός στόχος της ραπαμυκίνης) <sup>(17)</sup>. Ο μηχανιστικός στόχος της ραπαμυκίνης αποτελεί μέρος ενός εξελικτικά συντηρημένου μονοπατιού μεταγωγής σήματος, το οποίο ανταποκρίνεται σε αυξητικούς παράγοντες, μικροθρεπτικά συστατικά και μεταβολές των ενεργειακών επιπέδων του κυττάρου. Η διαταραχή της ρύθμισης της σηματοδότησης του μονοπατιού mTOR εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία πληθώρας νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου, των μεταβολικών νοσημάτων, των νευρολογικών διαταραχών και των φλεγμονωδών και αυτοάνοσων νόσων <sup>(18-21)</sup>. Η SAME φαίνεται ότι συνδέεται άμεσα με την πρωτεΐνη SAMTOR, αναστέλλοντας την δράση της και ως εκ τούτου ενεργοποιώντας το μονοπάτι mTORC1 <sup>(17)</sup>.
- **Συμβάλλει στην βιοσύνθεση και τον μεταβολισμό των πολυαμινών:** η SAME είναι απαραίτητη για την βιοσύνθεση των πολυαμινών (μέσω της οδού διάσωσης της μεθειονίνης). Οι πολυαμίνες συμβάλλουν στην διατήρηση της σταθερότητας και ακεραιότητας των πρωτεϊνών, του DNA και του RNA, διαθέτουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες οξειδωτικό στρες, ρυθμίζουν δε την δραστηριότητα των δίαυλων ιόντων <sup>(22)</sup>.

### Σύνθεση πουρινών και πυριμιδινών

Η στενή συσχέτιση του κύκλου της μεθειονίνης με τον κύκλο του φολικού οξέος καθιστά την μεθειονίνη ως απαραίτητο μικροθρεπτικό συστατικό για την σύνθεση των πουρινών και πυριμιδινών (**Εικόνα 40.2**) <sup>(1)</sup>. Επιπρο-

σθέτως, η παραγωγή αδενίνης ως μεταβολικού παραπροϊόντος της οδού διάσωσης της μεθειονίνης παρέχει ένα επιπλέον υπόστρωμα για τον μεταβολισμό των πουρινών <sup>(1)</sup>.

### Διατήρηση του δυναμικού οξειδοαναγωγής των κυττάρων

Η μεθειονίνη συμμετέχει εμμέσως στην διατήρηση του δυναμικού οξειδοαναγωγής των κυττάρων, καθώς είναι απαραίτητη στην σύνθεση της γλουταθειόνης <sup>(23)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, η γλουταθειόνη αποτελεί ένα τριπεπτίδιο, το οποίο συντίθεται σε όλα τα κύτταρα από γλουταμινικό οξύ, κυστεΐνη και γλυκίνη. Η κυστεΐνη παρέχεται στα κύτταρα από την ομοκυστεΐνη μέσω του μεταβολικού μονοπατιού της διαθειώσης. Η γλουταθειόνη είναι παρούσα τόσο σε ανηγμένη (GSH) όσο και σε οξειδωμένη (GSSG) μορφή, με την αναλογία GSH/GSSG να αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή του κυτταρικού οξειδοαναγωγικού δυναμικού <sup>(23)</sup>. Εκτός της αντιοξειδωτικής της δράσης, η ανηγμένη μορφή της γλουταθειόνης συμμετέχει και στην ενδοκυττάρια εξουδετέρωση τοξικών **(Εικόνα 39.8)**.

### Σύνθεση H<sub>2</sub>S

Η μεθειονίνη αποτελεί την κύρια πηγή θείου για την σύνθεση του υδρόθειου (Σουλφίδιο του υδρογόνου-H<sub>2</sub>S). Το H<sub>2</sub>S αποτελεί σηματοδοτικό μόριο με κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο σε πληθώρα βιολογικών λειτουργιών (αντιοξειδωτική δράση, ρύθμιση μετάδοσης νευρικής ώσης, χάλαση λείων μύϊκών ινών, έκκριση ινσουλίνης

και ρύθμιση φλεγμονώδους απόκρισης) <sup>(14,15,26)</sup>.

## Διατροφικές συστάσεις Μεθειονίνης

Η μεθειονίνη, όπως και η ισολευκίνη, η λευκίνη, η λυσίνη, η φαινυλαλανίνη, η θρεονίνη, η τρυπτοφάνη, η βαλίνη και η ιστιδίνη αποτελούν απαραίτητα αμινοξέα και πρέπει να λαμβάνονται μέσω της διατροφής για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού. Ως εκ τούτου, για τα αμινοξέα αυτά υφίστανται συγκεκριμένες διατροφικές απαιτήσεις, η περιγραφή των οποίων απαιτεί τον καθορισμό διατροφικών συστάσεων.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η EFSA δεν έχει προβεί στον καθορισμό διατροφικών συστάσεων για την μεθειονίνη. Ωστόσο, στα πλαίσια καθορισμού των διατροφικών συστάσεων της πρωτεϊνικής πρόσληψης <sup>(25)</sup>, η EFSA χρησιμοποίησε την μέση απαίτηση (Mean Requirement) για την μεθειονίνη και την κυστεΐνη, όπως αυτή καθορίστηκε το 2007 από τους WHO / FAO / UNU (World Health Organization / Food and Agriculture Organization of the United Nations / United Nations University) <sup>(26)</sup> **(Πίνακας 40.1)**.

Ο λόγος που οι συστάσεις αυτές καθορίστηκαν αθροιστικά για την μεθειονίνη και την κυστεΐνη οφείλεται στον μεταβολισμό της μεθειονίνης, καθώς μέσω της οδού της διαθειώσης η μεθειονίνη τρέπεται σε κυστεΐνη. Με βάση το παραπάνω, υπολογίζεται ότι η κυστεΐνη μπορεί να αντικαταστήσει περίπου το 30% των απαιτήσεων σε μεθειονίνη του οργανισμού <sup>(25)</sup>.

### ΜΕΣΗ ΑΠΑΙΤΗΣΗ ΜΕΘΕΙΟΝΙΝΗΣ ΚΑΙ ΚΥΣΤΕΪΝΗΣ (WHO / FAO / UNU, 2007)

Ηλικία	6 μηνών	1-2 ετών	3-10 ετών	11-14 ετών	15-18 ετών	>18 ετών
<b>Μέση Απαίτηση (Mean Requirement) για Μεθειονίνη και Κυστεΐνη (mg/kg ΣΒ/ημέρα)</b>	31	22	18	17	16	15*

\* Προκύπτει με στρογγυλοποίηση (Μεθειονίνη 10,4 mg/kg ΣΒ/ημέρα και Κυστεΐνη 4,1 mg/kg ΣΒ/ημέρα)

Πηγή: WHO/FAO/UNU (World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations/United Nations University), 2007. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation, WHO Technical Report Series, No 935. Geneva.

**Πίνακας 40.1: Μέση απαίτηση Μεθειονίνης και Κυστεΐνης σύμφωνα με τον WHO/FAO/UNU.**



## ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕΘΕΙΟΝΙΝΗΣ ΚΑΙ ΚΥΣΤΕΪΝΗΣ (ΙοΜ)

Ηλικία	0-6 μηνών	7-12 μηνών	1-3 ετών	4-8 ετών	9-13 ετών	14-18 ετών	>19 ετών	Κύηση	Γαλουξία
Μέση Εκτιμώμενη Απαίτηση (EAR) Μεθειονίνης και Κυστεΐνης (mg/kg ΣΒ/ημέρα)		30	22	18	Αγόρια	Αγόρια	15	20	21
					18	17			
					Κορίτσια	Κορίτσια			
					17	16			
Συνιστώμενη Ημε- ρήσια Διαιτητική Πρόσληψη (RDA) Μεθειονίνης και Κυστεΐνης (mg/kg ΣΒ/ημέρα)	59*	43	28	22	Αγόρια	Αγόρια	19	25	26
					22	21			
					Κορίτσια	Κορίτσια			
					21	19			

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI))

Πηγή: IoM (Institute of Medicine), 2005. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, 1467 cholesterol, protein and amino acids. National Academies Press, Washington D.C

**Πίνακας 40.2:** Διατροφικές συστάσεις Μεθειονίνης και Κυστεΐνης (Μέση Εκτιμώμενη Απαίτηση (EAR) & Συνιστώμενη Ημερήσια Διαιτητική Πρόσληψη (RDA)), σύμφωνα με το Institute of Medicine.

Εν αντιθέσει με την EFSA, το Ινστιτούτο Ιατρικής (Institute of Medicine) στις Ηνωμένες Πολιτείες έχει καθορίσει τόσο μέση εκτιμώμενη απαίτηση (EAR), όσο και συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) για τα απαραίτητα αμινοξέα (**Πίνακας 40.2**). Και στην περίπτωση αυτή οι διατροφικές συστάσεις καθορίστηκαν αθροιστικά για την μεθειονίνη και την κυστεΐνη <sup>(27)</sup>. Ο καθορισμός των συστάσεων αυτών έγινε με βάση την μέση απαίτηση για τα απαραίτητα αμινοξέα και την χρήση 2 συντελεστών μεταβλητότητας (12%).

## Μεθειονίνη στην κλινική πράξη

### Δηλητηρίαση από παρακεταμόλη

Η δηλητηρίαση από παρακεταμόλη αποτελεί την κύρια ένδειξη θεραπευτική χορήγησης μεθειονίνης. Μαζί με την Ν-ακετυλοκυστεΐνη, την κυστεαμίνη και την διμερκαπρόλη αποτελούν τις βασικές ουσίες-αντίδοτα της δηλητηρίασης από παρακεταμόλη <sup>(28)</sup>. Εξ αυτών η Ν-ακετυλοκυστεΐνη αποτελεί την θεραπεία πρώτης επιλογής. Παρά την ευρύτερη χρήση της Ν-ακετυλοκυστεΐνης στην καθημερινή πράξη, η μεθειονίνη αποτελεί μια εξίσου αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή, με το επιπλέον πλεονέκτημα της χαμηλότερης τιμής <sup>(28,29)</sup>. Ουσιαστικά, ο μηχανισμός δράσης και των δυο ουσιών είναι η αποκατάσταση των ενδοκυττάρων αποθηκών της γλουταθειόνης, καθώς η επαγόμενη από την παρακεταμόλη εξάντλησή τους προκαλεί την ενδοκυττάρια άθροιση αντιδραστικών μεταβολιτών και την πρόκληση ηπατοκυτταρικής βλάβης <sup>(30)</sup>.

Η χορήγηση της μεθειονίνης πρέπει να γίνεται εντός

10-12 ωρών από την λήψη της παρακεταμόλης. Το δοσολογικό σχήμα περιλαμβάνει την από του στόματος χορήγηση 2,5 gr μεθειονίνης ανά ώρα, έως την συνολική χορηγούμενη ποσότητα των 10 gr <sup>(28)</sup>.

Η αποτελεσματικότητα των αντιδότην της παρακεταμόλης <sup>(31)</sup> περιγράφεται στον **Πίνακα 40.3**.

### Νευροπάθεια και μυελονευροπάθεια από χρόνια έκθεση σε υποξειδίο του αζώτου (N<sub>2</sub>O)

Το υποξειδίο (ή πρωτοξειδίο) του αζώτου ενδείκνυται για την θεραπεία καταστάσεων βραχυχρόνιου πόνου ήπιας έως μέτριας έντασης, όταν είναι επιθυμητή η ταχεία έναρξη και η ταχεία υποχώρηση της αναλγησίας. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση ή η χρόνια έκθεση σε υποξειδίο του αζώτου προκαλεί λειτουργική αδρανοποίηση της βιταμίνης Β12, μέσω αναστολής της συνθέσεως της μεθειονίνης. Η αναστολή της συνθέσεως της μεθειονίνης προκαλεί αναστολή της μετατροπής της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη και 5-μεθυλο-τετραϋδροφολικό οξύ. Κατά συνέπεια, επηρεάζεται ο μεταβολισμός του φολικού οξέος και παρεμποδίζεται η σύνθεση του DNA, προκαλώντας μεγαλοβλαστικές μεταβολές στον μυελό των οστών και μυελονευροπάθεια <sup>(32-34)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μείωση της δραστηριότητας της συνθέσεως της μεθειονίνης εμφανίζεται τάχιστα μετά την εισπνοή του υποξειδίου του αζώτου (μέσος όρος εντός 46 λεπτών από την εισπνοή) και παραμένει για 3-4 ημέρες, γεγονός που υποδηλώνει μη αναστρέψιμη λειτουργική διαταραχή της Β12 <sup>(35)</sup>.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΑΝΤΙΔΟΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗ ΑΠΟ ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗ				
	Μεθειονίνη	N-ακετυλοκυστεΐνη	Κυσταεμίνη	Διμερκαπρόλη
<b>Έναρξη χορήγησης μεταξύ 0 και 10 ωρών από την υπερδοσολογία</b>				
Θνησιμότητα	0%	0%	0%	4%
Ηπατοτοξικότητα	9%	6%	7%	Δεν υπάρχουν στοιχεία
<b>Έναρξη χορήγησης μεταξύ 10 και 24ωρών από την υπερδοσολογία</b>				
Θνησιμότητα	5%	1%	8%	Δεν υπάρχουν στοιχεία
Ηπατοτοξικότητα	38%	25%	57%	Δεν υπάρχουν στοιχεία
<b>Έναρξη χορήγησης μεταξύ 0 και 24ωρών από την υπερδοσολογία</b>				
Θνησιμότητα	1%	0,7%	2%	4%
Ηπατοτοξικότητα	16%	18%	20%	Δεν υπάρχουν στοιχεία

Πηγή: Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Database System Review 2009

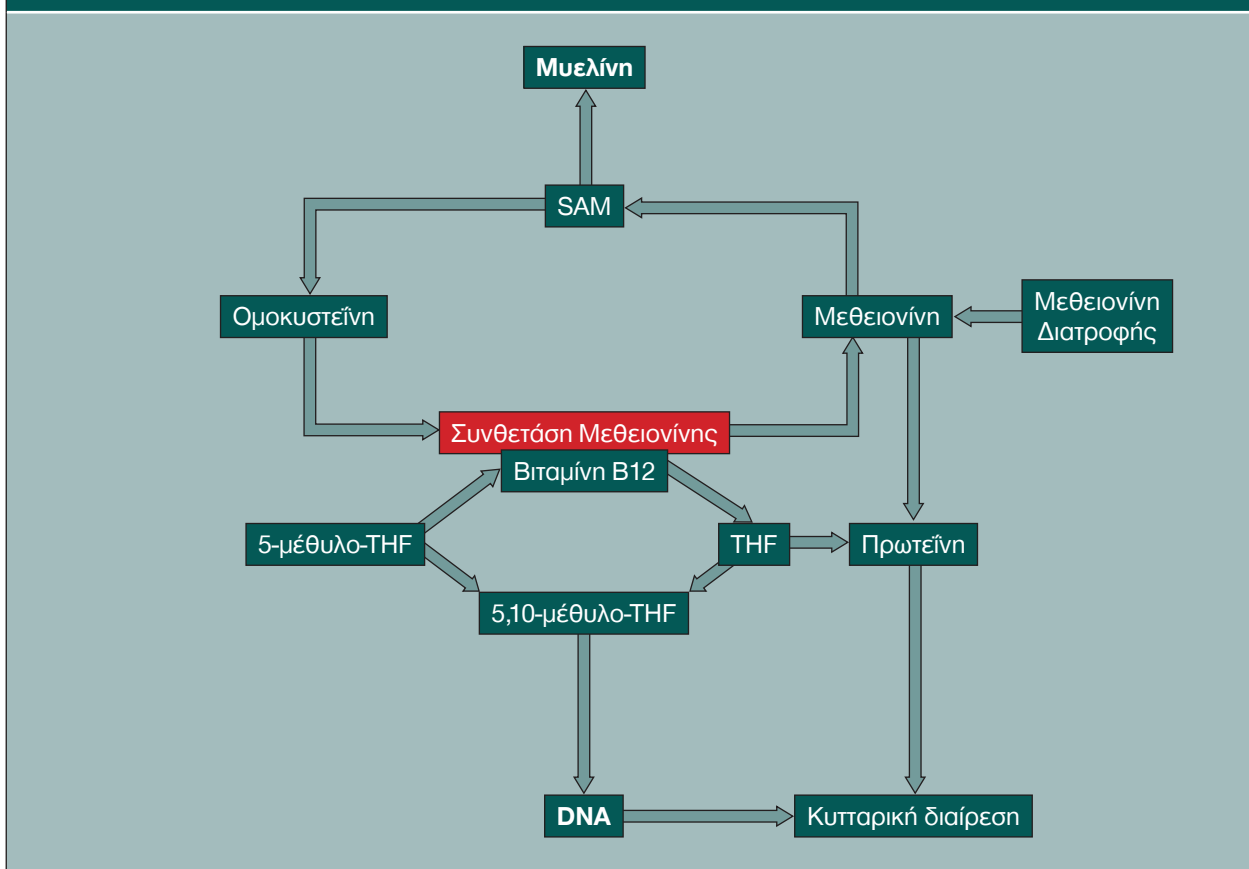
Πίνακας 40.3: Κλινική αποτελεσματικότητα αντιδότων Παρακεταμόλης.

Επιπροσθέτως, η διαταραχή της αναγέννησης της μεθειονίνης προκαλεί με την σειρά της διαταραχή στην σύνθεση της S-αδενοσυλομεθειονίνης (SAME), διαταραχή στην διαδικασία της μεθυλίωσης στο ΚΝΣ και υποξεία συνδυασμένη εκφύλιση του νωτιαίου μυελού <sup>(36)</sup> (Εικόνα 40.3).

Σε μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα, η χορήγηση μεθειονίνης προ της έκθεσης σε υποξείδιο του αζώτου είχε ως αποτέλεσμα την προστατευτική δράση έναντι της εμφάνισης νευροπάθειας και μυελοπάθειας <sup>(37)</sup>, γεγονός που έθεσε το ερώτημα κατά πόσον η αντίστοιχη χορήγηση σε ανθρώπους προ ή μετά την έκθεση σε υποξείδιο του αζώτου θα είχε κλινικό όφελος (methionine-conserving hypothesis). Οι αντίστοιχες βιβλιογραφικές αναφορές σε ανθρώπους είναι περιορισμένες και αφορούν πολύ μικρό αριθμό ασθενών <sup>(35)</sup>. Σε αυτές, η χορήγηση μεθειονίνης συνοδεύτηκε από βελτίωση των αιματολογικών παραμέτρων, χωρίς ωστόσο να αποδειχθεί ότι η βελτίωση πρόεκυψε ως απόρροια της αναπλήρωσης της μεθειονίνης. Παρά ταύτα, οι συγγραφείς θεωρούν ότι το ασφαλές προφίλ της βραχυχρόνιας χορήγησης μεθειονίνης, σε συνδυασμό με το θεωρητικό υπόβαθρο της methionine-conserving hypothesis, καθιστούν την χορήγηση μεθειονίνης ως μια εξαιρετική επιλογή για την πρόληψη ή/και αντιμετώπιση των επιπλοκών από την χρόνια ή επανειλημμένη χορήγηση υποξειδίου του αζώτου <sup>(35)</sup>.

## S-αδενοσυλομεθειονίνη (SAME) στην κλινική πράξη

Σε αντίθεση με τη μεθειονίνη, η S-αδενοσυλομεθειονίνη έχει χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά σε ένα σημαντικότατο μεγαλύτερο εύρος κλινικών παθολογιών. Όπως προαναφέρθηκε, η SAME αποτελεί τον καθολικό δότη μεθυλίων στον ανθρώπινο οργανισμό και εμπλέκεται σε πάνω από 100 αντιδράσεις μεθυλίωσης, επηρεάζοντας την λειτουργία εξαιρετικά σημαντικών βιολογικών μονοπατιών. Πιο συγκεκριμένα, η μεθυλίωση αποτελεί την δωρεά μιας μεθυλομάδας (CH<sub>3</sub>) σε ένα μόριο δέκτη, όπως του DNA, των πρωτεϊνών, των φωσφολιπιδίων, των ελεύθερων αμινοξέων και των νευροδιαβιβαστών, τροποποιώντας την λειτουργία τους. Επί παραδείγματι, η μεθυλίωση του DNA μπορεί να ενεργοποιήσει ή να απενεργοποιήσει την μεταγραφή γονιδίων, η μεθυλίωση των πρωτεϊνών οδηγεί σε μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, επηρεάζοντας την δομή και λειτουργία τους, η δε μεθυλίωση των φωσφολιπιδίων είναι απαραίτητη για την ακεραιότητα των κυτταρικών μεμβρανών και την βέλτιστη λειτουργία των κυτταρικών υποδοχέων. Η διαταραχή της μεθυλίωσης εμπλέκεται παθοφυσιολογικά σε μια πληθώρα νοσημάτων, γεγονός που εξηγεί και την ευρύτερη χρήση της SAME στην κλινική πράξη.

**ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕΘΕΙΟΝΙΝΗΣ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ B12**


Εικόνα 40.3: Αλληλεπίδραση Μεθειονίνης και Βιταμίνης B12 στην σύνθεση του DNA και στην μεθυλίωση της μυελίνης.

Η χρήση της SAMe σε έναν σημαντικό αριθμό νοσημάτων εξηγεί το γεγονός ότι σε αρκετές χώρες, όπως η Ρωσία, η Ινδία και η Νότιος Κορέα, κυκλοφορεί ως φαρμακευτικό ιδιοσκευάσμα (Samyr, Adomet, Heptral, Donamet, Transmetil, Gumbal, Ademethionine). Στις ΗΠΑ κυκλοφορεί ως συμπλήρωμα διατροφής, ενώ στην Ευρωπαϊκή Ένωση κυκλοφορεί και ως συμπλήρωμα και ως φαρμακευτικό ιδιοσκευάσμα. Μάλιστα, στην Ιταλία η δοσολογία των 250 mg είναι το όριο για την ταξινόμηση ενός προϊόντος που περιέχει SAMe ως φαρμακευτικού ή ως συμπληρώματος διατροφής. Σκευάσματα που περιέχουν περισσότερο από 250 mg ανά δισκίο θεωρούνται ως φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα.

Αν και αρκετές μελέτες διεξήχθησαν με παρεντερική χορήγηση SAMe, οι συννηθέστερες φαρμακοτεχνικές μορφές που διατίθενται στην αγορά είναι δισκία με εντερική επικάλυψη. Οι συννηθέστερες περιεκτικότητες κυμαίνονται από 200 και 400 mg ανά δισκίο, με την πλειονότητα των διεξαχθέντων μελετών να έχει πραγματοποιηθεί με την χορήγηση 800 - 1.600 mg SAMe ημερησίως, χωρισμένη σε επιμέρους δόσεις ανά 6ωρο, 8ωρο ή 12ωρο.

Η χορήγηση υψηλών δόσεων είναι απαραίτητη για την παράκαμψη της πτωχής βιοδιαθεσιμότητας του μορίου. Πιο συγκεκριμένα, η SAMe απορροφάται πτωχά από τον εντερικό βλεννογόνο του λεπτού εντέρου παρά την υψηλή διαλυτότητά του. Η απορρόφησή του γίνεται κατά πάσα πιθανότητα παρακυτταρικά, καθώς δεν έχει περιγραφεί κυτταρικός μεταφορέας επί των εντεροκυττάρων. Ως εκ τούτου, οδηγεί αναλογικά σε αύξηση της χορηγούμενης δόσης.

Ο επιμέρους καταμερισμός της ημερήσιας χορηγούμενης δόσης σε μικρότερες συνιστάται λόγω της φαρμακοκινητικής της SAMe, καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 100 λεπτά και το μέγιστο της συγκέντρωσης στο πλάσμα επιτυγχάνεται 3-5 ώρες μετά την από του στόματος λήψη. Περίπου το 50% της SAMe, που απορροφάται από το έντερο, μεταβολίζεται στο ήπαρ. Δεν έχει καθοριστεί οδός απέκκρισης.

### Νευροψυχιατρικά νοσήματα

Η διαταραχή της μεθυλίωσης εμπλέκεται παθοφυσιολογικά σε μια πληθώρα νευροψυχιατρικών νοσημάτων,

όπως είναι η κατάθλιψη και η άνοια <sup>(39,40)</sup> και αποτελεί τον στόχο θεραπειών για την πρόληψη και την βελτίωση της πρόγνωσης των νοσημάτων αυτών καθώς και για την ενίσχυση του θεραπευτικού οφέλους υφιστάμενων θεραπειών <sup>(39,41)</sup>.

### Κατάθλιψη

Σε πειράματα σε ζώα η χορήγηση SAMe συνοδεύτηκε από αύξηση της συγκέντρωσης των νευροδιαβιβαστών μονοαμίνης (σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης) στο ΚΝΣ <sup>(42)</sup>, αύξηση του ντοπαμινεργικού τόνου <sup>(43)</sup> και αύξηση της πυκνότητας και της δραστηριότητας των β-αδρενεργικών υποδοχέων του ΚΝΣ <sup>(44,45)</sup>, υποδηλώνοντας αντικαταθλιπτικές ιδιότητες, που προσομοιάζουν με αυτές των αναστολέων MAO. Σε πειράματα σε επίμους, η χρόνια θεραπεία με SAMe οδήγησε σε σημαντική αύξηση της εξαρτώμενης από ασβέστιο / εξαρτώμενης από καλμοδουλίνη πρωτεϊνικής κινάσης II (CaMKII) στα συναπτικά κυστίδια του ιππόκαμπου καθώς και σημαντική αύξηση της συναμίνης I στο συναπτικό κυτοσόλιο του ιππόκαμπου και του μετωπιαίου φλοιού <sup>(46)</sup>. Τα κλασικά αντικαταθλιπτικά ενεργοποιούν την CaMKII και την συναμίνη, γεγονός που υποδηλώνει ότι και η SAMe διαθέτει αντικαταθλιπτική δράση, ασκώντας ρυθμιστική δράση στην απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών.

Στον άνθρωπο, η αντικαταθλιπτική δράση της SAMe περιγράφηκε πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας του '70 <sup>(47)</sup>. Οι πρώτες κλινικές μελέτες διεξήχθησαν με την παρεντερική χορήγηση SAMe, έως την δεκαετία του '80, όταν κατέστη δυνατή η παρασκευή από του στόματος, φαρμακοτεχνικής μορφής <sup>(48)</sup>.

Έως σήμερα έχουν διεξαχθεί πάνω από 50 κλινικές μελέτες που αξιολογούν την κλινική αποτελεσματικότητα της SAMe στις καταθλιπτικές διαταραχές, μεταξύ των οποίων 17 ανοιχτές (708 ασθενείς), 19 τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (878 ασθενείς) και 21 ελεγχόμενες μελέτες σε συνολικά 1.591 ασθενείς, που συνέκριναν την δράση της SAMe με αυτή των αντικαταθλιπτικών δισκίων (κυρίως των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών) <sup>(38)</sup>. Η περιγραφή σε πρώιμες μελέτες περιπτώσεων υπομανίας ή μανίας, που απεδόθησαν στην χορήγηση του SAMe <sup>(49-53)</sup>, περιόρισε την διεξαγωγή μεταγενέστερων προοπτικών κλινικών μελετών σε μονοπολικά μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια.

- **Μελέτες σύγκρισης SAMe με placebo:** συνολικά έχουν διεξαχθεί 19 τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της SAMe στην κατάθλιψη. Σε αυτές που διεξήχθησαν μεταξύ 1976 και 1988 χρησιμοποιήθηκαν παρεντερικές μορφές SAMe (ενδοφλέβια χορήγηση 200-400 mg ημερησίως ή ενδομυϊκά 45-50 mg ημερησίως), ενώ από την δεκαετία του '90 και έπειτα χρησιμοποιήθηκαν

από του στόματος φαρμακοτεχνικές μορφές (800-1.600 mg σταθεροποιημένης SAMe με εντερική επικάλυψη) <sup>(38)</sup>. Συνολικά, σε 12 από τις 19 RPCTs η αντικαταθλιπτική δράση της SAMe ήταν σημαντικά υψηλότερη του εικονικού φάρμακου, αν και σε αρκετές εξ αυτών δεν χρησιμοποιήθηκαν διαγνωστικά κριτήρια μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής ή η μείζων καταθλιπτική διαταραχή δεν αποτέλεσε την πρωταρχική διάγνωση.

- **Μελέτες σύγκρισης SAMe με αντικαταθλιπτικά:** αρκετές διπλές τυφλές, τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες συνέκριναν την αντικαταθλιπτική δράση της SAMe με αυτή των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, της νομιφενσίνης, της μιναπρίνης και της εσκιταλοπράμης. Η πλειονότητα των διεξαχθέντων μελετών πάντως αφορούσε στην σύγκριση με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (κλομιπραμίνη, αμιτριπτυλίνη, ιμιπραμίνη) <sup>(54-64)</sup> και σε αυτές η χορήγηση της SAMe συνοδεύτηκε από την ίδια κλινική αποτελεσματικότητα με αυτή των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε 2 μετα-αναλύσεις <sup>(64,65)</sup>, γεγονός που καθιστά την SAMe ως μια αποτελεσματική εναλλακτική των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών με το σημαντικό πλεονέκτημα των μικρότερων ανεπιθύμητων ενεργειών (στυτική δυσλειτουργία και αύξηση βάρους).
- **Μελέτες συχορήγησης SAMe και αντικαταθλιπτικών:** σε έναν μικρό αριθμό μελετών η χορήγηση SAMe επικουρικά της κλασικής αντικαταθλιπτικής αγωγής (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, SSRI's, SNRI's, μιανσερίνη) σε πάσχοντες από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή συνοδεύτηκε από πρόσθετο θεραπευτικό όφελος <sup>(67-70)</sup>. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση στην οποία εξετάστηκε η επιπρόσθετη αντικαταθλιπτική επίδραση μιας κατηγορίας nutraceuticals, συμπεριλαμβανομένης της SAMe <sup>(71)</sup>.
- **Μελέτες χορήγησης SAMe σε πάσχοντες από κατάθλιψη και συνυπάρχουσες νοσηρότητες:** ένας σημαντικός αριθμός μελετών έχει διεξαχθεί σε πάσχοντες από κατάθλιψη με συνυπάρχουσες νοσηρότητες, όπως λοίμωξη από HIV <sup>(72)</sup>, νόσο του Parkinson <sup>(73-76)</sup>, οστεοαρθρίτιδα <sup>(38)</sup> και ινομυαλγία <sup>(38)</sup>. Ο μηχανισμός με τον οποίο η SAMe βελτιώνει την καταθλιπτική συμπτωματολογία στις παθήσεις αυτές διαφέρει. Επί παραδείγματι, σε πάσχοντες από HIV λοίμωξη έχουν περιγραφεί χαμηλές συγκεντρώσεις SAMe στο ENY <sup>(77)</sup>. Αντίστοιχα, σε πάσχοντες από νόσο του Parkinson υπό αγωγή με L-Dopa, έχουν περιγραφεί χαμηλές συγκεντρώσεις SAMe στο πλάσμα <sup>(78)</sup>, το ΚΝΣ <sup>(79)</sup> και το ήπαρ <sup>(79)</sup>. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις SAMe σε ασθενείς που λαμβάνουν L-Dopa οφείλονται στην μεθυλίωση της L-Dopa σε 3-O-μεθυλ-Dopa, μια αντίδραση μεθυ-

λίωσης που χρησιμοποιεί ως δότη μεθυλίου την SAMe<sup>(38)</sup>. Τέλος, σε πάσχοντες από οστεοαρθρίτιδα ή ινομυαλγία η βελτίωση της διάθεσης προκύπτει ως απόρροια της ευεργετικής επίδρασης της χορήγησης της SAMe στο άλγος των ασθενών αυτών. Πιο συγκεκριμένα, σε πληθώρα μελετών, η χορήγηση SAMe σε πάσχοντες από οστεοαρθρίτιδα<sup>(80-87)</sup> και ινομυαλγία<sup>(88-90)</sup> συνοδεύτηκε από σημαντική κλινική βελτίωση του άλγους.

Μια συχνή συνυπάρχουσα νοσηρότητα σε άρρηνες ασθενείς με κατάθλιψη είναι η σεξουαλική δυσλειτουργία, η οποία εμφανίζεται ως απόρροια τόσο της νόσου όσο και της αντικαταθλιπτικής αγωγής<sup>(91)</sup>. Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, η προσθήκη SAMe στην αντικαταθλιπτική αγωγή (SSRI/SNRI) συνοδεύτηκε από βελτίωση της σεξουαλικής λειτουργίας (βελτίωση της διέγερσης και μείωση του βαθμού της στυτικής δυσλειτουργίας) εν συγκρίσει με το εικονικό φάρμακο, δημιουργώντας το υπόβαθρο για την διεξαγωγή μεγαλύτερου μεγέθους μελετών για την καλύτερη αξιολόγηση του θεραπευτικού δυναμικού της SAMe επί της σεξουαλικής δυσλειτουργίας των πασχόντων από κατάθλιψη<sup>(92)</sup>.

Τέλος, η μείζων καταθλιπτική διαταραχή συχνά συνοδεύεται από γνωστική εξασθένηση. Σε αρκετές προκλινικές μελέτες<sup>(93-95)</sup>, η χορήγηση SAMe ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα nutraceuticals συνοδεύτηκε από βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας. Σε μια πρόσφατη δευτερεύουσα ανάλυση δεδομένων από μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη<sup>(96)</sup>, η χορήγηση SAMe (1.600 mg ημερησίως, per os) σε πάσχοντες από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή βελτίωσε δύο συναφείς με την μνήμη γνωστικές λειτουργίες (ανάκληση και εύρεση λέξεων). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η χορήγηση SAMe μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην διαταραχή των γνωστικών διαταραχών που σχετίζονται με την μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και καθιστούν αναγκαία την διεξαγωγή περαιτέρω μελετών για την αξιολόγηση του εάν η επίδραση αυτή είναι ανεξάρτητη από την βελτίωση της συμπτωματολογίας της κατάθλιψης<sup>(38)</sup>.

### Σχιζοφρένεια

Η επιθετικότητα στην σχιζοφρένεια έχει συνδεθεί με μια γενετική παραλλαγή του γονιδίου της κατεχόλης-Ο-μεθυλοτρανσφεράσης (catechol - O - methyltransferase, COMT). Το γονίδιο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη COMT, ενός ενζύμου που είναι κρίσιμο για την νευροδιαβίβαση (αποδομεί την συναπτική ντοπαμίνη και την νοραδρεναλίνη και διαδραματίζει έναν ειδικό ρόλο στον καταβολισμό της ντοπαμίνης του προμετωπιαίου φλοιού)<sup>(97)</sup>. Η SAMe αυξάνει την ενζυμική δραστηριότητα της COMT<sup>(98)</sup> και ως εκ τούτου η χορήγηση της εξετάστηκε ως μια δυνητική θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση της επιθετικότητας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Πράγματι,

η χορήγηση της SAMe (1.600 mg ημερησίως, per os) σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και πολυμορφισμό COMT χαμηλής δραστηριότητας, συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση της επιθετικότητας, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου<sup>(99)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι πολυμορφισμοί του γονιδίου της COMT έχουν περιγραφεί και σε λοιπές νευροψυχιατρικές νόσους, όπως η ΔΕΠΥ και η κατάθλιψη, ενώ μπορεί και να επηρεάσουν και την δράση ψυχιατρικών φαρμάκων, όπως των αντικαταθλιπτικών. Ως εκ τούτου καταδεικνύουν έναν ευρύτερα προστατευτικό μηχανισμό της SAMe στις νευροψυχιατρικές νόσους.

### Σύνδρομο μικροελλείμματος 22q11.2

Το σύνδρομο μικροελλείμματος 22q11.2 (DS) αποτελεί μια χρωμοσωμική ανωμαλία που προκαλεί συγγενείς ανωμαλίες (συγγενείς καρδιοπάθειες, ανωμαλίες της υπερώας και δυσμορφίες προσώπου, αγενεσία νεφρού, υποπλασία αδαμαντίνης, ατρησία πρωκτού), αναπτυξιακή καθυστέρηση και ανοσοανεπάρκεια, λόγω απλασίας ή υποπλασίας του θύμου. Ένα χαρακτηριστικό, επίσης, του συνδρόμου είναι η υψηλή επίπτωση μαθησιακών διαταραχών και ψυχιατρικών εκδηλώσεων (διαταραχή υπερκινητικότητας και ελλειμματικής προσοχής, σχιζοφρένεια)<sup>(100)</sup>.

Το ευρύ φάσμα του κλινικού φαινοτύπου περικλείει σύνδρομα που στο παρελθόν είχαν χωριστεί σε επιμέρους διακριτά σύνδρομα (π.χ. σύνδρομο DiGeorge, υπερώιο-καρδιο-προσωπικό σύνδρομο, καρδιοπροσωπικό σύνδρομο). Πλέον, θεωρούνται αιτιολογικά ταυτόσημα και αναφέρονται ως σύνδρομο μικροελλείμματος 22q11.2. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το σύνδρομο οφείλεται στην διαγραφή 3 εκατομμύριων ζευγών βάσεων στην χρωμοσωμική περιοχή 22q11.2, που πλαισιώνεται από επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες χαμηλού αριθμού αντιγράφων. Μεταξύ των διαγραφέντων βάσεων περιλαμβάνεται ένα αντίγραφο του γονιδίου της κατεχόλης-Ο-μεθυλοτρανσφεράσης.

Η ιδιότητα της SAMe να αυξάνει την ενζυμική δραστηριότητα της COMT<sup>(98)</sup>, οδήγησε στο να προταθεί ως μια δυνητική θεραπευτική επιλογή στην βελτίωση των ψυχιατρικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με σύνδρομο μικροελλείμματος 22q11.2. Σε μια σχετικά πρόσφατη διπλά τυφλή τυχαίοποιημένη μελέτη δισταυρούμενης μετάβασης, η από του στόματος χορήγηση SAMe (1.600 mg ημερησίως) για 12 εβδομάδες συνοδεύτηκε από βελτίωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε παιδιά με σύνδρομο μικροελλείμματος 22q11.2 και συνυπάρχουσας κατάθλιψης<sup>(101)</sup>. Το γεγονός αυτό καθιστά αναγκαία την διεξαγωγή περισσότερων και μεγαλύτερου μεγέθους μελετών για τον καθορισμό του ρόλου της SAMe στην βελτίωση των ψυχιατρικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με σύνδρομο μικροελλείμματος 22q11.2.

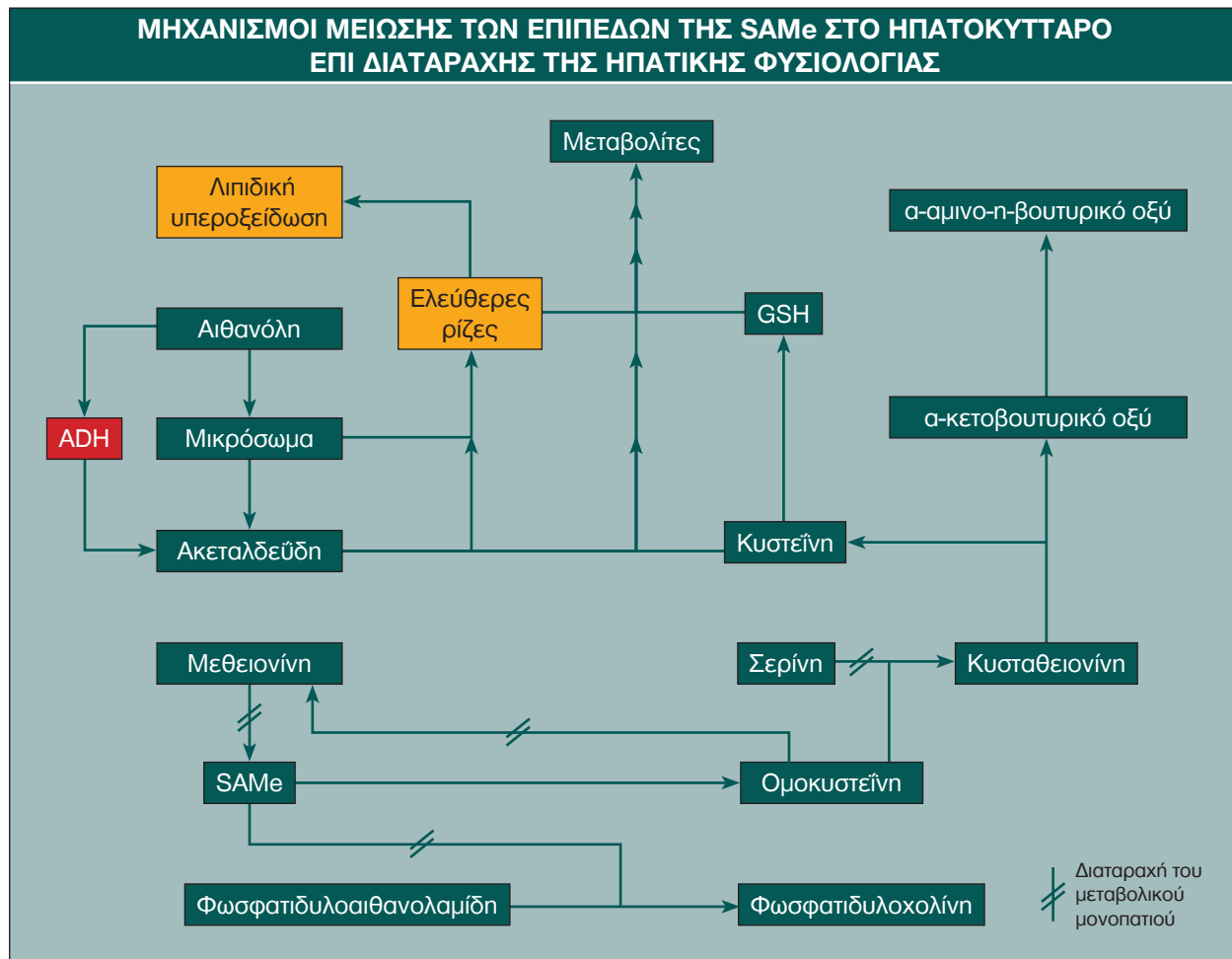
### Ηπατοπάθειες

Σε μια πληθώρα ηπατοπαθειών, όπως η ηπατίτιδα και η κίρρωση του ήπατος, αλκοολικής ή ιογενούς αιτιολογίας, παρατηρείται σημαντική μείωση των επιπέδων της SAMe στο ηπατοκύτταρο <sup>(102)</sup>. Οι μηχανισμοί που προκαλούν αυτή την μείωση είναι πολλαπλοί και περιλαμβάνουν:

1. Την διαταραχή της μετατροπής της μεθειονίνης σε SAMe, λόγω της μειωμένης δραστηριότητας της αδενουλο-τρανοφεράσης της μεθειονίνης (MAT) <sup>(102)</sup>.
2. Την αυξημένη μετατροπή της SAMe σε γλουταθειόνη, λόγω των αυξημένων αναγκών του ηπατοκυττάρου σε γλουταθειόνη (λόγω της αυξημένης παραγωγής ελευθέρων ριζών <sup>(103)</sup>, λόγω της συμμετοχής της γλουταθειόνης στον καταβολισμό της ακεταλδεΐδης <sup>(103)</sup> και λόγω της διαφυγής της γλουταθειόνης εκτός του ηπατοκυττάρου <sup>(104)</sup> **(Εικόνα 40.4)**.

3. Την μειωμένη μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη, λόγω της συχνής συνυπάρχουσας έλλειψης φολικού οξέος σε ασθενείς με χρόνια κατανάλωση αλκοόλ <sup>(102)</sup> και ως εκ τούτου την μείωση της μεθειονίνης που διατίθεται για την σύνθεση SAMe **(Εικόνα 40.4)**.

Η μείωση των επιπέδων της SAMe στο ηπατοκύτταρο προκαλεί διαταραχή όλων των φυσιολογικών λειτουργιών που εξαρτώνται από αυτή, όπως είναι η μεθυλίωση, η σύνθεση των πολυαμινών, η σύνθεση της κυστεΐνης, της ταυρίνης και της γλουταθειόνης και ο κύκλος του φολικού οξέος. Η διαταραχή των λειτουργιών που εξαρτώνται από την SAMe εμπλέκεται παθοφυσιολογικά στην ηπατική βλάβη. Ως εκ τούτου, η αναπλήρωση των επιπέδων, μπορεί να επηρεάσει θετικά την πρόγνωση των νοσημάτων αυτών. Η αναπλήρωση των ενδοηπατικών επιπέδων SAMe, κατόπιν της από του στόματος ή παρεντερικής χορήγησης SAMe, επιτυγχάνεται εύκολα χάρη στην ιδιαίτερη φαρμακοκινητική του, καθώς το 50% της συνολικής συστηματικής ποσότητας εισέρχε-



**Εικόνα 40.4:** Μηχανισμοί μείωσης των επιπέδων της SAMe στο ηπατοκύτταρο επί διαταραχής της ηπατικής φυσιολογίας. **ADH:** αλκοολική αφυδρογονάση, **GSH:** γλουταθειόνη.

ται στο ηπατοκύτταρο, προκειμένου να μεταβολιστεί.

Οι σημαντικότερες βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με τον ρόλο της SAMe στις ηπατοπάθειες αφορούν στην ενδοηπατική χολόσταση και στην αλκοολική κίρρωση και οι προτεινόμενοι μηχανισμοί δράσης περιλαμβάνουν την αναπλήρωση των ενδοηπατικών επιπέδων της SAMe, που συνοδεύεται από αύξηση των ενδοηπατικών επιπέδων γλουταθειόνης και αύξηση της σύζευξης των χολικών αλάτων με ταυρίνη <sup>(102)</sup>.

### Ενδοηπατική χολόσταση

Η χορήγηση της SAMe σε ασθενείς με ενδοηπατική χολόσταση συνοδεύεται από εργαστηριακή βελτίωση τόσο των δεικτών της χολόστασης (αλκαλική φωσφατάση, γ-γλουταμυλοτρανσφεράση και χολερυθρίνη) καθώς και των κλινικών ευρημάτων και συμπτωμάτων αυτής (ίκτερος και κνησμός) <sup>(102,105)</sup>. Η χολόσταση που βελτιώνεται από την χορήγηση της SAMe αφορά σε χρόνιες ηπατοπάθειες (όπως η χρόνια ενεργός ηπατίτιδα και η κίρρωση, συμπεριλαμβανομένης της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης) <sup>(106)</sup>, στην χολόσταση της κύψης <sup>(107)</sup> και στην χολόσταση που προκαλείται από ανδρογόνα ή οιστρογόνα <sup>(102)</sup>. Μάλιστα, όσον αφορά στην χολόσταση της κύψης, η συνδυασμένη χορήγηση SAMe και ουροοδεοξυχολικού οξέος συνοδεύεται από μείωση του ποσοστού των καισαρικών τομών, των πρόωγων γεννήσεων και της περιγεννητικής ασφυξίας <sup>(108)</sup>.

### Αλκοολική κίρρωση

Η πλέον εντυπωσιακή βιβλιογραφική αναφορά σχετικά με τον ρόλο της SAMe στις ηπατοπάθειες αφορά στην αλκοολική κίρρωση <sup>(108)</sup>. Σε αυτή την πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη που αφορούσε σε 123 ασθενείς με αλκοολική κίρρωση, η χορήγηση SAMe συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική μείωση της θνησιμότητας και του ποσοστού των ασθενών που απαιτούσε μεταμόσχευση ήπατος. Ενδιαφέρον είναι επίσης το γεγονός ότι η χορήγηση SAMe σε ασθενείς με κατάχρηση αλκοόλ με ή χωρίς την ύπαρξη κίρρωσης και μείζονα καταθλιπτική διαταραχή βελτιώνει σημαντικά την καταθλιπτική συμπτωματολογία <sup>(110)</sup>.

### Οστεοαρθρίτιδα

Σε μια πληθώρα κλινικών μελετών που διεξήχθησαν τις δεκαετίες του '80 και '90 περιγράφηκε σημαντική κλινική βελτίωση του άλγους της οστεοαρθρίτιδας γόνατος και ισχίου κατόπιν χορήγησης SAMe από του στόματος <sup>(80-87)</sup>. Η βελτίωση του άλγους εμφανίζεται αργότερα, αλλά είναι ταυτόσημη αυτής που παρατηρείται με την λήψη NSAIDs, όπως ινδομεθακίνης <sup>(83)</sup>, ναπροξένης <sup>(84)</sup>, πιροξικάμης <sup>(85)</sup>, ιβουπροφένης <sup>(87)</sup> και σελεκοξίμπης <sup>(111)</sup>. Ο μηχανισμός της αναλγητικής και αντιφλεγμονώδους δράσης της SAMe παραμένει άγνωστος <sup>(112,113)</sup>, εντού-

τοις δεν φαίνεται να επάγεται μέσω της αναστολής της παραγωγής των εικοσανοειδών. Αντιθέτως, έχει προταθεί ότι προκαλείται μέσω της επίδρασης της SAMe στην σύνθεση και έκκριση των πρωτεογλυκανών <sup>(112)</sup>.

### Ινομυαλγία

Οι αναλγητικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της SAMe αποτέλεσαν αντικείμενο μελέτης και σε πάσχοντες από ινομυαλγία <sup>(88-90,114-116)</sup>. Οι διεξαχθείσες μελέτες αφορούσαν τόσο πάσχοντες από πρωτοπαθή <sup>(88,90,115,116)</sup> όσο και δευτεροπαθή ινομυαλγία <sup>(89,114)</sup> και η περιγραφή κλινική βελτίωση αφορούσε στο άλγος, την πρωινή δυσκαμψία και την διάθεση. Το σημαντικότερο όφελος πάντως αφορούσε στο άλγος, όπως αυτό αξιολογήθηκε με την χρήση οπτικής αναλογικής κλίμακας (Visual Analog Scale - VAS), ενώ οι χρησιμοποιηθείσες δόσεις κυμαίνονταν μεταξύ 200-800 mg <sup>(88-90)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Μεθειονίνης

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της από του στόματος χορήγησης μεθειονίνης περιλαμβάνουν από ναυτία, έμετο, υπνηλία και ευερεθιστότητα <sup>(28)</sup>. Σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος η χορήγηση μεθειονίνης σε υψηλές δόσεις (8 gr ημερησίως) έχει συσχετισθεί με επιδείνωση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας <sup>(29)</sup>. Η χορήγηση υψηλών δόσεων (5-10 gr ημερησίως) για χρονικό διάστημα μιας εβδομάδας έως 2 μηνών σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια, οδήγησε σε επιδείνωση της ψυχωσικής συμπτωματολογίας <sup>(117)</sup>.

### Συσχέτιση συμπληρωματικής λήψης Μεθειονίνης και αύξησης των επιπέδων Ομοκυστεΐνης του πλάσματος

Μια σημαντική ένσταση σχετικά με την ασφάλεια της μεθειονίνης αφορά στην συσχέτιση της χορήγησης με την αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης του πλάσματος. Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτες τόσο σε ζώα <sup>(118-120)</sup> όσο και σε ανθρώπους, η χορήγηση μεθειονίνης συνοδεύτηκε από αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης του πλάσματος <sup>(121-123)</sup>. Η αύξηση αυτή περιγράφηκε τόσο σε χορήγηση άπαξ μιας υψηλής δόσης <sup>(121,123)</sup> όσο και σε μακροχρόνια χορήγηση αυξημένων δόσεων μεθειονίνης <sup>(122)</sup>, ενώ φαίνεται ότι είναι πιο εκσεσημασμένη σε ηλικιωμένους, στους οποίους λόγω της γήρανσης παρατηρείται τροποποίηση του μεταβολισμού της μεθειονίνης <sup>(124)</sup>. Το γεγονός αυτό εγείρει ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης μεθειονίνης, καθότι η αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης έχει συσχετισθεί με καρδιαγγειακά νοσήματα. Με βάση την συσχέτιση αυτή διεξήχθη προσφάτως μια μελέτη για τον καθορισμό NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect-Level)

και LOAEL (Low-Observed-Adverse-Effect-Level) της συμπληρωματικής χορήγησης μεθειονίνης σε υγιείς ηλικιωμένους, με βάση την ομοκυστεΐνη του πλάσματος <sup>(124)</sup>. Στην μελέτη αυτή καθορίστηκαν ως NOAEL και LOAEL της συμπληρωμένης πρόσληψης Μεθειονίνης σε υγιείς ηλικιωμένους ενήλικες τα 46,3 mg/kg ΣΒ/ημέρα και τα 91 mg/kg ΣΒ/ημέρα, αντίστοιχα <sup>(124)</sup>. Τα επίπεδα αυτά ισχύουν και για τα δυο φύλα και είναι κατά πολύ υψηλότερα των συνήθων δόσεων που χρησιμοποιούνται στα συμπληρώματα μεθειονίνης (συνήθως κυμαίνονται μεταξύ 500–1.000 mg ημερησίως, αντιστοιχώντας σε 7,14–14,28 mg/kg ΣΒ σε ενήλικα 70 kg).

## Αντενδείξεις

Η χορήγηση μεθειονίνης αντενδείκνυται σε πάσχοντες από ομοκυστεΐνουρία.

## Προφυλάξεις

Η χορήγηση μεθειονίνης πρέπει να γίνεται με προσοχή και υπό ιατρική παρακολούθηση σε πάσχοντες από ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια καθώς και σε σχιζοφρένεια.

Πάσχοντες από καρκίνο πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα μεθειονίνης μόνο με την σύμφωνη γνώμη του ογκολόγου τους, καθώς μια πληθώρα δεδομένων συσχετίζουν τον μεταβολισμό της μεθειονίνης με την καρκινογένεση, την πρόγνωση του καρκίνου καθώς και την ανταπόκριση της νόσου στην θεραπευτική αγωγή <sup>(125)</sup> (δείτε: Μεθειονίνη και Καρκίνος).

## Μεθειονίνη και καρκίνος

Ο μεταβολισμός του καρκινικού κυττάρου παρουσιάζει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, τα οποία διαφέρουν αυτών των υγιών κυττάρων. Τα ιδιαίτερα αυτά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν συγκεκριμένα μεταβολικά μονοπάτια και ρύθμιση των μεταβολικών ενζύμων καθώς και συγκεκριμένες απαιτήσεις σε μικροθρεπτικά συστατικά <sup>(126)</sup>. Αν και αυτές οι μεταβολικές διαφορές έχουν αποδοθεί στα γενετικά χαρακτηριστικά της νόσου, ένας ολοένα και αυξανόμενος όγκος επιστημονικών δεδομένων καταδεικνύουν ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες (και ιδιαίτερα συγκεκριμένα μικροθρεπτικά συστατικά) επηρεάζουν εξίσου τις βιολογικές διεργασίες που εμπλέκονται στην καρκινογένεση και την πρόγνωση του καρκίνου <sup>(127,128)</sup>. Ως εκ τούτου, η ανάπτυξη συγκεκριμένων μεταβολικών / διατροφικών στρατηγικών, οι οποίες επηρεάζουν στοχευμένα τον μεταβολισμό της νόσου, αποτέλεσαν το αντικείμενο επισταμένης έρευνας την τελευταία δεκαετία <sup>(129-138)</sup>.

Μια προσφάτως αναδυόμενη πτυχή στον μεταβολισμό του καρκίνου αποτελεί ο ρόλος που διαδραματίζει η μεθειονίνη και συγκεκριμένα ο διατροφικός περιορι-

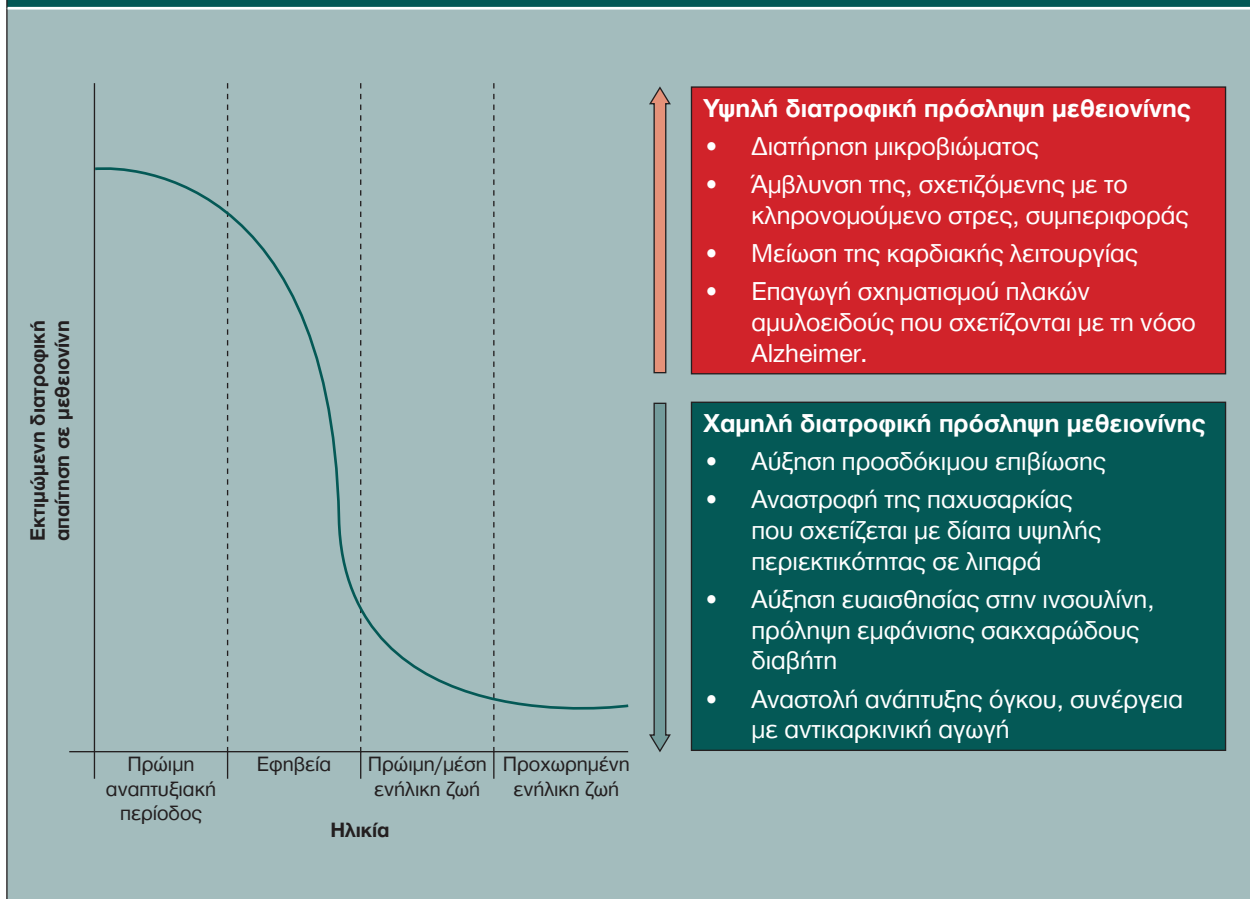
σμός αυτής (Methionine Restriction) στην καρκινογένεση και την πρόγνωση του καρκίνου. Η βιολογική επίδραση της στέρησης της μεθειονίνης διερευνήθηκε αρχικά στην επιβράδυνση της διαδικασίας της γήρανσης και στην βελτίωση μεταβολικών παραμέτρων. Πιο συγκεκριμένα, σε in vitro και ζωικές μελέτες η διατροφική στέρηση μεθειονίνης σχετίστηκε με παράταση της διάρκειας ζωής <sup>(139-146)</sup> καθώς και με σημαντική βελτίωση ενός μεγάλου αριθμού μεταβολικών παραμέτρων, όπως η μείωση του ρυθμού αποθήκευσης λίπους, η μείωση της προκαλούμενης από δίαιτα με υψηλά λιπαρά παχυσαρκίας, η βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας, η αύξηση της αντίστασης στο οξειδωτικό στρες, η αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και η πρόληψη εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη <sup>(147-161)</sup> **(Εικόνα 40.5)**. Εντούτοις, η πλήρης διατροφική στέρηση μεθειονίνης (Dietary Methionine Depletion) μπορεί να είναι επιβλαβής, καθώς η μεθειονίνη συμμετέχει σε πληθώρα βιολογικών λειτουργιών <sup>(1)</sup>.

Ο ρόλος της μεθειονίνης στην βιολογία του καρκίνου γίνεται ιδιαίτερα εμφανής από την παρατήρηση ότι τα καρκινικά κύτταρα χρησιμοποιούν ευρέως μεθειονίνη για την επιβίωσή τους και μάλιστα η χρήση της μεθειονίνης είναι εξίσου αν όχι και σημαντικότερη της αντίστοιχης χρήσης γλυκόζης <sup>(162,163)</sup>. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι τα μεταβολικά μονοπάτια στα οποία εμπλέκεται η μεθειονίνη και οι βιολογικές λειτουργίες που εξαρτώνται από αυτά, όπως η μεθυλίωση, η διατήρηση του οξειδοαναγωγικού δυναμικού του κυττάρου, η σύνθεση των πολυαμινών κ.λ.π., είναι εξαιρετικά σημαντικές για τον μεταβολισμό και την βιολογία του καρκινικού κυττάρου. Επί παραδείγματι, σε αρκετά είδη καρκινικών κυττάρων παρατηρείται η αυξημένη έκφραση του ενζύμου δεκαρβοξυλάση της ορνιθίνης, το οποίο συμμετέχει στον μεταβολισμό των πολυαμινών <sup>(164-166)</sup>. Η αυξημένη έκφραση της δεκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης, μάλιστα, αποτελεί προγνωστικό παράγοντα του βαθμού της ορογένεσης και της αντίστασης στην θεραπεία <sup>(167-169)</sup>. Η δραστηριότητα της δεκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης ρυθμίζεται από το MTOB (2-κέτο-4-μεθυλοθειοβουτυρικό) ενός ενδιάμεσου μεταβολίτη στο μονοπάτι μετατροπής της μεθυλοθειοαδενοσίνης (MTA) σε μεθειονίνη <sup>(170)</sup>, καταδεικνύοντας την στενή συσχέτιση της μεθειονίνης με μεταβολικά μονοπάτια που συμμετέχουν στην βιολογία του καρκίνου.

Οι παραπάνω παρατηρήσεις αποτέλεσαν το έναυσμα για την διεξαγωγή μελετών για τον καθορισμό της επίδρασης της μεθειονίνης στην καρκινογένεση, την πρόγνωση του καρκίνου και στην ανταπόκριση στην θεραπεία. Πράγματι, σε μια πληθώρα μελετών η πλήρης διατροφική στέρηση μεθειονίνης σχετίστηκε με μείωση της επίπτωσης καρκινογένεσης σε γενετικά προδιατεθειμένους αρουραίους <sup>(171)</sup>, με υποστοφή του όγκου σε πειραματικά μοντέλα καρκίνου <sup>(172,173)</sup> και με



### ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΤΗΣ ΜΕΘΕΙΟΝΙΝΗΣ ΣΕ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΗΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ



Εικόνα 40.5: Επίδραση της διατροφικής πρόσληψης της Μεθειονίνης σε παραμέτρους της ανθρώπινης φυσιολογίας κατά τη διάρκεια της ζωής.

καλύτερη ανταπόκριση στην θεραπεία σε ανθεκτικούς xenograft όγκους (πρωτοπαθείς και μεταστατικούς) σε αρουραίους <sup>(174-176)</sup>.

Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στον σχεδιασμό θεραπευτικών μορίων, τα οποία στοχεύουν συγκεκριμένα μονοπάτια του μεταβολισμού της μεθειονίνης, κατ' αντιστοιχία με τους αντιμεταβολίτες του φολικού οξέος, προκειμένου να χρησιμοποιηθούν στην θεραπευτική του καρκίνου <sup>(1)</sup>.

Όλα τα παραπάνω καθιστούν αναγκαίο αφενός μεν τον σχεδιασμό μελετών που να εξετάζουν την αποτελεσματικότητα ειδικών διαιτολογίων περιορισμού ή και αποκλεισμού της παρεχόμενης μεθειονίνης στους καρκινοπαθείς <sup>(1)</sup>, αφετέρου δε τον καθορισμό της λήψης συμπληρωμάτων διατροφής μεθειονίνης από πάσχοντες από καρκίνο ως μια σημαντική προφύλαξη.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Τα συμπληρώματα μεθειονίνης πρέπει να χορηγούνται

με ιατρική σύσταση και υπό ιατρική παρακολούθηση στην κύηση και γαλουχία.

### Αλληλεπιδράσεις

#### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις της μεθειονίνης περιγράφονται στον **πίνακα 40.4**.

#### Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά

Ο μεταβολισμός της μεθειονίνης βρίσκεται σε στενή συνάφεια με αυτόν της κυστεΐνης, καθώς μέσω της οδού της διαθειώσης η μεθειονίνη τρέπεται σε κυστεΐνη.

Υπολογίζεται ότι η κυστεΐνη μπορεί να αντικαταστήσει περίπου το 30% των απαιτήσεων σε μεθειονίνη του οργανισμού <sup>(25)</sup>, γεγονός που αντικατοπτρίζεται στις διατροφικές συστάσεις της μεθειονίνης, οι οποίες καθορίστηκαν αθροιστικά για την μεθειονίνη και την κυστεΐνη.

## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕΘΕΙΟΝΙΝΗΣ

Φάρμακο	Αλληλεπίδραση
Άνθρακας	Αναστολή απορρόφησης μεθειονίνης
Εφεδρίνη	Η μεθειονίνη προκαλεί οξינוποίηση των ούρων, με αποτέλεσμα την αύξηση της νεφρικής απέκκρισης των φαρμάκων αυτών και την μείωση του χρόνου ημίσειας ζωής. Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής παραμένει εντούτοις αδιευκρίνιστη.
Ψευδοεφεδρίνη	
Φλεκαϊνίδη	
Μεξιλετίνη	

Πίνακας 40.4: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις Μεθειονίνης.

## Ασφάλεια λήψης SAMe

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Γενικά, η χορήγηση του SAMe θεωρείται εξαιρετικά ασφαλής με μικρό αριθμό περιγραφέντων ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι συνθετέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε από του στόματος χορήγηση SAMe περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, διάρροια, δυσκοιλιότητα, υπεριδρωσία, ζάλη, κεφαλαλγία, νευρικότητα και αϋπνία. Σε παρεντερική χορήγηση SAMe έχουν περιγραφεί αναφυλακτικές αντιδράσεις. Σε ασθενείς με διπολική διαταραχή μπορεί να πυροδοτήσει υπομανία ή μανία <sup>(38)</sup>.

Η θεωρητική πιθανότητα αύξησης της ομοκυστεΐνης του πλάσματος μετά από χορήγηση SAMe δεν έχει διερευνηθεί ούτε έχει τεκμηριωθεί βιβλιογραφικά. Σε μια μικρή μεγέθους μελέτη, στην οποία μετρήθηκαν επίπεδα ομοκυστεΐνης, η από του στόματος χορήγηση υψηλής δόσης SAMe (1.600 mg για 5 μέρες) δεν προκάλεσε καμία αλλαγή σε αυτά <sup>(177)</sup>.

### Αντενδείξεις

Δεν έχουν καθοριστεί συγκεκριμένες, γενικά αποδεκτές αντενδείξεις χορήγησης. Σε ορισμένες βιβλιογραφικές πηγές (π.χ. Mayo Clinic), οι προφυλάξεις που περιγράφονται παρακάτω αναφέρονται ως αντενδείξεις χορήγησης.

### Προφυλάξεις

Η χορήγηση της SAMe συνιστάται να γίνεται με προσοχή σε άτομα που πάσχουν από διπολική διαταραχή, λόγω της πιθανότητας πρόκλησης υπομανίας ή μανίας.

Λόγω της θεωρητικής πιθανότητας πρόκλησης συνδρόμου σεροτονίνης, συνιστάται προσοχή στην συγχορήγηση με φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα σεροτονίνης στο ΚΝΣ (αντικαταθλιπτικά όλων των ειδών, αμφεταμίνες, δεξτρομορφάνη, L-Dopa, μεπεριδίνη,

τραμαδόλη και βότανο του Αγίου Ιωάννη - δείτε: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις SAMe).

Μια ιδιαίτερη προφύλαξη χρήσης της SAMe αφορά σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και ιδιαίτερα σε πάσχοντες από HIV. Η προφύλαξη αυτή στηρίζεται στην θεωρητική ανησυχία ότι η SAMe μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα λοίμωξης από *Pneumocystis carinii*. Πιο συγκεκριμένα, η SAMe διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό και στην ανάπτυξη της *Pneumocystis carinii* <sup>(178)</sup>. Αδυνατώντας να την συνθέσει, η *Pneumocystis carinii* είναι εξαρτημένη από την εξωγενή πρόσληψη SAMe, εγείροντας έτσι ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια χορήγησής της στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς <sup>(178)</sup>.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η SAMe έχει χορηγηθεί με ασφάλεια σε κυοφορούσες με ενδοπατική χολόσταση της κύησης κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Μάλιστα, η συνδυασμένη χορήγηση SAMe και ουρσοδεοξυχολικού οξέος συνοδεύεται από μείωση του ποσοστού των καισαρικών τομών, των πρόωρων γεννήσεων και της περιγεννητικής ασφυξίας <sup>(108)</sup>. Εντούτοις, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας της χορήγησης της SAMe στην διάρκεια της κύησης, εστιάζοντας σε πιθανές επιπτώσεις στην ενδομήτριο και εξωμήτριο ανάπτυξη του παιδιού. Ως εκ τούτου, η SAMe πρέπει να χορηγείται μόνο με ιατρική σύσταση και υπό ιατρική παρακολούθηση στην κύηση.

Λόγω έλλειψης μελετών σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης της SAMe, συνιστάται αποφυγή χορήγησης κατά την διάρκεια του θηλασμού.

### Αλληλεπιδράσεις

#### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Θεωρητικά, η συγχορήγηση της SAMe με φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα σεροτονίνης (αντικαταθλι-

πικά όλων των ειδών, αμφεταμίνες, δεξτρομορφάνη, L-Dopa, μεπεριδίνη, τραμαδόλη, πενταζοκίνη και βότανο του Αγίου Ιωάννη (St. John's Wort) μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο σεροτονίνης. Εντούτοις, μόνο ένα περιστατικό συνδρόμου σεροτονίνης έχει περιγραφεί βιβλιογραφικά και αφορούσε σε μια 71χρονη γυναίκα που λάμβανε αγωγή κλομιπραμίνη και SAME<sup>(179)</sup>. Τα συμπτώματα του συνδρόμου εμφανίστηκαν εντός 48 έως 72 ωρών από τον τριπλασιασμό της δόσης της κλομιπραμίνης (από 25 mg στα 75 mg ημερησίως), με διατήρηση σταθερής της δόσης της SAME, γεγονός που υποδηλώνει ως πιθανή αιτιολογία την ταχεία κλιμά-

κωση της δόσης της κλομιπραμίνης. Πέραν αυτής της περίπτωσης δεν έχουν περιγραφεί βιβλιογραφικά άλλες περιπτώσεις συνδρόμου σεροτονίνης που να αποδίδονται στη SAME, συμπεριλαμβανομένων των μελετών, στις οποίες η SAME χρησιμοποιήθηκε για την ενίσχυση της αντικαταθλιπτικής δράσης των SSRIs<sup>(38)</sup>, των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών<sup>(38)</sup> και των αναστολέων MAO.

### Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά

Δεν έχουν περιγραφεί αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά στην βιβλιογραφία.

### Βιβλιογραφία

- Sydney M. Sanderson, Xia Gao, Ziwei Dai and Jason W. Locasale. Methionine metabolism in health and cancer: a nexus of diet and precision medicine. *Nat Rev Cancer*. 2019 Nov;19(11):625-637.
- Finkelstein JD, Martin JJ, Harris BJ (1988) Methionine metabolism in mammals. The methionine-sparing effect of Cystine. *J Biol Chem*263(24):11750-11754.
- Mackay DS, Brophy JD, Mcbreairty LE, Mcgowan RA, Bertolo RF(2012) Intrauterine growth restriction leads to changes in sulfur amino acid metabolism, but not global DNA methylation. *Yucatan miniature piglets*. *J Nutr Biochem* 23(9):1121-1127.
- Andrey A. Parkhitko, Patrick Jouandin, Stephanie E. Mohr, Norbert Perrimon .Methionine metabolism and methyltransferases in the regulation of aging and lifespan extension across species. *Aging Cell*. 2019 Dec; 18(6): e13034.
- Chen L, Yin YL, Jobgen WS, Jobgen SC, Knabe DA, Hu WX, WuG (2007) In vitro oxidation of essential amino acids by jejunal mucosal cells of growing pigs. *Livest Sci* 109(1-3):19-23.
- Wang W, Shi C, Zhang J, Gu W, Li T, Gen M, Chu W, Huang R,Liu Y, Hou Y (2009) Molecular cloning, distribution and ontogenetic expression of the oligopeptide transporter PepT1mRNA in Tibetan suckling piglets. *Amino Acids* 37(4):593-601.
- Riedijk MA, Stoll B, Chacko S, Schierbeek H, Sunehag AL, vanGoundoever JB, Burrin DG (2007) Methionine trans methylation and transsulfuration in the piglet gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(9):3408-3413.
- Yin YL, Deng ZY, Huang HL, Zhong HY, Hou ZP, Gong J, Liu Q (2004) Nutritional and health functions of carbohydrate for pigs. *J Anim Feed Sci* 13(4):523-538.
- Blachier F, Wu G, Yin Y (2013) Nutritional and physiological functions of amino acids in pigs. Springer, Vienna.
- Cantoni, G. L. (1975). Biological methylation: Selected aspects. *Annual Review of Biochemistry*, 44, 435-451.
- Petrossian, T., Clarke, S. (2009). Bioinformatic identification of novel methyltransferases. *Epigenomics* 1, 163-175.
- Minois, N., Carmona-Gutierrez, D., & Madeo, F. (2011). Polyamines in Aging and disease. *Aging*, 3, 716-732.
- Pegg, A. E. (2016). Functions of polyamines in mammals. *Journal of Biological Chemistry*, 291, 14904-14912.
- Kabil, O., Vitvitsky, V., & Banerjee, R. (2014). Sulfur as a signaling nutrient through hydrogen sulfide. *Annual Review of Nutrition*, 34, 171-205.
- Wallace, J. L., & Wang, R. (2015). Hydrogen sulfide-based therapeutics: Exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14, 329-345.
- Gouail-Bolander C (2002). Focus on Homocysteine and Vitamins: Involved Its Metabolism. (book) Springer; 2nd edition.
- Gu, X. et al. SAMTOR is an S-adenosyl methionine sensor for the mTORC1 pathway. *Science* 358, 813-818 (2017).
- Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling at a glance. *Journal of cell science*. 2009; 122(20):3589.
- Menon S, Manning BD. Common corruption of the mTOR signaling network in human tumors. *Oncogene*. 2009; 27:S43-S51.
- Howell JJ, Manning BD. mTOR couples cellular nutrient sensing to organoismal metabolic homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*. 2011; 22:94-102.
- Weichhart T, Saemann MD. The multiple facets of mTOR in immunity. *Trends Immunol*. 2009; 30:218-226.
- Pegg, A. E. Functions of polyamines in mammals. *J. Biol. Chem.* 291, 14904-14912 (2016).
- Wernerman J, Hammarqvist F. 1999. Modulation of endogenous glutathione availability. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2: 487- 492.
- Hine, C. et al. Endogenous hydrogen sulfide production is essential for dietary restriction benefits. *Cell* 160, 132-144 (2015).
- Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein.EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA).
- WHO/FAO/UNU (World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United 1763 Nations/ United Nations University), 2007. Protein and amino acid requirements in human nutrition. 1764 Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation, WHO Technical Report Series, No 935. Geneva.
- IoM (Institute of Medicine), 2005. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, 1467 cholesterol, protein, and amino acids. National Academies Press WashingtonD.C.
- Kristi Shiago, Isa Watson, Marcus M. Reidenberg.. Application to Change the Status of Methionine or N-Acetylcysteine on the Model List.18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines.
- Vale JA, Meredith TJ, Goulding R. Treatment of acetaminophen poisoning. The use of oral methionine. *Arch Intern Med*. 1981 Feb 23;141(3 Spec No):394-6.
- Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther*. 1973 Oct;187(1):211-217.

31. Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database System Review* 2009.
32. Pulsson GW (1979) "Recreational" misuse of nitrous oxide. *J Am Dent Assoc* 98:410-411
33. Sahenk Z, Mendell JR, Couri D, Nachtman J (1978) Polyneuropathy from inhalation of N2O cartridges through a whippedcream dispenser. *Neurology* 28:485-487
34. Layzer RB, Fishman RA, Schafer JA (1978) Neuropathy following abuse of nitrous oxide. *Neurology* 28:504-506.
35. Weimann, J. (2003). Toxicity of nitrous oxide. *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology*, 17(1), 47-61.
36. Charles B, Stacy, Alessandro Di Rocco & Randall J. Gould. Methionine in the treatment of nitrous-oxide-induced neuropathy and myeloneuropathy. *Journal of Neurology* volume 239, pages401-403(1992).
37. Scott JM, Dinn JJ, Wilson P, Weir DG (1981) Pathogenesis of sub-acute combined degeneration: a result of methyl group deficiency. *Lancet* II: 334-337.
38. Anup Sharma, Patricia Gerbarg, Teodoro Bottiglieri, Lila Massoumi, Linda L. Carpenter, Helen Lavretsky, Philip R. Muskin, Richard P. Brown, David Mischoulon. S-Adenosyl methionine (SAME) for Neuropsychiatric Disorders: A Clinician-Oriented Review of Research. *J Clin Psychiatry*. 2017 Jun; 78(6): e656-e667.
39. Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (same): From the bench to the bedside--molecular basis of a pleiotropic molecule. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:1151S-7S.
40. Scarpa S, Cavallaro RA, D'Anselmi F, Fuso A. Gene silencing through methylation: An epigenetic intervention on Alzheimer disease. *J Alzheimers Dis*. 2006;9:407-14.
41. Mischoulon D, Fava M. Role of s-adenosyl-l-methionine in the treatment of depression: A review of the evidence. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:1158S-61S.
42. Otero-Losada ME, Rubio MC. Acute effects of S-adenosyl-L-methionine on catecholaminergic central function. *Eur J Pharmacol*. 1989;163:353-56.
43. Bottiglieri T, Hyland K. Effect of S-adenosyl methionine on dopamine metabolism in the rat striatum: an in-vivo micro dialysis study. *Soc Neurosci Abstracts*. 1996;2:834.
44. Cohen B, Stramentinoli G, Sosa AL, et al. Effects of the novel antidepressant S adenosylmethionine on alpha 1 and beta-adrenoreceptors in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 1989;170:201-207.
45. Cimino M, Vantini G, Aalgeri S. Age-related modification of dopaminergic and beta-Adrenergic receptor system: restoration to normal activity by modifying membrane fluidity with S-adenosylmethionine. *Life Sci*. 1984;34:2029-2039.
46. Consogno E, Tiraboschi E, Iuliano E, Gennarelli M, Racagni G, Popoli M. Long-term treatment with S-adenosyl methionine induces changes in pre-synaptic CaM kinase II and synapsin I. *Biological psychiatry*. 2001;50:337-344.
47. Fazio C, Andreoli V, Agnoli A, et al. Therapy of schizophrenia and depressive disorders with S-Adenosyl-L-Methionine. *IRCS*. 1974;2:1015.
48. Stramentinoli G. Pharmacologic aspects of s-adenosyl methionine: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Am J Med*. 1987;83:35-42
49. Kagan BL, Sultzer DL, Rosenlicht N, Gerner RH. Oral s-adenosyl methionine in depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 1990;147:591-5.
50. De Vanna M, Rigamonti R. Oral S-adenosyl-L-methionine in depression. *Current Therapeutic Research*. 1992;52:478-485.
51. Carney MWP, Martin R, Bottiglieri T, et al. Switch mechanism in affective illness and S-adenosyl methionine [letter] *Lancet*. 1983;1:820-821. ]
52. Lipinski JF, Cohen BM, Frankenburg F, et al. Open trial of S-adenosyl methionine for treatment of depression. *Am J Psychiatry*. 1984;141:448-45071.
53. Carney MWP, Chari TKN, Bottiglieri T, Reynolds EH, Toone BK. Switch mechanism in affective illness and oral S-adenosyl methionine (SAM) [letter] *Br J Psychiatry*. 1987;150:724-725.
54. Janicak PG, Lipinski J, Davis JM, Comaty JE, Wateraux C, Cohen B, et al. S-adenosyl methionine in depression. A literature review and preliminary report. *Ala J Med Sci*. 1988;25:306-13.
55. Miccoli L, Porro V, Bertolino A. Comparison between the antidepressant activity and of s-adenosyl methionine (SAME) and that of some tricyclic drugs. *Acta Neurol (Napoli)* 1978;33:243-55.
56. Scarzella R, Appiotti A. Confronto clinico in doppio cieco della same versus clorimipramina nelle sindromi depressive. *Rivista Sperimentale Freniatria*. 1978;102:359-65.
57. Monaco P, Quattrocchi F. Study of the antidepressive effects of a biological transmethylation agent (s-adenosyl-methionine or SAM) *Riv Neurol*. 1979;49:417-39
58. Küfferle B, Grünberger J. Early clinical double-blind study with s-adenosyl-l-methionine: A new potential antidepressant. *Adv Biochem Psychopharmacology*. 1982;32:175-80.
59. Delle Chiaie R, Pancheri P, Scapicchio P. Efficacy and tolerability of oral and intramuscular s-adenosyl-l-methionine 1,4-butanedisulfonate (same) in the treatment of major depression: Comparison with imipramine in 2 multicenter studies. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:1172S-6S.
60. Pancheri P, Scapicchio P, Chiaie RD. A double-blind, randomized parallel-group, efficacy and safety study of intramuscular s-adenosyl-l-methionine 1,4-butanedisulphonate (same) versus imipramine in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5:287-94.
61. Di Padova C, Giudici A, Boissard G. Ademetionine and depression. In: Mato JM, Caballero A, editors. *V Workshop on Methionine Metabolism: Molecular mechanisms and clinical implications*. Vol. 2000. Granada, Spain: Feb 20-24, 2000. pp. 295-9.
62. Bell MB, Carreon D, Pion L, et al. Oral s-adenosyl methionine in the treatment of depression: a double-blind comparison with desipramine. *Study Report BioResearch* file. 1990.
63. De Vanna M, Rigamonti R. Oral S-adenosyl-L-methionine in depression. *Current Therapeutic Research*. 1992;52:478-485.
64. Bell KM, Potkin SG, Carreon D, Pion L. S-adenosyl methionine blood levels in major depression: changes with drug treatment. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1994;154:15-18.
65. Hardy ML, Coulter ID, Favreau JT, Morton SC, Venuturupalli SR, Chiappelli F, et al. Evidence Reports/Technology Assessments. 64. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2002. Oct, S-adenosyl-L-methionine for treatment of depression, osteoarthritis, and liver disease. Report No.: 02-E034.
66. Bressa GM. S-adenosyl-L-methionine (SAME) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1994;154:7-14.
67. Alvarez E, Udina C, Guillamat R. Shortening of latency period in depressed patients treated with SAME and other antidepressant drugs. *Cell Biol Rev S*. 1987;1:103-10.
68. Alpert JE, Papakostas G, Mischoulon D, Worthington JJ, Petersen T, Mahal Y, et al. S-adenosyl-L-methionine (SAME) as an adjunct for resistant major depressive disorder: An open trial following partial or nonresponse to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine. *J Clin Psychopharmacology*. 2004;24:661-4.
69. De Berardis D, Marini S, Serroni N, Rapini G, Iasevoli F, Valchera A, et al. S-Adenosyl-L-Methionine augmentation in patients with stage II treatment-resistant major depressive disorder: An open label, fixed dose, single-blind study. *ScientificWorld-*

- Journal. 2013;204649.
70. Papakostas GI, Mischoulon D, Shyu I, Alpert JE, Fava M. S-adenosyl methionine (SAME) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: A double-blind, randomized clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2010;167:942–8.
  71. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, Papakostas GI, Fava M, Berk M, Ng CH. Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses. *American Journal of Psychiatry*. 2016.
  72. Shippy RA, Mendez D, Jones K, Cernul I, Karpiak SE. S-adenosyl methionine (SAM-e) for the treatment of depression in people living with HIV/AIDS. *BMC Psychiatry*. 2004;4:38.
  73. Werner P, Di Rocco A, Prikhojan A, Rempel N, Bottiglieri T, Bressman S, Yahr MD. COMT-dependent protection of dopaminergic neurons by methionine, dimethionine and S-adenosylmethionine (SAM) against L-dopa toxicity in vitro. *Brain research*. 2001;893:278–281.
  74. Di Rocco A, Rogers JD, Brown R, Werner P, Bottiglieri T. S-Adenosyl-Methionine improves depression in patients with Parkinson's disease in an open-label clinical trial. *Mov Disord*. 2000;15:1225–9.
  75. Varanese S, Hirsh S, Howard J, et al. 7th International Congress on Mental Dysfunction & Other Non-Motor Features in Parkinson's Disease. Barcelona, Spain: Dec 9-12, 2010. Safety and preliminary efficacy evaluation of SAM-e and escitalopram in the treatment of depression associated with PD.
  76. Carrieri PB, Indaco A, Gentile S, Troisi E. S-adenosyl methionine treatment of depression in patients with Parkinson's disease: A double-blind, crossover study versus placebo. *Current Therapeutic Research*. 1990
  77. Castagna A, Le Grazie C, Accordini A, Giuliodori P, Cavalli G, Bottiglieri T, Lazzarin A. Cerebrospinal fluid S-adenosyl methionine (SAME) and glutathione concentrations in HIV infection: effect of parenteral treatment with SAME. *Neurology*. 1995 Sep; 45(9):1678-83.
  78. Cheng H, Gomes-Trolin C, Aquilonius SM, Steinberg A, Löfberg C, Ekblom J, Oreland L. Levels of L-methionine S-adenosyltransferase activity in erythrocytes and concentrations of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine in whole blood of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 1997 Jun; 145(2 Pt 1):580-5.
  79. Cohen BM, Stramentinoli G, Sosa AL, Babb SM, Olgiati V. Effects of the novel antidepressant S-adenosyl-methionine on alpha 1- and beta-adrenoceptors in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 1989 Nov 7; 170(3):201-7.
  80. Berger R, Nowak H. A new medical approach to the treatment of osteoarthritis: Report of an open phase IV study with ademetionine (gumbaral) *Am J Med*. 1987;83:84–8.
  81. Schumacher HR. Osteoarthritis: The clinical picture, pathogenesis, and management with studies on a new therapeutic agent, s-adenosylmethionine. *Am J Med*. 1987;83:1–4.
  82. Bradley JD, Flusser D, Katz BP, Schumacher HR, Jr, Brandt KD, Chambers MA, Zonay LJ. A randomized, double blind, placebo controlled trial of intravenous loading with s-adenosylmethionine (SAM) followed by oral SAM therapy in patients with knee osteoarthritis. *The Journal of Rheumatology*. 1994;21:905–11.
  83. Vetter G. Double-blind comparative clinical trial with S-adenosylmethionine and indomethacin in the treatment of osteoarthritis. *The American journal of medicine*. 1987;83:78–80.
  84. Caruso I, Pietrogrande V. Italian double-blind multicenter study comparing S-adenosylmethionine, naproxen, and placebo in the treatment of degenerative joint disease. *The American journal of medicine*. 1987;83:66–71.
  85. Maccagno A, Di Giorgio EE, Caston OL, Sagasta CL. Double-blind controlled clinical trial of oral S-adenosylmethionine versus piroxicam in knee osteoarthritis. *The American journal of medicine*. 1987;83:72–77.
  86. Glorioso S, Todesco S, Mazzi A, Marcolongo R, Giordano M, Colombo B, Passeri M. Double-blind multicentre study of the activity of S-adenosylmethionine in hip and knee osteoarthritis. *International journal of clinical pharmacology research*. 1984;5:39–49.
  87. Müller-Fassbender H. Double-blind clinical trial of S-adenosylmethionine versus ibuprofen in the treatment of osteoarthritis. *The American journal of medicine*. 1987;83:81–83
  88. Tavoni A, Vitali C, Bombardieri S, Pasero G. Evaluation of s-adenosylmethionine in primary fibromyalgia: A double-blind crossover study. *Am J Med*. 1987;83:107–10.
  89. Tavoni A, Jeracitano G, Cirigliano G. Evaluation of s-adenosylmethionine in secondary fibromyalgia: A double-blind study. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:106.
  90. Jacobsen S, Danneskiold-Samsøe B, Andersen RB. Oral s-adenosylmethionine in primary fibromyalgia. Double-blind clinical evaluation. *Scand J Rheumatol*. 1991;20:294–302.
  91. Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P, Lubin J, Chukwujekwu C, Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD003382.
  92. Dording CM, Mischoulon D, Shyu I, Alpert JE, Papakostas GI. SAME and sexual functioning. *European Psychiatry*. 2012;27:451–4.
  93. Chan A, Shea TB. Effects of dietary supplementation with n-acetyl cysteine, acetyl-L-carnitine and s-adenosyl methionine on cognitive performance and aggression in normal mice and mice expressing human apoe4. *Neuromolecular Med*. 2007;9:264–9.
  94. Shea TB, Chan A. S-adenosyl methionine: A natural therapeutic agent effective against multiple hallmarks and risk factors associated with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2008;13:67–70.
  95. Fontanari D, Di Palma C, Giorgetti G, Violante F, Voltolina M. Effects of S-adenosyl-L-methionine on cognitive and vigilance functions in the elderly. *Current therapeutic research*. 1994;55:682–689.
  96. Levkovitz Y, Alpert JE, Brintz CE, Mischoulon D, Papakostas GI. Effects of s-adenosylmethionine augmentation of serotonin-reuptake inhibitor antidepressants on cognitive symptoms of major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2012;136:1174–8.
  97. Soyka M. Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2011;37:913–20
  98. Tsao D, Diatchenko L, Dokholyan NV. Structural mechanism of s-adenosyl methionine binding to catechol o-methyltransferases. *PLoS One*. 2011;6:e24287.
  99. Strous RD, Ritsner MS, Adler S, Ratner Y, Maayan R, Kotler M, et al. Improvement of aggressive behavior and quality of life impairment following s-adenosyl-methionine (sam-e) augmentation in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19:14–22.
  100. Tang KL, Antshel KM, Fremont WP, Kates WR. Behavioral and Psychiatric Phenotypes in 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Dev Behav Pediatr*. 2015 Oct; 36(8):639-50.
  101. Green T, Steingart L, Frisch A, Zarchi O, Weizman A, Gothelf D. The feasibility and safety of S-adenosyl-L-methionine (SAME) for the treatment of neuropsychiatric symptoms in 22q11.2 deletion syndrome: a double-blind placebo-controlled trial. *J Neural Transm (Vienna)*. 2012 Nov; 119(11):1417-23.
  102. Lieber CS. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of liver diseases. *J Hepatol*. 1999;30:1155–9.
  103. Lieber CS. Effect of S-Adenosyl-L-Methionine (SAME) and other natural compounds in alcoholic and

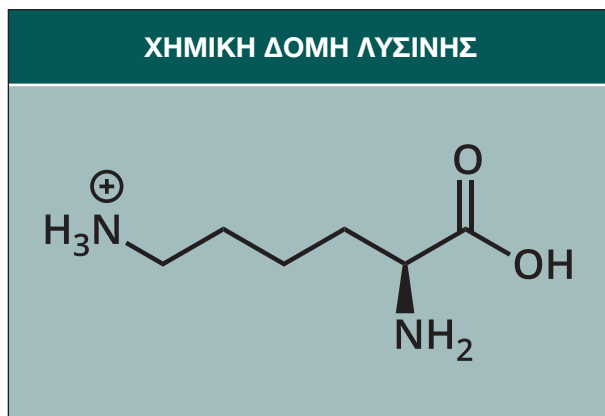
- nonalcoholic liver injury. *Prog Hepato-Pharmacol.* 1997; 11: 81-92.
104. Speisky H, MacDonald A, Giles G, Orrego H, Israel Y. Increased loss and decreased synthesis of hepatic glutathione after acute ethanol administration. *Biochem J.* 1985; 225: 565.
  105. Giudici GA, Le Grazie C, Di Padova C. The use of Ademetionine (SAME) in the treatment of cholestatic liver disorders: metaanalysis of clinical trials. in: Mato JM, Lieber C, Kaplowitz N, Caballero A. *Methionine Metabolism: Molecular Mechanism and Clinical Implications.* CSIC Press, Madrid 1992: 67-79.
  106. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, Fiaccadori F, Bortolini M, Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis: a double-blind placebo controlled study. *Gastroenterology.* 1990; 99: 211-215
  107. Frezza M, Pozzato G, Chiesa L, Stramentinoli G, Di Padova C. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L-methionine administration. *Hepatology.* 1984; 4: 274-278
  108. Zhou F, Gao B, Wang X, Li J. Meta-analysis of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for improving the outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2014; 22: 299-304.
  109. Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, Caballería L, Coll S, Caballero A, et al. S-Adenosyl methionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol.* 1999; 30: 1081-1089.
  110. Agricola R, Dalla Verde G, Urani R, Di Palma C, Giorgetti V. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of major depression complicating chronic alcoholism. *Current therapeutic research.* 1994; 55: 83-92.
  111. Wadie I, Najm, Sibylle Reinsch, Fred Hoehler, Jerome S Tobis, and Phillip W Harvey. S-Adenosyl methionine (SAME) versus celecoxib for the treatment of osteoarthritis symptoms: A double-blind cross-over trial. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2004; 5: 6.
  112. di Padova C. S-adenosylmethionine in the treatment of osteoarthritis. Review of the clinical studies. *Am J Med.* 1987; 83: 60-5.
  113. Zhang M, Borovikova LV, Wang H, Metz C, Tracey KJ. Spermene inhibition of monocyte activation and inflammation. *Mol Med.* 1999; 5: 595-605.
  114. Ianniello A, Ostuni PA, Sfriso P, Menenghetti L, Zennaro A, Todesco S. S-Adenosyl-L-Methionine in Sjögren's syndrome and fibromyalgia. *Current Therapeutic Research.* 1994; 55: 699-706.
  115. Grassetto M, Varotto A. Primary fibromyalgia is responsive to s-adenosyl-L-methionine. *Current Therapeutic Research.* 1994; 55: 797-806.
  116. Volkmann H, Norregaard J, Jacobsen S, Danneskiold-Samsøe B, Knoke G, Nehrdich D. Double-blind, placebo-controlled cross-over study of intravenous S-adenosyl-L-methionine in patients with fibromyalgia. *Scandinavian journal of rheumatology.* 1997; 26: 206-211.
  117. Baldessarini RJ, Stramentinoli G, Lipinski JF. Methylation hypothesis. *Arch Gen Psychiatry.* 1979; 36: 303-7.
  118. Chen Y, Li D, Dai Z, Piao X, Wu Z, Wang B, Zhu Y, Zeng Z. L-Methionine supplementation maintains the integrity and barrier function of the small-intestinal mucosa in post-weaning piglets. *Amino Acids* 2014; 46: 1131-42.
  119. Chin K, Toue S, Kawamata Y, Watanabe A, Miwa T, Smruga M, Sakai R. A 4-week toxicity study of methionine in male rats. *Int J Toxicol* 2015; 34: 233-41.
  120. Toue S, Kodama R, Amao M, Kawamata Y, Kimura T, Sakai R. Screening of toxicity biomarkers for methionine excess in rats. *J Nutr* 2006; 136: 1716S-21S.
  121. van der Griend R, Haas FJ, Duran M, Biesma DH, Meuwissen OJ, Banga JD. Methionine loading test is necessary for detection of hyperhomocysteinemia. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 67-72.
  122. Garlick PJ. Toxicity of methionine in humans. *J Nutr* 2006; 136: 1722S-5S.
  123. Ditscheid B, Funfstuck R, Busch M, Schubert R, Gerth J, Jahreis G. Effect of L-methionine supplementation on plasma homocysteine and other free amino acids: a placebo-controlled double-blind cross-over study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 768-75.
  124. Nicolaas Ep Deutz, Sunday Y Simbo, Gerdien C Ligthart-Melis, Luc Cynober, Miro Smruga, Mariëlle Pkj Engelen. Tolerance to increased supplemented dietary intakes of methionine in healthy older adults. *Am J Clin Nutr.* 2017 Aug; 106(2): 675-683.
  125. Sydney M. Sanderson, Xia Gao, Ziwei Dai & Jason W. Locasale. Methionine metabolism in health and cancer: a nexus of diet and precision medicine. *Nature Reviews Cancer* volume 19, pages 625-637 (2019).
  126. DeBerardinis, R. J. & Chandel, N. S. Fundamentals of cancer metabolism. *Sci. Adv.* 2, e1600200 (2016).
  127. Pavlova, N. N. & Thompson, C. B. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab.* 23, 27-47 (2016).
  128. Ducker, G. S. & Rabinowitz, J. D. One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metab.* 25, 27-42 (2017).
  129. Kanarek, N. et al. Histidine catabolism is a major determinant of methotrexate sensitivity. *Nature* 559, 632-636 (2018).
  130. Hopkins, B. D. et al. Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. *Nature* 560, 499-503 (2018).
  131. Knott, S. R. V. et al. Asparagine bioavailability governs metastasis in a model of breast cancer. *Nature* 554, 378-381 (2018).
  132. Xia, S. et al. Prevention of dietary-fat-fueled ketogenesis attenuates BRAF V600E tumor growth. *Cell Metab.* 25, 358-373 (2017).
  133. Chan, W. K. et al. Glutaminase activity of L-asparaginase contributes to durable preclinical activity against acute lymphoblastic leukemia. *Mol. Cancer Ther.* 18, 1587-1592 (2019).
  134. Nencioni, A., Caffa, I., Cortellino, S. & Longo, V. D. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nat. Rev. Cancer* 18, 707-719 (2018).
  135. Pavlova, N. N. et al. As extracellular glutamine levels decline, asparagine becomes an essential amino acid. *Cell Metab.* 27, 428-438 e425 (2018).
  136. Jain, M. et al. Metabolite profiling identifies a key role for glycine in rapid cancer cell proliferation. *Science* 336, 1040-1044 (2012).
  137. Altman, B. J., Stine, Z. E. & Dang, C. V. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer* 16, 749 (2016).
  138. Gwinn, D. M. et al. Oncogenic KRAS regulates amino acid homeostasis and asparagine biosynthesis via ATF4 and alters sensitivity to L-asparaginase. *Cancer Cell* 33, 91-107 e106 (2018).
  139. Ruckenstein, C. et al. Lifespan extension by methionine restriction requires autophagy-dependent vacuolar acidification. *PLOS Genet.* 10, e1004347 (2014).
  140. Lee, B. C. et al. Methionine restriction extends lifespan of *Drosophila melanogaster* under conditions of low amino acid status. *Nat. Commun.* 5, 3592 (2014).
  141. Cabreiro, F. et al. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell* 153, 228-239 (2013).
  142. Sun, L., Sadighi Akha, A. A., Miller, R. A. & Harper, J. M. Life-span extension in mice by preweaning food restriction and by methionine restriction in middle age. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 64, 711-722 (2009).
  143. Miller, R. A. et al. Methionine-deficient diet extends mouse lifespan, slows immune and lens aging, alters glucose, T4, IGF-I and insulin levels, and increases hepatocyte MIF levels and stress resistance. *Aging Cell* 4,

- 119–125 (2005).
144. Orentreich, N., Matias, J. R., DeFelle, A. & Zimmerman, J. A. Low methionine ingestion by rat extends life span. *J. Nutr.* 123, 269–274 (1993).
  145. Zimmerman, J. A., Malloy, V., Krajcik, R. & Orentreich, N. Nutritional control of aging. *Exp. Gerontol.* 38, 47–52 (2003).
  146. Barcena, C. et al. Methionine restriction extends lifespan in progeroid mice and alters lipid and bile acid metabolism. *Cell Rep.* 24, 2392–2403 (2018).
  147. Malloy, V. L. et al. Methionine restriction prevents the progression of hepatic steatosis in leptin-deficient obese mice. *Metabolism* 62, 1651–1661 (2013).
  148. Ables, G. P., Perrone, C. E., Orentreich, D. & Orentreich, N. Methionine-restricted C57BL/6J mice are resistant to diet-induced obesity and insulin resistance but have low bone density. *PLOS ONE* 7, e51357 (2012).
  149. Ables, G. P. et al. Dietary methionine restriction in mice elicits an adaptive cardiovascular response to hyperhomocysteinemia. *Sci. Rep.* 5, 8886 (2015).
  150. Malloy, V. L. et al. Methionine restriction decreases visceral fat mass and preserves insulin action in aging male Fischer 344 rats independent of energy restriction. *Aging Cell* 5, 305–314 (2006).
  151. Richie, J. P. Jr. et al. Methionine restriction increases blood glutathione and longevity in F344 rats. *FASEB J.* 8, 1302–1307 (1994).
  152. Caro, P. et al. Forty percent and eighty percent methionine restriction decrease mitochondrial ROS generation and oxidative stress in rat liver. *Bio gerontology* 9, 183–196 (2008).
  153. Hasek, B. E. et al. Remodeling the integration of lipid metabolism between liver and adipose tissue by dietary methionine restriction in rats. *Diabetes* 62, 3362–3372 (2013).
  154. Hasek, B. E. et al. Dietary methionine restriction enhances metabolic flexibility and increases uncoupled respiration in both fed and fasted states. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 299, R728–R739 (2010).
  155. Anthony, T. G., Morrison, C. D. & Gettys, T. W. Remodeling of lipid metabolism by dietary restriction of essential amino acids. *Diabetes* 62, 2635–2644 (2013).
  156. Lees, E. K. et al. Methionine restriction restores a younger metabolic phenotype in adult mice with alterations in fibroblast growth factor 21. *Aging Cell* 13, 817–827 (2014).
  157. Perrone, C. E. et al. Methionine restriction effects on 11-HSD1 activity and lipogenic/lipolytic balance in F344 rat adipose tissue. *J. Lipid Res.* 49, 12–23 (2008).
  158. Perrone, C. E., Mattocks, D. A., Jarvis-Morar, M., Plummer, J. D. & Orentreich, N. Methionine restriction effects on mitochondrial biogenesis and aerobic capacity in white adipose tissue, liver, and skeletal muscle of F344 rats. *Metabolism* 59, 1000–1011 (2010).
  159. Nichenamella, S. N., Mattocks, D. A. L., Malloy, V. L. & Pinto, J. T. Sulfur amino acid restriction-induced changes in redox-sensitive proteins are associated with slow protein synthesis rates. *Ann. NY Acad. Sci.* 418, 80–94 (2018).
  160. Castano-Martinez, T. et al. Methionine restriction prevents onset of type 2 diabetes in NZO mice. *FASEB J.* 33, 7092–7102 (2019).
  161. Yu, D. et al. Short-term methionine deprivation improves metabolic health via sexually dimorphic, mTORC1-independent mechanisms. *FASEB J.* 32, 3471–3482 (2018).
  162. Luckerath, K. et al. 11C-Methionine-PET: a novel and sensitive tool for monitoring of early response to treatment in multiple myeloma. *Oncotarget* 6, 8418–8429 (2015).
  163. Glaudemans, A. W. et al. Value of 11C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 40, 615–635 (2013).
  164. Mohan, R. R. et al. Overexpression of ornithine decarboxylase in prostate cancer and prostatic fluid in humans. *Clin. Cancer Res.* 5, 143–147 (1999).
  165. Hoshino, Y. et al. Ornithine decarboxylase activity as a prognostic marker for colorectal cancer. *Fukushima J. Med. Sci.* 53, 1–9 (2007).
  166. Deng, W. et al. Role of ornithine decarboxylase in breast cancer. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* 40, 235–243 (2008).
  167. Koseki, J. et al. A Trans-omics mathematical analysis reveals novel functions of the ornithine metabolic pathway in cancer stem cells. *Sci. Rep.* 6, 20726 (2016).
  168. Hayashi, K. et al. Visualization and characterization of cancer stem-like cells in cervical cancer. *Int. J. Oncol.* 45, 2468–2474 (2014).
  169. Adikrisna, R. et al. Identification of pancreatic cancer stem cells and selective toxicity of chemotherapeutic agents. *Gastroenterology* 143, 234–245 e237 (2012).
  170. Subhi, A. L. et al. Methylthioadenosine phosphorylase regulates ornithine decarboxylase by production of downstream metabolites. *J. Biol. Chem.* 278, 49868–49873 (2003).
  171. Sugimura, T., Birnbaum, S. M., Winitz, M. & Greenstein, J. P. Quantitative nutritional studies with water-soluble, chemically defined diets. VII. Nitrogen balance in normal and tumor-bearing rats following forced feeding. *Arch Biochem Biophys* 81, 439–447 (1959).
  172. Guo, H. et al. Therapeutic tumor-specific cell cycle block induced by methionine starvation in vivo. *Cancer Res.* 53, 5676–5679 (1993).
  173. Poirson-Bichat, F. et al. Methionine deprivation and methionine analogs inhibit cell proliferation and growth of human xenografted gliomas. *Life Sci.* 60, 919–931 (1997).
  174. Poirson-Bichat, F., Goncalves, R. A., Miccoli, L., Dutrillaux, B. & Poupon, M. F. Methionine depletion enhances the anti-tumoral efficacy of cytotoxic agents in drug-resistant human tumor xenografts. *Clin. Cancer Res.* 6, 643–653 (2000).
  175. Goseki, N. et al. Antitumor effect of methionine-depleting total parenteral nutrition with doxorubicin administration on Yoshida sarcoma bearing rats. *Cancer* 69, 1865–1872 (1992).
  176. Strekalova, E., Malin, D., Good, D. M. & Cryns, V. L. Methionine deprivation induces a targetable vulnerability in triple-negative breast cancer cells by enhancing TRAIL Receptor-2 expression. *Clin. Cancer Res.* 21, 2780–2791 (2015).
  177. Gören JL, Stoll AL, Damico KE, Sarmiento IA, Cohen BM. Bioavailability and lack of toxicity of s-adenosyl-L-methionine (SAME) in humans. *Pharmacotherapy.* 2004;24:1501–7
  178. Salim Merali, Clarkson Allen Boykin, Jr. S-Adenosylmethionine and Pneumocystis. *FEMS Microbiology Letters*, Volume 237, Issue 2, August 2004, Pages 179–186
  179. Iruela LM, Minguez L, Merino J, Monedero G. Toxic interaction of S-adenosylmethionine and clomipramine [letter] *Am J Psychiatry.* 1993;150:522.
  180. Torta R, Zanalda E, Rocca P, Ravizza L. Inhibitory activity of s-adenosyl-L-methionine on serum gamma-glutamyl-trans peptidase increase induced by psychodrugs and anti-convulsants. *Current Therapeutic Research.* 1988;44:144–59.

## 41. Λυσίνη

### Εισαγωγή

Η λυσίνη αποτελεί απαραίτητο πρωτεϊνογενετικό αμινοξύ και ως εκ τούτου η επαρκής διατροφική της πρόσληψη είναι αναγκαία για την σύνθεση των πρωτεϊνών και την διατήρηση ενός θετικού ισοζυγίου αζώτου <sup>(1,2)</sup>. Μαζί με την αργινίνη, την κυστεΐνη και την ορνιθίνη ταξινομούνται στα διβασικά αμινοξέα (Dibasic Amino Acids) λόγω του ότι διαθέτει δεύτερη βασική ομάδα (Εικόνα 41.1).



Εικόνα 41.1: Χημική δομή Λυσίνης.

Παρά την ευρεία κατανομή της στις πρωτεΐνες του οργανισμού, η λυσίνη ανευρίσκεται σε σχετικά μικρές ποσότητες σε σημαντικές διατροφικές πηγές, όπως είναι οι σπόροι και τα δημητριακά. Το γεγονός αυτό ενέχει τον κίνδυνο ανεπαρκούς διατροφικής πρόσληψης από άτομα με συγκεκριμένους διατροφικούς περιορισμούς, όπως είναι οι αποκλειστικά χορτοφάγοι <sup>(3)</sup>. Επίσης, αποτελεί σημαντικό πρόβλημα στην βιομηχανία της κτηνοτροφίας, καθώς η αποκλειστική σίτιση ταχέως αναπτυσσόμενων ζώων (όπως είναι τα κοτόπουλα και τα γουρούνια) με σπόρους προκαλεί διατροφική ανεπάρκεια λυσίνης, η οποία απαιτεί συμπληρωματική λήψη για την αντιμετώπισή της <sup>(3)</sup>. Μάλιστα, η αρχική χρήση της λυσίνης στην βιομηχανία των τροφίμων ήταν ως πρόσθετο στις ζωοτροφές, στα πλαίσια ενίσχυσης της περιεκτικότητάς τους σε λυσίνη.

### Μεταβολισμός Λυσίνης

Λόγω της αδυναμίας του οργανισμού να συνθέσει ενδογενώς λυσίνη, η κάλυψη των αναγκών του στηρίζεται στην εξωγενή της πρόσληψη. Ένα μικρό ποσό λυσίνης συντίθεται από τα βακτήρια του εντερικού μικροβιώματος, χωρίς ωστόσο να έχει καθοριστεί κατά πόσον αυτή η ποσότητα απορροφάται συστηματικά, συμβάλλοντας στην συνολική της ομοιοστασία.

## Εξωγενώς προσλαμβανόμενη Λυσίνη

### Διατροφικές πηγές Λυσίνης

Πλούσιες διατροφικές πηγές λυσίνης αποτελούν οι τροφές φυτικής ή ζωικής προελεύσεως με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη, όπως είναι το κοτόπουλο, η γαλοπούλα, το βόειο και χοιρινό κρέας, το ψάρι, τα γαλακτοκομικά, τα όσπρια (κυρίως τα φασόλια και οι φακές). Οι ζωικής προελεύσεως πρωτεϊνούχες τροφές έχουν υψηλότερη περιεκτικότητα σε λυσίνη εν συγκρίσει με τις πρωτεϊνούχες τροφές φυτικής προελεύσεως.

Η μέση ημερήσια διατροφική πρόσληψη λυσίνης σε άτομα που ακολουθούν διατροφή χωρίς περιορισμούς κυμαίνεται μεταξύ 4 και 5 gr.

Ωστόσο, ένα ιδιαίτερο διατροφικό χαρακτηριστικό της λυσίνης αποτελεί η χαμηλή περιεκτικότητά της στις πρωτεΐνες των δημητριακών. Για την αξιολόγηση της ποιότητας της πρωτεΐνης με βάση την περιεκτικότητά στα βασικά αμινοξέα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει καθορίσει το Σκορ Αμινοξέων (AAS, Amino Acid Score) <sup>(4)</sup>. Το σκορ ενός αμινοξέος σε μια πρωτεΐνη προκύπτει από τον λόγο της συγκέντρωσης του αμινοξέος αυτού στην συγκεκριμένη πρωτεΐνη προς την συγκέντρωσή του σε μια ιδανική από διατροφικής απόψεως πρωτεΐνη.

Ποσοτικά, η ιδανική/ελάχιστη συγκέντρωση της λυσίνης είναι 45 mg/gr πρωτεΐνης <sup>(4)</sup>, αποτελώντας την δεύτερη υψηλότερη συγκέντρωση απαραίτητου αμινοξέος μετά την λευκίνη (59 mg/gr πρωτεΐνης).

Δίαιτες με βάση τα δημητριακά (π.χ. σιτάρι, καλαμπόκι, ή ρύζι) χαρακτηρίζονται από διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης με AAS 0,4-0,8 για την λυσίνη. Ως εκ τούτου, άτομα που ακολουθούν αποκλειστικά χορτοφαγική διατροφή με υψηλή πρόσληψη δημητριακών μπορεί να εμφανίσουν ανεπαρκή διατροφική πρόσληψη λυσίνης. Αυτός ο κίνδυνος μπορεί να ξεπεραστεί είτε με την αύξηση της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης πρωτεΐνης είτε με τον συνδυασμό τροφών με χαμηλή και υψηλή περιεκτικότητα σε λυσίνη, π.χ. λευκό ρύζι (χαμηλή περιεκτικότητα σε λυσίνη-AAS=0,8), με φασόλια (υψηλή περιεκτικότητα σε λυσίνη-AAS=1,5).

### Συμπληρώματα διατροφής Λυσίνης

Η λυσίνη στα συμπληρώματα διατροφής ανευρίσκεται είτε μόνη της (ως μονοϋδροχλωρική λυσίνη) είτε σε σκευάσματα πρωτεϊνών. Η ίδια χημική μορφή λυσίνης χρησιμοποιείται και ως πρόσθετο στα τρόφιμα. Η λυσίνη ως διατροφικό πρόσθετο χρησιμοποιείται τόσο για την αύξηση της διατροφικής αξίας <sup>(5)</sup> όσο και για την μείωση σχηματισμού του ακρυλαμιδίου κατά την διάρκεια της θερμικής επεξεργασίας του φαγητού <sup>(6)</sup>.



## Απορρόφηση Λυσίνης

Η απορρόφηση της λυσίνης γίνεται σε όλο το μήκος της νήσιδας και του ειλεού. Σε *in vitro* μελέτες η λυσίνη φαίνεται ότι δημιουργεί σύμπλοκα με τον χαλκό, προ της απορρόφησής της από τα εντεροκύτταρα <sup>(7)</sup>. Το εάν το γεγονός αυτό αυξάνει την απορρόφηση του χαλκού δεν έχει πλήρως καθορισθεί, καθώς μελέτες που διεξήχθησαν σε ζώα συνοδεύτηκαν από αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε ορισμένες εξ αυτών, το σύμπλοκο λυσίνης-χαλκού είχε σημαντικά αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα έναντι του θειικού χαλκού <sup>(8,9)</sup>, ενώ σε άλλες η βιοδιαθεσιμότητά τους ήταν πανομοιότυπη <sup>(9,10)</sup>.

Το 15%-30% της συνολικής λυσίνης που απορροφάται από τον εντερικό αυλό χρησιμοποιείται για την κάλυψη των μεταβολικών αναγκών των εντεροκυττάρων. Επί λοίμωξης, οι μεταβολικές ανάγκες των εντεροκυττάρων αυξάνονται, γεγονός που προκαλεί αύξηση της ποσότητας της λυσίνης που χρησιμοποιείται από τα εντεροκύτταρα και συνακόλουθη μείωση της ποσότητας της λυσίνης που εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία. Πέραν της λυσίνης, η αύξηση των μεταβολικών αναγκών των εντεροκυττάρων επί λοίμωξης αφορά και σε άλλα αμινοξέα (ιστιδίνη, μεθειονίνη, φαινυλαλανίνη, θρεονίνη και τρυπτοφάνη), γεγονός που αντανακλάται και στην δική τους βιοδιαθεσιμότητα <sup>(11)</sup>.

## Ιστική κατανομή Λυσίνης

Το 50% περίπου της λυσίνης που απορροφάται προσλαμβάνεται και χρησιμοποιείται μεταβολικά από το ήπαρ, ενώ το υπόλοιπο 50% προλαμβάνεται από τους περιφερικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του ΚΝΣ <sup>(12)</sup>. Η διέλευση της λυσίνης μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού γίνεται μέσω των μεταφορέων κατιονικών αμινοξέων, οι οποίοι, πέραν της λυσίνης, μεταφέρουν αργινίνη και ορνιθίνη και παρουσία κλωριούχου νατρίου αλανίνη και σερίνη <sup>(12)</sup>. Ενώ σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις ο ανταγωνισμός μεταξύ των αμινοξέων αυτών για την είσοδο στο ΚΝΣ φαίνεται απίθανος, σε υψηλές συγκεντρώσεις λυσίνης προκαλείται κορεσμός του μεταφορέα. Το γεγονός αυτό μπορεί να προκαλέσει μειωμένη είσοδο της αργινίνης στο ΚΝΣ <sup>(13)</sup> και διαταραχή της παραγωγής νιτρικού οξειδίου <sup>(14)</sup>. Ο μηχανισμός αυτός θα μπορούσε να εξηγήσει τον τρόπο με τον οποίο η συμπληρωματική λήψη λυσίνης επηρεάζει τις νευρολογικές λειτουργίες <sup>(15)</sup>.

Εκτός της εισόδου στο ΚΝΣ, η λυσίνη χρησιμοποιεί τους ίδιους διαμεμβρανικούς μεταφορείς με την αργινίνη σε όλους τους περιφερικούς ιστούς (συμπεριλαμβανομένων των επιθηλιακών κυττάρων του εγγύς σωληναρίου). Ο γενικότερος ανταγωνισμός λυσίνης-αργινίνης για τους ίδιους διαμεμβρανικούς μεταφορείς αποτελεί τον μηχανισμό πίσω από την

χορήγηση της λυσίνης στα πλαίσια πρόληψης της λοίμωξης από HSV (δείτε: Λυσίνη στην κλινική πράξη).

## Ενδοκυττάριος μεταβολισμός Λυσίνης

Η κυριότερη ενδοκυττάρια χρήση της λυσίνης είναι στην πρωτεϊνοσύνθεση και στην σύνθεση της καρνιτίνης. Η λυσίνη, η οποία δεν χρησιμοποιείται στην σύνθεση των πρωτεϊνών, καταβολίζεται, με τον καταβολισμό της να λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ και να διαφέρει του καταβολισμού των λοιπών αμινοξέων. Πιο συγκεκριμένα, η λυσίνη καταβολίζεται μέσω δύο μονοπατιών: του μονοπατιού της σακχαροπίνης (Saccharopine Pathway) και του μονοπατιού του πιπεκολικού (Pipicolate Pathway) **(Εικόνα 41.2)**.

Τα δύο καταβολικά μονοπάτια της λυσίνης διαφέρουν τόσο ως προς την ενδοκυττάρια εντόπιση όσο και ως προς την ιστική κατανομή. Πιο συγκεκριμένα, το μονοπάτι της σακχαροπίνης είναι κυρίως μιτοχονδριακό, ενώ του πιπεκολικού είναι κυρίως υπεροξυσωματικό και κυτοσολικό.

Στον εγκέφαλο των ενηλίκων κυριαρχεί το μονοπάτι του πιπεκολικού, ενώ σε εξωεγκεφαλικούς ιστούς το μονοπάτι της σακχαροπίνης <sup>(16,17)</sup>. Κατά την διάρκεια ωστόσο της εμβρυϊκής ανάπτυξης του εγκεφάλου, το κύριο μεταβολικό μονοπάτι είναι αυτό της σακχαροπίνης. Μετά την γέννηση αυξάνεται σταδιακά η χρήση του καταβολικού μονοπατιού του πιπεκολικού, καθιστώντας το ως το κύριο καταβολικό μονοπάτι της λυσίνης στον εγκέφαλο των ενηλίκων <sup>(18)</sup>. Αυτή η εξέλιξη υποδηλώνει έναν ειδικό ρόλο της οδού της σακχαροπίνης και των ενδιάμεσων μεταβολιτών του επί της φυσιολογικής νευρωνικής ανάπτυξης <sup>(19)</sup>.

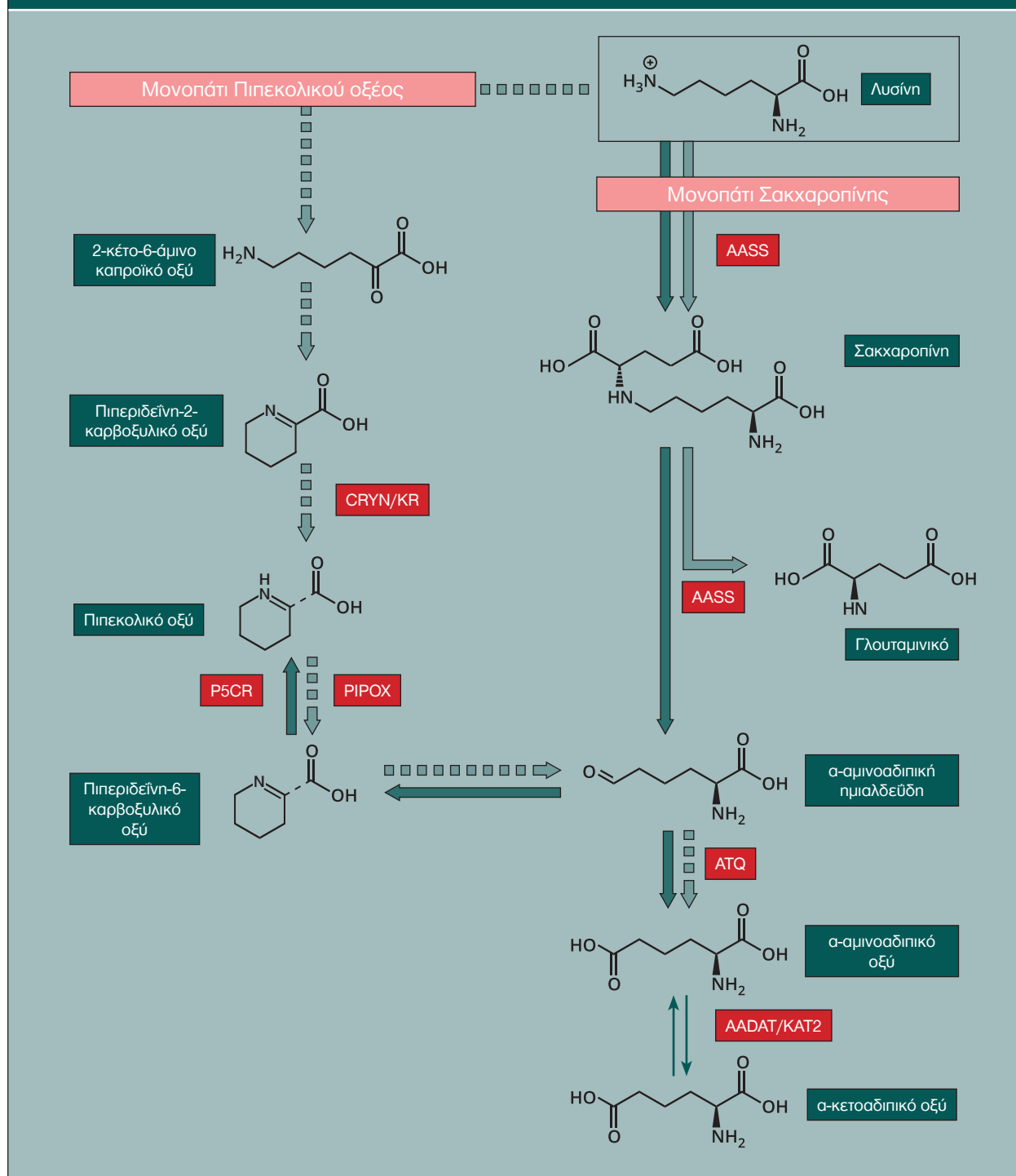
## Βιολογικός ρόλος Λυσίνης

### Πρωτεϊνοσύνθεση

Ο σημαντικότερος βιολογικός ρόλος της λυσίνης είναι η συμμετοχή της στην πρωτεϊνοσύνθεση. Λόγω της χαρακτηριστικής της χημικής δομής αποτελεί αμφιπαθητικό αμινοξύ. Τα αμφιπαθητικά αμινοξέα έχουν τόσο πολικό όσο και μη πολικό χαρακτήρα και αυτή τους η ιδιότητα τα κάνει ιδανικά για τον σχηματισμό διεπαφών. Ως εκ τούτου, η λυσίνη κατανέμεται στο εξωτερικό τμήμα της πεπτιδικής αλυσίδας αλληλεπιδρώντας με το υδατικό περιβάλλον <sup>(20)</sup>. Επιπροσθέτως, η ε-αμινομάδα της συμβάλλει στην σταθερότητα της πρωτεΐνης, καθώς μετέχει σε δεσμούς υδρογόνου, γέφυρες αλατιού και ομοιοπολικούς δεσμούς <sup>(20-23)</sup>. Το χαρακτηριστικό αυτό της λυσίνης κρύβεται πίσω από τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει στην δομική ακεραιότητα του κολλαγόνου.

Εκτός του δομικού της ρόλου και της συμβολής της

## ΤΑ ΚΑΤΑΒΟΛΙΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΤΗΣ ΛΥΣΙΝΗΣ



**Εικόνα 41.2: Τα καταβολικά μονοπάτια της Λυσίνης:** Μονοπάτι της σακχαροπίνης (Saccharopine Pathway) και μονοπάτι του πιπεκολικού οξέος (Pterocollate Pathway). Η λυσίνη καταβολίζεται είτε με ε-απαμίνωση μέσω του μονοπατιού της σακχαροπίνης (συνεχόμενη γραμμή) είτε με α-απαμίνωση μέσω του μονοπατιού του πιπεκολικού οξέος (διακεκομμένη γραμμή). Κοινός μεταβολίτης των δύο μονοπατιών είναι το α-αμινοαδipικό οξύ.

**AADAT/KAT2:** κνουρενίνη/α-αμινο-αδipική αμινοτρανσφεράση, **AASS:** συνθάση α-αμινοαδipικής ημιαλδεύδης, **ATQ:** αντικουϊτίνη (αφυδρογονάση α-αμινοαδipικής ημιαλδεύδης), **CRYM/KR:** μ-κρυστάλλινη/αναγωγήση κετιμίνης, **P5CR:** πυρρόλινο-5-καρβοξυλική αναγωγήση, **PIPOX:** οξειδάση του πιπεκολικού οξέος.

στην ακεραιότητα της πεπτιδικής αλυσίδας, η λυσίνη συμβάλει και στην λειτουργία των πρωτεϊνών (όπως π.χ. στην επιγενετική τροποποίηση των ιστονών <sup>(24,25)</sup>, η οποία μεταφράζεται σε ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης).

## Σύνθεση της Καρνιτίνης

Στον άνθρωπο η λυσίνη αποτελεί πρόδρομο αμινοξύ για την σύνθεση της L-καρνιτίνης. Η σύνθεση της L-καρνιτίνης από λυσίνη αποτελεί μια βιοχημική διαδικασία πολλαπλών σταδίων, η οποία λαμβάνει χώρα σε επιμέρους κυτταρικά διαμερίσματα (κυτοσόλη, λυσοσωμάτια και μιτοχόνδρια).

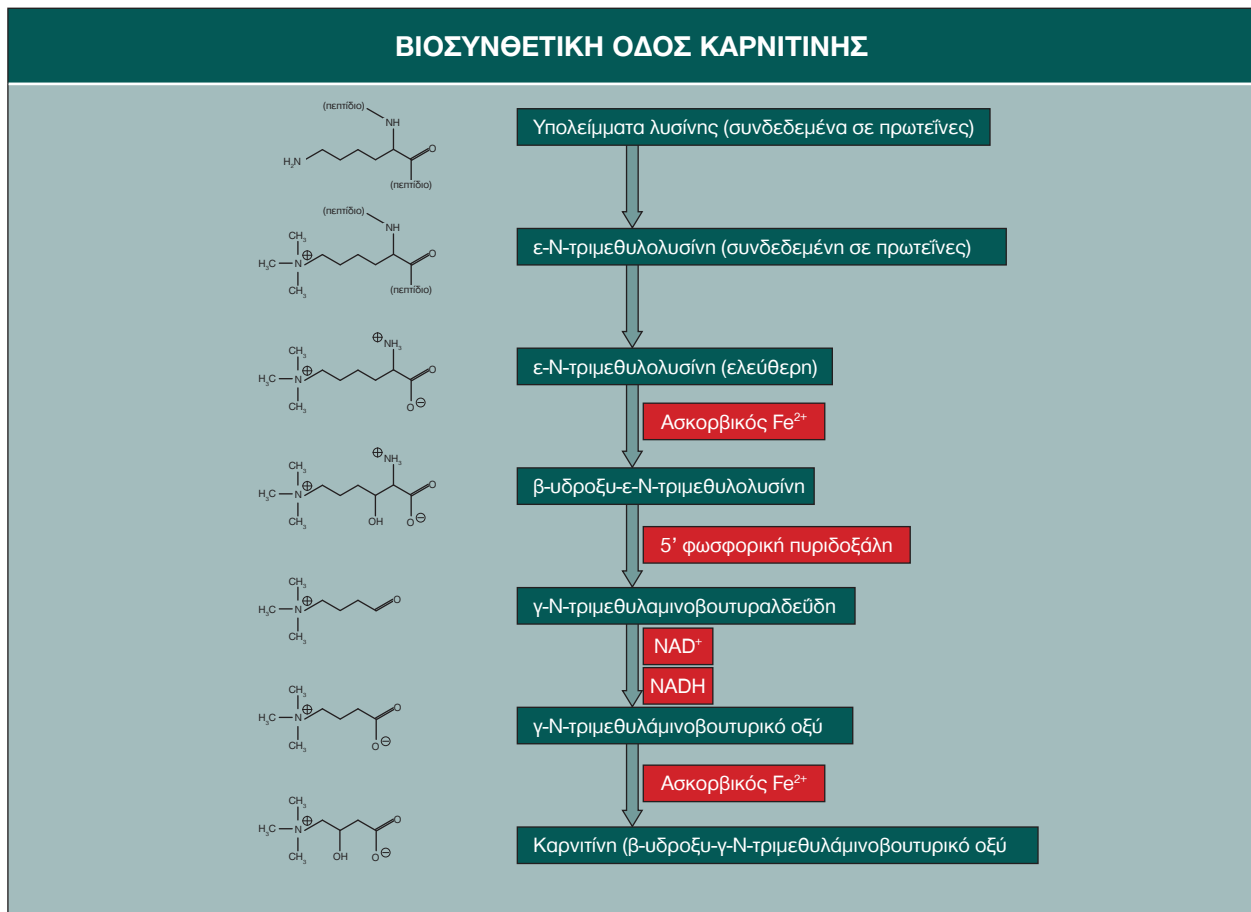
Πιο συγκεκριμένα, τα υπολείμματα λυσίνης που βρίσκονται συνδεδεμένα σε πρωτεΐνες μεθυλιώνονται για να σχηματίσουν ε-N-τριμεθυλο-λυσίνη. Ως δότης μεθυλίου χρησιμοποιείται η S-αδενοσυλ-L-μεθειονίνη, γεγονός που καθιστά αναγκαία την ύπαρξη σε επαρκείς ποσότητες της μεθειονίνης.

Εν συνεχεία, η ε-N-τριμεθυλο-λυσίνη απελευθερώνεται από τον πεπτιδικό σκελετό με υδρόλυση και μετά από

ένα βιοχημικό μονοπάτι τεσσάρων σταδίων συντίθεται η καρνιτίνη. Τα ένζυμα που εμπλέκονται στην ενδογενή βιοσύνθεση της καρνιτίνης ανευρίσκονται σε όλους τους ιστούς πλην της υδροξυλάσης της γ-βουτυρο-βεταΐνης, η οποία απουσιάζει από τον καρδιακό και σκελετικό μυ, οι οποίοι και αδυνατούν να συνθέσουν καρνιτίνη. Αυτό το ένζυμο, ωστόσο, εκφράζεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο ήπαρ, στους όρχεις και στους νεφρούς <sup>(26)</sup>. Πλην της μεθειονίνης, απαραίτητα μικροθρεπτικά συστατικά, τα οποία συμμετέχουν ως συμπαραγόντες στην βιοσύνθεση της καρνιτίνης, είναι ο σίδηρος ( $Fe^{2+}$ ), η βιταμίνη C, η βιταμίνη B6 (5-Φωσφορική Πυριδοξάλη) και η νιασίνη ( $NAD^+/NADH$ ) **(Εικόνα 41.3)**.

Ως εκ τούτου, μέσω της συμμετοχής της στην ενδογενή βιοσύνθεση της καρνιτίνης, η λυσίνη εμμέσως:

- συμμετέχει στην παραγωγή κυτταρικής ενέργειας μέσω της οξειδωσης των λιπαρών οξέων μέσης και μακράς αλύσου σε ακέτυλο CoA (β-οξειδωση) <sup>(27)</sup>,
- ασκεί ρυθμιστική επίδραση επί του μεταβολισμού μέσω ρύθμισης της συγκέντρωσης των ακετυλο-



**Εικόνα 41.3: Βιοσυνθετική οδός L-Καρνιτίνης.** Με πορτοκαλί χρώμα αναφέρονται τα μεταλλικά στοιχεία και οι βιταμίνες που συμμετέχουν ως συμπαραγόντες στην ενδογενή βιοσυνθετική οδό της Καρνιτίνης: Σίδηρος ( $Fe^{2+}$ ), Βιταμίνη C, Βιταμίνη B6 (5-Φωσφορική Πυριδοξάλη) και Νιασίνη ( $NAD^+/NADH$ ).

μάδων (Ρυθμιστική δράση επί του λόγου: ακέτυλο CoA / CoA) <sup>(28)</sup>,

- και ασκεί άμεση αντιοξειδωτική δράση <sup>(29)</sup>.

## Ομοιοστασία ασβεστίου

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο ρόλος της λυσίνης στην ομοιοστασία του ασβεστίου. Πιο συγκεκριμένα, η λυσίνη φαίνεται ότι αυξάνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και μειώνει την νεφρική του απέκκριση, οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο στην αύξηση του διαθέσιμου ασβεστίου του οργανισμού <sup>(30)</sup>. Ο μηχανισμός πίσω από αυτή την μεταβολική δράση της λυσίνης παραμένει αδιευκρίνιστος (δείτε: Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά).

## Διατροφικές συστάσεις Λυσίνης

Η λυσίνη, όπως και η ισολευκίνη, η λευκίνη, η μεθειονίνη, η φαινυλαλανίνη, η θρεονίνη, η τρυπτοφάνη, η βαλίνη και η ιστιδίνη αποτελούν απαραίτητα αμινοξέα και πρέπει να λαμβάνονται μέσω της διατροφής για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού. Ως εκ τούτου, για τα αμινοξέα αυτά υφίστανται συγκεκριμένες διατροφικές απαιτήσεις, η περιγραφή των οποίων απαιτεί τον καθορισμό διατροφικών συστάσεων.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η EFSA δεν έχει προβεί στον καθορισμό διατροφικών συστάσεων για την λυσίνη. Ωστόσο, στα πλαίσια καθορισμού των διατροφικών συστάσεων της πρωτεϊνικής πρόσληψης <sup>(31)</sup>, η EFSA χρησιμοποίησε την μέση απαίτηση (Mean Require-

### ΜΕΣΗ ΑΠΑΙΤΗΣΗ ΛΥΣΙΝΗΣ (WHO / FAO / UNU, 2007)

Ηλικία	6 μηνών	1-2 ετών	3-10 ετών	11-14 ετών	15-18 ετών	>18 ετών
<b>Μέση Απαίτηση (Mean Requirement) για Λυσίνη (mg/kg ΣΒ/ημέρα)</b>	64	45	35	35	33	30

Πηγή: WHO/FAO/UNU (World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations/United Nations University), 2007. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation, WHO Technical Report Series, No 935. Geneva.

Πίνακας 41.1: Μέση απαίτηση Λυσίνης σύμφωνα με τον WHO/FAO/UNU.

### ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΛΥΣΙΝΗΣ (IoM)

Ηλικία	0-6 μηνών	7-12 μηνών	1-3 ετών	4-8 ετών	9-13 ετών	14-18 ετών	>19 ετών	Κύηση	Γαλουχία
<b>Μέση Εκτιμώμενη Απαίτηση (EAR) Λυσίνης (mg/kg ΣΒ/ημέρα)</b>		62	45	37	Αγόρια	Αγόρια	31	41	42
					37	35			
					Κορίτσια	Κορίτσια			
					35	32			
<b>Συνιστώμενη Ημερήσια Διαιτητική Πρόσληψη (RDA) Λυσίνης (mg/kg ΣΒ/ημέρα)</b>	107*	89	58	46	Αγόρια	Αγόρια	38	51	52
					46	43			
					Κορίτσια	Κορίτσια			
					43	40			

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI))

Πηγή: IoM (Institute of Medicine), 2005. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, 1467 cholesterol, protein and amino acids. National Academies Press, Washington D.C

Πίνακας 41.2: Διατροφικές συστάσεις Λυσίνης (μέση εκτιμώμενη απαίτηση (EAR) & συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA)), σύμφωνα με το Institute of Medicine.

ment) για την λυσίνη, όπως αυτή καθορίστηκε το 2007 από τους WHO / FAO / UNU (World Health Organization / Food and Agriculture Organization of the United Nations / United Nations University) <sup>(32)</sup> (Πίνακας 41.1).

Εν αντιθέσει με την EFSA, το Ινστιτούτο Ιατρικής (Institute of Medicine) στις Ηνωμένες Πολιτείες έχει καθορίσει τόσο την Μέση Εκτιμώμενη Απαιτήση (EAR) όσο και την Συνιστώμενη Ημερήσια Διαιτητική Πρόσληψη (RDA) για τα απαραίτητα αμινοξέα <sup>(33)</sup> (Πίνακας 41.2). Ο καθορισμός των συστάσεων αυτών έγινε με βάση την μέση απαίτηση για τα απαραίτητα αμινοξέα και την χρήση δύο συντελεστών μεταβλητότητας (12%) <sup>(33)</sup>.

## Λυσίνη στην κλινική πράξη

### Δευτεροπαθής ερπητική λοίμωξη στόματος (δευτεροπαθής ερπητική ουλοστοματίτιδα και επιχειλίου έρπης)

Η συχνότερη χρήση της λυσίνης στην κλινική πράξη αφορά στην πρόληψη και στην θεραπεία της δευτεροπαθούς ερπητικής λοίμωξης του στόματος (δευτεροπαθής ερπητική ουλοστοματίτιδα και επιχειλίου έρπης).

Η ερπητική λοίμωξη στόματος αποτελεί την συχνότερη ιογενή λοίμωξη στο στόμα και την περιστοματική περιοχή και διακρίνεται σε:

1. πρωτοπαθή (οξεία ερπητική ουλοστοματίτιδα) και
2. δευτεροπαθή (ερπητική στοματίτιδα και επιχειλίου έρπης) (Πίνακας 41.3).

Η πρωτοπαθής ερπητική λοίμωξη στόματος εμφανίζεται συχνότερα σε παιδιά και νεαρά άτομα, ενώ η δευτεροπαθής σε ενήλικες. Ο ιός που προκαλεί την ερπητική λοίμωξη του στόματος είναι ο ιός του απλού έρπη (HSV, συχνότερα ο HSV τύπου 1 και σπανιότερα ο HSV τύπου 2).

Η χορήγηση της λυσίνης στα πλαίσια πρόληψης και αντιμετώπισης της δευτεροπαθούς ερπητικής λοίμωξης του στόματος σπηρίχθηκε σε ευρήματα από μελέτες σε καλλιέργειες κυττάρων, στις οποίες φάνηκε ότι το ισοζύγιο λυσίνης-αργινίνης μπορεί να επηρεάσει την παραγωγή των πρωτεϊνών του HSV <sup>(34)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, οι πρωτεΐνες του ιού είναι πλούσιες σε αργινίνη και ως εκ τούτου η σύνθεσή τους εξαρτάται από την διαθεσιμότητα αργινίνης στο προσβεβλημένο κύτταρο <sup>(35)</sup>. Η χορήγηση λυσίνης σε μεγάλες δόσεις προκαλεί διαταραχή της διαμεμβρανικής μεταφοράς αργινίνης λόγω του ότι μοιράζονται τον ίδιο διαμεμβρανικό μεταφορέα, προκαλώντας μείωση της ενδοκυττάριας αργινίνης και μείωση της σύνθεσης των πρωτεϊνών του ιού <sup>(35)</sup>.

Οι διεξαχθείσες μελέτες πάντως, που αφορούσαν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης λυσίνης στην πρόληψη και την θεραπεία της δευτεροπαθούς ερπητικής λοίμωξης του στόματος, χαρακτηρίζονται από αντικρουόμενα ευρήματα <sup>(36-46)</sup>.

ΕΡΠΗΤΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΣΤΟΜΑΤΟΣ					
Κλινικός τύπος		Πρόδρομα συμπτώματα	Βλάβες	Εντόπιση	Διάρκεια
Πρωτοπαθής ερπητική λοίμωξη	Πρωτοπαθής ερπητική ουλοστοματίτιδα	Υψηλός πυρετός, κακουχία, κεφαλαλγία και επώδυνη τραχηλική λεμφαδενίτιδα	Πολλαπλές μικρές φυσαλίδες που σπάζουν και αφήνουν στρογγυλές ελκώσεις σε αθροίσματα	Ούλα, γλώσσα, χείλη, υπερώα και παρειές	10-14 ημέρες
	Δευτεροπαθής ερπητική ουλοστοματίτιδα	Απουσία συστηματικής συμπτωματολογίας	Ηπιότερες βλάβες ουλοστοματίτιδας	Σκληρή υπερώα και ούλα	5-8 ημέρες
Δευτεροπαθής ερπητική λοίμωξη	Επιχειλίου έρπης	Αίσθημα καύσου, κνησμός και ήπιος πόνος	Πολλαπλές μικρές φυσαλίδες που σπάζουν αφήνοντας ελκώσεις, οι οποίες σταδιακά εφελκιδιοποιούνται	Το ερυθρό χειλέων και περιστοματική περιοχή	5-8 ημέρες

Πίνακας 41.3: Ερπητική λοίμωξη στόματος, διάκριση και κλινικά χαρακτηριστικά.

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση των διεξαχθεισών μελετών, η χορήγηση λυσίνης στα πλαίσια πρόληψης της δευτεροπαθούς ερπητικής λοίμωξης του στόματος φαίνεται ότι δεν είναι αποτελεσματική σε ημερήσια δόση <1 gr<sup>(47)</sup>. Σε δόση ωστόσο που υπερβαίνει τα 3 gr ημερησίως φαίνεται ότι μπορεί να μειώσει την συχνότητα υποτροπής και την βαρύτητα των συμπτωμάτων του επιχείλιου έρπητα, όπως αυτά αξιολογούνται από τους ίδιους τους ασθενείς<sup>(47)</sup>.

Από την ίδια ανασκόπηση δεν προκύπτουν στοιχεία αποτελεσματικότητας της χορήγησης λυσίνης στην θεραπεία της δευτεροπαθούς ερπητικής λοίμωξης του στόματος<sup>(47)</sup>.

## Οστεοπόρωση

Δεδομένα από in vitro μελέτες καταδεικνύουν ότι η λυσίνη εμπλέκεται στην ομοιοστασία του ασβεστίου και τον οστικό μεταβολισμό με πολλαπλούς μηχανισμούς. Πιο συγκεκριμένα, η λυσίνη:

1. αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου από τον εντερικό βλεννογόνο<sup>(30)</sup>,
2. μειώνει την νεφρική απέκκριση του ασβεστίου<sup>(30)</sup>,
3. διεγείρει την ανάπτυξη και την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών<sup>(48-52)</sup>,
4. και αυξάνει την σύνθεση και βελτιώνει την σύσταση του κολλαγόνου<sup>(53)</sup>.

Η διατροφική πρόσληψη λυσίνης, σε συνδυασμό με την πρόσληψη αλανίνης, αργινίνης, γλουταμινικού οξέος, λευκίνης και προλίνης, στα πλαίσια αυξημένης πρωτεϊνικής πρόσληψης, σχετίζεται με αύξηση της οστικής πυκνότητας στην σπονδυλική στήλη και το αντιβράχιο. Μάλιστα, η συσχέτιση αυτή είναι ανεξάρτητη λοιπών παραγόντων που σχετίζονται με την οστική υγεία και περιλαμβάνουν τον τρόπο ζωής (π.χ. άσκηση, κάπνισμα), την λήψη φαρμάκων και την διατροφή (π.χ. διατροφική πρόσληψη ασβεστίου, μαγνησίου, φωσφόρου και κατανάλωση αλκοόλ)<sup>(54)</sup>.

Αν και μέχρι σήμερα δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ανθρώπους για τον καθορισμό της αποτελεσματικότητας της λυσίνης στην οστεοπόρωση, η προσθήκη λυσίνης σε σκευάσματα που καλύπτουν τις κατευθυντήριες οδηγίες πρόσληψης ασβεστίου, θα μπορούσε δυνητικά να παρέχει ένα επιπρόσθετο όφελος<sup>(30)</sup>.

## Αντιμετώπιση άγχους / στρες

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η λυσίνη ομαλοποιεί την ορμονική απόκριση στο στρες<sup>(55,56)</sup> και μειώνει το επαγόμενο από το στρες άγχος<sup>(57,59)</sup>. Ο παθοφυσιολο-

γικός μηχανισμός φαίνεται ότι περιλαμβάνει την δράση της λυσίνης ως μερικού ανταγωνιστή του υποδοχέα 5-HT<sub>4</sub> του εντέρου<sup>(58,59)</sup> και ως μερικού αγωνιστή του υποδοχέα των βενζοδιαζεπινών<sup>(60,61)</sup>.

Μάλιστα, η επίδραση της λυσίνης ως μερικού ανταγωνιστή του υποδοχέα 5-HT<sub>4</sub> στο έντερο φαίνεται ότι μεταφράζεται κλινικά στην μείωση των επαγόμενων από τον 5-HT<sub>4</sub> υποδοχέα παθολογιών του εντέρου (5-HT<sub>4</sub> receptor mediated intestinal pathologies), όπως είναι η ανώμαλη κινητικότητα και η διάρροια<sup>(59,62)</sup>.

Επιπροσθέτως, η λυσίνη είναι απαραίτητη για την σύνθεση των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην ορμονική απόκριση στο στρες. Το γεγονός αυτό φαίνεται από μελέτες, στις οποίες τα επίπεδα λυσίνης του πλάσματος μειώνονται σε καταστάσεις στρες, υποδηλώνοντας αυξημένη χρήση της στην πρωτεϊνοσύνθεση κατά την ορμονική απόκριση σε αυτό<sup>(56)</sup>.

Σε ορισμένες μελέτες εξ αυτών περιγράφηκε συνεργική δράση μεταξύ λυσίνης και αργινίνης, γεγονός που υποδηλώνει φαρμακολογική συνέργεια των δύο αμινοξέων σε πολλαπλά επίπεδα του μηχανισμού απόκρισης στο στρες<sup>(55,56)</sup>.

Τα παραπάνω ευρήματα καθιστούν αναγκαία την διεξαγωγή μεγαλύτερου μεγέθους μελετών για τον καθορισμό της αποτελεσματικότητας της συμπληρωματικής χορήγησης λυσίνης (με ή χωρίς αργινίνη) ή/και μιας δίαιτας πλούσιας σε λυσίνη (με ή χωρίς αργινίνη) σε καταστάσεις στρες ή σε αγχώδεις διαταραχές<sup>(56)</sup>.

## Σχιζοφρένεια

Παρά την σημαντική πρόοδο στην κατανόηση της παθογένεσης της σχιζοφρένειας, αυτή παραμένει εν πολλοίς άγνωστη. Οι σύγχρονες θεωρίες σχετικά με τους νευροχημικούς μηχανισμούς, που εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου, προέρχονται ως επί το πλείστον από την μελέτη των επιδράσεων των αντιψυχωσικών και προψυχωτικών φαρμάκων, δηλαδή περισσότερο από την φαρμακολογία παρά από την νευροχημεία.

Μια εξ αυτών των θεωριών αφορά στο σηματοδοτικό μονοπάτι του NO στον εγκέφαλο και διατυπώθηκε βάσει της παρατήρησης ότι το μπλε του μεθυλενίου, το οποίο αναστέλλει την εξαρτώμενη από το NO διαλυτή γουανυλική κυκλάση, εμφανίζει επιπρόσθετο όφελος στην θεραπεία της σχιζοφρένειας, όταν προστίθεται στην αγωγή με τα κλασσικά αντιψυχωσικά<sup>(63)</sup>. Επίσης, σε μια πιο πρόσφατη μελέτη σε επίμυες, το μπλε του μεθυλενίου μείωσε την ψυχοδραστική επίδραση της φαινοκλιδίνης (PCP) στις αλλαγές της συμπεριφοράς<sup>(64)</sup>. Η φαινοκλιδίνη ή φαινοκυκλιδίνη (φαινοκυκλοεξανική πιπεριδίνη, PCP) αποτελεί παραισθησιογόνο φάρμακο με πολύ υψηλό ποσοστό πρόκλησης σχιζο-

φρένειας (26%). Παρά το ότι ο κύριος φαρμακολογικός μηχανισμός δράσης της φαινυκλιδίνης είναι μέσω ανταγωνιστικής επίδρασης στον υποδοχέα NMDA, ένα μέρος της δράσης της οφείλεται και σε άλλους νευροδιαβιβαστές <sup>(65)</sup> καθώς και στο σηματοδοτικό μονοπάτι του NO <sup>(66)</sup>.

Το πιθανό όφελος από την χορήγηση λυσίνης σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια στηρίζεται στην ανταγωνιστική επίδραση που ασκεί στην είσοδο της αργινίνης στο ΚΝΣ και ως εκ τούτου στην παραγωγή του NO στον εγκέφαλο. Σε μια μελέτη αξιολόγησης του οφέλους, η συμπληρωματική χορήγηση 6 gr λυσίνης ημερησίως επιπροσθέτως της αντιψυχωσικής αγωγής για 4 εβδομάδες σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια συνοδεύτηκε από μείωση των θετικών συμπτωμάτων (όπως αξιολογήθηκαν με την χρήση της PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale) και βελτίωση της δεξιότητας επίλυσης προβλημάτων και της γνωστικής ευελιξίας (όπως αξιολογήθηκαν με την χρήση του WCST - Wisconsin Card Sorting Inspiring Task) <sup>(15)</sup>. Παρά το γεγονός ότι η μελέτη ήταν μικρού μεγέθους και οι ασθενείς που έλαβαν μέρος σε αυτή βρισκόταν σε σταθερή φάση σε σχέση με την ασθένειά τους και υπό αντιψυχωσική αγωγή, τα ευρήματα είναι αρκετά ενδιαφέροντα, καθώς καταδεικνύουν την στόχευση του σηματοδοτικού μονοπατιού του NO ως μια νέα θεραπευτική προσέγγιση, η οποία είναι φαρμακολογικά θεμελιωδώς διαφορετική εκείνης των παραδοσιακών αντιψυχωσικών <sup>(15)</sup>.

Επιπλέον, η στόχευση του μονοπατιού αυτού βελτιώνει πιθανώς κλινικές παραμέτρους της νόσου, τις οποίες αδυνατεί να βελτιώσει η κλασική αγωγή, όπως είναι τα γνωστικά ελλείμματα <sup>(15)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Λυσίνης

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

#### Βραχυπρόθεσμη χορήγηση

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της βραχυπρόθεσμης λήψης λυσίνης (συνεχόμενη χορήγηση <12 μηνών) αφορούν στο γαστρεντερικό και περιλαμβάνουν επιγαστραλγία, ναυτία και διάρροια <sup>(68)</sup>. Μεταξύ αυτών η διάρροια είναι η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια και η εμφάνισή της είναι δόσοσεξαρτώμενη, καθώς οφείλεται στην λυσίνη που δεν απορροφάται από τον εντερικό βλεννογόνο και δρα οσμωτικά, παραμένοντας στον εντερικό αυλό. Με βάση την εμφάνιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, οι Makoto και συν. πρότειναν ως (No-Observed-Adverse-Effect-Level) και LOAEL (Low-Observed-Adverse-Effect-Level) για την συμπληρωματική λήψη λυσίνης τα 6.000 mg και 7.500 mg ημερησίως, αντίστοιχα. Αξίζει να επισημανθεί ότι οι τιμές αυτές αφορούν στην λυσίνη που λαμβάνεται επι-

προσθέτως της λυσίνης της διατροφής, οι μέσες τιμές της οποίας στις ΗΠΑ είναι  $\geq 7.500$  mg ημερησίως <sup>(69)</sup>.

### Μακροπρόθεσμη χορήγηση

Οι ενδοιασμοί σχετικά με την μακροχρόνια χορήγηση λυσίνης προκύπτουν από την επίδραση που προκαλεί στον μεταβολισμό της αργινίνης και ως εκ τούτου στην παραγωγή του NO και στον επηρεασμό των βιολογικών λειτουργιών που εξαρτώνται από αυτό, όπως οι ενδοθηλιακές, οι ανοσολογικές και οι μεταβολικές λειτουργίες (δείτε: Αργινίνη και σύνθεση βιολογικών δρώντων μορίων). Παρόλα αυτά, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ανθρώπους που να αξιολογούν την ασφάλεια της μακροχρόνιας χορήγησης λυσίνης.

Στην βιβλιογραφία ανευρίσκεται ένα case report εμφάνισης συνδρόμου Fanconi και διάμεσης σωληναριακής νεφρίτιδας σε μια γυναίκα 44 ετών, η οποία λάμβανε συνεχόμενα για 5 χρόνια 3 gr λυσίνης ημερησίως στα πλαίσια πρόληψης ερπητικής λοίμωξης στόματος <sup>(70)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι στο συγκεκριμένο περιστατικό δεν κατέστη δυνατή η άμεση αιτιώδης συσχέτιση με την λυσίνη, καθώς η ασθενής είχε συνυπάρχουσες παθολογίες, που σχετιζόνταν παθοφυσιολογικά με νεφρική βλάβη. Εντούτοις, οι συγγραφείς θεωρούν την συσχέτιση ως πιθανή, βασιζόμενοι τόσο στα ιστοπαθολογικά ευρήματα που υποδηλώνουν τοξική βλάβη στο εγγύς εσπειραμένο όσο και στο ότι σε πειράματα σε ποντίκια η χορήγηση λυσίνης σε πολύ υψηλές δόσεις (2 gr/kg ΣΒ) προκαλεί οξεία σωληναριακή νέκρωση και ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις, παρόμοιες αυτών της νεφρικής βλάβης από αμινογλυκοσίδες <sup>(71,72)</sup>.

### Αντενδείξεις

Η χορήγηση της λυσίνης αντενδείκνυται σε πάσχοντες από υπερλυσιναιμία. Η υπερλυσιναιμία αποτελεί μεταβολικό νόσημα αγνώστου επιπολασμού, που χαρακτηρίζεται από διαταραχή στον καταβολισμό της λυσίνης και συσσώρευση αυτής στο πλάσμα, το ΕΝΥ και τους ιστούς (κυρίως στο ήπαρ)

### Προφυλάξεις

Η χορήγηση λυσίνης πρέπει να γίνεται με προσοχή σε πάσχοντες από ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια και υπερασβεστιαμία <sup>(73)</sup>.

Άτομα που διατρέχουν θεωρητικό κίνδυνο από την διαταραχή του μεταβολισμού της αργινίνης και από την εμφάνιση ανεπάρκειας αργινίνης (όπως είναι άτομα που εμφανίζουν ή πάσχουν από άσθμα, δρεπανοκυτταρική νόσο, νεφρική νόσο, σύνδρομο βραχέος εντέρου, ολιγοσπερμία, χοληδοχολιθίαση και καρδιαγγειακά νοσήματα) πρέπει να λαμβάνουν μακροχρονίως λυσίνη κατόπι ιατρικής σύστασης <sup>(73)</sup>.

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης λυσίνης στην κύηση και στην γαλουχία συνιστάται να αποφεύγεται η χορήγησης της. Ωστόσο, ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν ότι η λυσίνη μπορεί να χορηγηθεί υπό ιατρική σύσταση και παρακολούθηση σε κυοφορούσες που ακολουθούν δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λυσίνη. Η σύσταση αυτή στηρίζεται στο ότι οι διατροφικές απαιτήσεις της λυσίνης είναι υψηλότερες στο τρίτο τρίμηνο της κύησης εν συγκρίσει με το πρώτο τρίμηνο και δεν καλύπτονται από τις παρούσες διατροφικές συστάσεις <sup>(74)</sup>. Ως εκ τούτου, σε περίπτωση που η διατροφή της εγκύου είναι ήδη χαμηλής περιεκτικότητας σε λυσίνη, η συμπληρωματική χορήγηση υπό ιατρική παρακολούθηση αποτελεί πιθανώς μια ενδεδειγμένη επιλογή. Κατ' αντιστοιχία, λυσίνη μπορεί να χορηγηθεί υπό ιατρική παρακολούθηση και κατά την διάρκεια της γαλουχίας, σε περίπτωση που η διατροφή της θηλάζουσας είναι χαμηλής περιεκτικότητας σε λυσίνη.

## Αλληλεπιδράσεις

### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Δεν έχουν περιγραφεί φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις στην βιβλιογραφία.

### Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά

**Ασβέστιο:** Η λυσίνη αυξάνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και μειώνει την νεφρική του απέκκριση, οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο στην αύξηση του διαθέσιμου ασβεστίου του οργανισμού <sup>(30)</sup>. Ο μηχανισμός παραμένει εν πολλοίς αδιευκρίνιστος, αλλά φαίνεται δεν μεσολαβείται μέσω του υποδοχέα ανίχνευσης

ασβεστίου (Ca-SR/Calcium Sensing Receptor) <sup>(75,76)</sup>, όπως συμβαίνει με άλλα αμινοξέα (τρουποφάνη, φαινυλαλανίνη και ιστιδίνη), τα οποία επιδρούν στην ομοιοστασία του ασβεστίου <sup>(77,78)</sup>.

**Αργινίνη:** Η σημαντικότερη αλληλεπίδραση της λυσίνης με μικροθρεπτικά συστατικά αφορά στην αργινίνη. Τα δύο αμινοξέα μοιράζονται τους ίδιους διαμεμβρανικούς μεταφορείς και ως εκ τούτου ανταγωνίζονται μεταξύ τους στην απορρόφηση από τα εντεροκύτταρα, στην είσοδο στο εσωτερικό των κυττάρων, στην είσοδο στο ΚΝΣ και στην επαναρρόφηση από τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου.

Σε χορήγηση υψηλών δόσεων αργινίνης ασκείται ανασταλτική επίδραση επί της απορρόφησης της λυσίνης από τα εντεροκύτταρα και αναστέλλεται η επαναρρόφηση της λυσίνης από τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου, αυξάνοντας την νεφρική της απέκκριση <sup>(79)</sup>. Το γεγονός αυτό ενέχεται εν μέρει για τις ανεπιθύμητες ενέργειες της από του στόματος χορήγησης αργινίνης. Για την αποφυγή επηρεασμού του μεταβολισμού της λυσίνης, η συνολική ποσότητα αργινίνης που λαμβάνεται από την διατροφή ή τα συμπληρώματα στην διατροφή δεν πρέπει να υπερβαίνει το 150% της αντίστοιχης της λυσίνης (δηλαδή ο λόγος: αργινίνη/λυσίνη πρέπει να είναι <2,5).

Αντιστοίχως, σε χορήγηση υψηλών δόσεων λυσίνης μειώνεται η απορρόφηση της αργινίνης από τα εντεροκύτταρα, η είσοδος της στο ΚΝΣ και το εσωτερικό των κυττάρων και η επαναρρόφησης της από τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου. Ο γενικότερος ανταγωνισμός λυσίνης-αργινίνης για τους ίδιους διαμεμβρανικούς μεταφορείς αποτελεί τον μηχανισμό πίσω από την χορήγηση της λυσίνης στα πλαίσια πρόληψης της λοίμωξης από HSV <sup>(35)</sup> και στην σχιζοφρένεια <sup>(15)</sup>.

## Βιβλιογραφία

1. Matthews DE. Proteins and amino acids. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. Modern nutrition in health and disease. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2014:3–35.
2. Rose WC, Borman A, Coon MJ, Lambert GF. The amino acid requirements of man. X. The lysine requirement. J Biol Chem 1955;214:579–87.
3. Dwight E Matthews. Review of Lysine Metabolism with a Focus on Humans. The Journal of Nutrition, Volume 150, Issue Supplement\_1, October 2020.
4. Millward DJ. Amino acid scoring patterns for protein quality assessment. Br J Nutr 2012;108:S31–43.
5. Flodin NW. The metabolic roles, pharmacology, and toxicology of lysine. J Am Coll Nutr (1997).
6. Claeys WL, De Vleeschouwer K, Hendrickx ME. Effect of amino acids on acrylamide formation and elimination kinetics. Biotechnology Prog (2005).
7. Gao S et al.. Amino acid facilitates absorption of copper in the Caco-2 cell culture model. Life Sci (2014).
8. Aoyagi S, Baker DH. Copper-amino acid complexes are partially protected against inhibitory effects of L-cysteine and L-ascorbic acid on copper absorption in chicks. J Nutr (1994)
9. Rabiansky PA et al.. Evaluating copper lysine and copper sulfate sources for heifers. J Dairy Sci (1999).
10. Rabiansky PA et al.. Evaluating copper lysine and copper sulfate sources for heifers. J Dairy Sci (1999).
11. Kegley EB, Spears JW. Bioavailability of feed-grade copper sources (oxide, sulfate, or lysine) in growing cattle. J Anim Sci (1994).
12. Yin YL, Deng ZY, Huang HL, Zhong HY, Hou ZP, Gong J, Liu Q (2004) Nutritional and health functions of carbohydrate for pigs. J Anim Feed Sci 13(4):523–538.
13. O'Kane RL et al.. Cationic amino acid



- transport across the blood-brain barrier is mediated exclusively by system y+. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2006).
14. Closs EI et al.. Interference of L-arginine analogues with L-arginine transport mediated by the y+ carrier hCAT-2B. *Nitric Oxide* (1997).
  15. Carter BW Jr, Chicoine LG, Nelin LD. L-lysine decreases nitric oxide production and increases vascular resistance in lungs isolated from lipopolysaccharide-treated neonatal pigs. *Pediatr Res.* (2004).
  16. Wass C et al.. L-lysine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia: a single-blinded, randomized, cross-over pilot study. *BMC Med.* (2011)
  17. Chang YF. Pipecolic acid pathway: the major lysine metabolic route in the rat brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1976 Mar 8; 69(1):174-80.
  18. Chang YE. Lysine metabolism in the rat brain: the pipecolic acid-forming pathway. *J Neurochem.* 1978 Feb; 30(2):347-54
  19. Rao VV, Pan X, Chang YF. Developmental changes of L-lysine-ketoglutarate reductase in rat brain and liver. *Comp Biochem Physiol B.* 1992 Sep; 103(1):221-4.
  20. André Hallen, Joanne F. Jamie. Lysine metabolism in mammalian brain: an update on the importance of recent discoveries. *Amino Acids.* 2013 Dec; 45(6): 10.1007/s00726-013-1590-1.
  21. Betts MJ, Russell RB (2003). Barnes MR, Gray IC (eds.). *Bioinformatics for Geneticists.* John Wiley & Sons, Ltd. pp. 289–316.
  22. Blickling S, Renner C, Laber B, Pohlenz HD, Holak TA, Huber R. "Reaction mechanism of *Escherichia coli* dihydrodipicolinate synthase investigated by X-ray crystallography and NMR spectroscopy". *Biochemistry.* 36 (1): 24–33.
  23. Kumar S, Tsai CJ, Nussinov R. "Factors enhancing protein thermo stability". *Protein Engineering.* 13 (3): 179–91.
  24. Sokalingam S, Raghunathan G, Soundararajan N, Lee SG (9 July 2012). "A study on the effect of surface lysine to arginine mutagenesis on protein stability and structure using green fluorescent protein". *PLOS ONE.* 7 (7): e40410.
  25. Dambacher S, Hahn M, Schotta G. Epigenetic regulation of development by histone lysine methylation. *Heredity.* 105 (1): 24–37.
  26. Martin C, Zhang Y. "The diverse functions of histone lysine methylation". *Nature Reviews. Molecular Cell Biology.* 6 (11): 838–49.
  27. Rebouche CJ. Ascorbic acid and carnitine biosynthesis. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(6 Suppl):1147S-1152S.
  28. Rebouche CJ. L-carnitine. In: Erdman JWW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition.* 10th ed. ILSI/Wiley-Blackwell; 2012:391-404.
  29. McGrane MM. Carbohydrate metabolism—synthesis and oxidation. In: Stipanuk MH, ed. *Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition.* Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2000:158-210.
  30. Solarska K, Lewinska A, Karowicz-Bilinska A, Bartosz G. The antioxidant properties of carnitine in vitro. *Cell Mol Biol Lett.* 2010;15(1):90-97.
  31. Civitelli R, Villareal DT, Agnusdei D, Nardi P, Avioli LV, Gennari C (1992). "Dietary L-lysine and calcium metabolism in humans". *Nutrition.* 8 (6): 400–5.
  32. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA).
  33. WHO/FAO/UNU (World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations/United Nations University), 2007. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation, WHO Technical Report Series, No 935. Geneva.
  34. IoM (Institute of Medicine), 2005. *Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, 1467 cholesterol, protein, and amino acids.* National Academies Press, Washington D.C.
  35. Gaby AR. Natural remedies for Herpes simplex. *Altern Med Rev.* 2006 Jun; 11(2):93-101.
  36. Wright EF. Clinical effectiveness of lysine in treating recurrent aphthous ulcers and herpes labialis. *Gen Dent.* 1994 Jan-Feb; 42(1):40-2; quiz 51-2.
  37. Tomblin FA, Lucas KH. Lysine for management of herpes labialis. *Am J Health Syst Pharm.* 2001;58:298-300, 304.
  38. Griffith RS, Norins AL, Kagan C. A multicentered study of lysine therapy in Herpes simplex infection. *Dermatologica.* 1978;156:257-267.
  39. Roberts JJ, Solanki NS, Kurmis R, Lammerink S, Wong KL, Greenwood JE. Prophylaxis against Herpes Simplex Virus reactivation in patients with facial burns: A potential role for L-lysine. *J Burn Care Res.* 2013;34:e368-369.
  40. Milman N, Scheibel J, Jessen O. Lysine prophylaxis in recurrent herpes simplex labialis: A double-blind, controlled crossover study. *Acta Derm Venereol.* 1980;60:85-87.
  41. Walsh DE, Griffith RS, Behforooz A. Subjective response to lysine in the therapy of herpes simplex. *J Antimicrob Chemother.* 1983;12:489-496.
  42. Miller CS, Foulke CN. Use of lysine in treating recurrent oral herpes simplex infections. *Gen Dent.* 1984;32:490-493.
  43. Thein DJ, Hurt WC. Lysine as a prophylactic agent in the treatment of recurrent herpes simplex labialis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;58(6):659-666.
  44. Simon CA, Van Melle GD, Ramelet AA. Failure of lysine in frequently recurrent herpes simplex infection. *Arch Dermatol.* 1985;121:167-168.
  45. Beauman JG. Genital herpes: A review. *Am Fam Phys.* 2005;72(8):1527-1534.
  46. Chi C-C, Wang S-H, Delamere FM, Wojnarowska F, Peters MC, Kanjirath PP. Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). *Cochrane Database Syst Rev.* August 2015;8:CD010095.
  47. Ozden FO, Turanli AY, Acikgoz G, Eroglu C. Clinical success of lysine in association with serum and salivary presence of HSV-1 in patients with recurrent aphthous ulceration. *J Exp Integr Med.* 2011;1(3):191-196.
  48. Venthan J, Mailoo, Sanketh Rampes. Lysine for Herpes Simplex Prophylaxis: A Review of the Evidence. *Integr Med (Encinitas).* 2017 Jun; 16(3): 42–46.
  49. Liu Z, Jeppesen PB, Gregersen S, Chen X, Hermansen K. Dose- and glucose-dependent effects of amino acids on insulin secretion from isolated mouse islets and clonal INS-1E beta-cells. *Rev Diabet Stud.* 2008; 5(4):232–44.
  50. Yang J, Zhang X, Wang W, Liu J. Insulin stimulates osteoblast proliferation and differentiation through ERK and PI3K in MG-63 cells. *Cell Biochem Funct.* 2010; 28(4):334–41.
  51. Torricelli P, Fini M, Giavaresi G, Giardino R (2003) Human osteopenic bone-derived osteoblasts: essential amino acids treatment effects. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnology* 31:35–46.
  52. Fini M, Torricelli P, Giavaresi G, Carpi A, Nicolini A, Giardino R. Effect of L-lysine and L-arginine on primary osteoblast cultures from normal and osteopenic rats. *Biomed Pharmacother.* 2001; 55(4):213–20.
  53. P Torricelli M Fini, G Giavaresi, R Giardino, S Gnudi, A Nicolini, A Carpi. L-arginine and L-lysine stimulation on cultured human osteoblasts. *Biomed Pharmacotherapy.* 2002 Dec;56(10):492-7.
  54. Melendez-Hevia E, De Paz-Lugo P, Cornish-Bowden A, Cardenas ML. A weak link in metabolism: the metabolic capacity for glycine biosynthesis does not satisfy the need for collagen synthesis. *J Biosci.* 2009; 34(6):853–72.

55. Amy Jennings, Alexander MacGregor, Tim Spector, Aedín Cassidy. Amino Acid Intakes Are Associated With Bone Mineral Density and Prevalence of Low Bone Mass in Women: Evidence From Discordant Monozygotic Twins. *J Bone Miner Res.* 2016 Feb; 31(2): 326–335.
56. Jezova D, Makatsori A, Smruga M, Morinaga Y and Duncko R (2005) Sub chronic treatment with amino acid mixture of L-lysine and L-arginine modifies neuroendocrine activation during psychosocial stress in subjects with high trait anxiety. *Nutr Neurosci* 8, 155–160.
57. Smruga M et al. Oral treatment with L-lysine and L-arginine reduces anxiety and basal cortisol levels in healthy humans. *Biomedical Research* 28 (2) 85-90, 2007.
58. Smruga M, Ghosh S, Mounieimne Y, Pellett PL and Scrimshaw NS (2004) Lysine fortification reduces anxiety and lessens stress in family members in economically weak communities in Northwest Syria. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 8285–8288.
59. Hasler WL (2005) Lysine as a serotonin receptor antagonist: using the diet to modulate gut function. *Gastroenterology* 127, 1004–1006.
60. Smruga M and Torii K (2003) L-lysine acts like a partial serotonin receptor 4 antagonist and inhibits serotonin-mediated intestinal pathologies and anxiety in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 15370–15375.
61. Chang YF, Wing Y, Cauley RK and Gao XM (1993) Chronic L-lysine develops anti-pentylentetrazol tolerance and reduces synaptic GABAergic sensitivity. *Eur J Pharmacology* 233, 209–217.
62. Chang YF and Gao XM (1995) L-lysine is a barbiturate-like anticonvulsant and modulator of the benzodiazepine receptor. *Neuroch Res* 20, 931–937.
63. Ghosh S, Smruga M, Vuvor F, Suri D, Mohammed H, Armah SM, Scrimshaw NS (2010) Effect of lysine supplementation on health and morbidity in subjects belonging to poor peri-urban households in Accra, Ghana. *Am J Clin Nutr* 92:928–939.
64. Deutsch SI, Rosse RB, Schwartz BL, Fay-McCarthy M, Rosenberg PB, Fearing K: Methylene blue adjuvant therapy of schizophrenia. *Clin Neuropharmacol.* 1997, 20: 357-363.
65. Klamer D, Engel JA, Svensson L: Phencyclidine-induced behavior in mice prevented by methylene blue. *Pharmacol Toxicol.* 2004, 94: 65-72. 10.1111.
66. Seeman P, Guan HC, Hirbec H: Dopamine D2High receptors stimulated by phencyclidines, lysergic acid diethylamide, salvinorin A, and modafinil. *Synapse.* 2009, 63: 698-704.
67. Pálsson E, Finnerty N, Fejgin K, Klamer D, Wass C, Svensson L, Lowry J: Increased cortical nitric oxide release after phencyclidine administration. *Synapse.* 2009, 63: 1083-1088.
68. Wass C et al.. L-lysine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia: a single-blinded, randomized, cross-over pilot study. *BMC Med.* (2011).
69. Makoto Nakano et al. Safety assessment of L-lysine oral intake: a systematic review. *Amino Acids*, 8 January 2019.
70. Pellett PL, Ghosh S (2004) Lysine fortification: past, present, and future. *Food Nutr Bull* 25:107–113.
71. J C Lo, G M Chertow, H Rennke, J L Seifter. Fanconi's syndrome and tubulointerstitial nephritis in association with L-lysine ingestion. *Am J Kidney Dis.* 1996 Oct;28(4):614-7.
72. Racusen LC, Finn WF, Whelton A, Solez K: Mechanisms of lysine-induced acute renal failure in rats. *KidneyInt* 27517-522, 1985.
73. Malis CD, Racusen LC, Solez K, Whelton A: Nephrotoxicity of lysine and of a single dose of aminoglycoside in rats given lysine. *J Lab Clin Med* 103:660-676, 1984.
74. Bumpstead L. Long-term use of supplemental lysine: Is it safe? *J Austral Trad Med Soc.* 2013;19:228.
75. Magdalene Payne, Trina Stephens, Kenneth Lim, Ronald O Ball , Paul B Pencharz , Rajavel Elango. Lysine Requirements of Healthy Pregnant Women are higher during Late Stages of Gestation Compared to Early Gestation. *J Nutr.* 2018 Jan 1;148(1):94-99.
76. Arthur D. Conigrave et al.. L-Amino acid sensing by the extracellular Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor. *PNAS.* (1999).
77. Bihuniak JD et al.. Supplementing a low-protein diet with dibasic amino acids increases urinary calcium excretion in young women. *J Nutr.* (2014).
78. Dawson-Hughes B et al.. Comparative effects of oral aromatic and branched-chain amino acids on urine calcium excretion in humans. *Osteoporosis Int.* (2007).
79. Busque SM et al.. L-type amino acids stimulate gastric acid secretion by activation of the calcium-sensing receptor in parietal cells. *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol.* (2005).
80. Vinnars E. Fürst P. Hallgren B. Hermansson I. L. Josephson B. The nutritive effect in man of non-essential amino acids infused intravenously (together with the essential ones). I. Individual non-essential amino acids. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 141970147172.



## 42. Κυστεΐνη και NAC (N-ακετυλοκυστεΐνη)

Στο παρόν κεφάλαιο, πέραν της κυστεΐνης, περιγράφεται και η ακετυλιωμένη μορφή της (N-ακετυλοκυστεΐνη, N-Acetylcysteine, NAC), η οποία διαθέτει πολύ υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα από την κυστεΐνη και χαρακτηρίζεται από ευρείες κλινικές εφαρμογές.

### Εισαγωγή

#### Κυστεΐνη

Η κυστεΐνη (Cys) μαζί με την τυροσίνη αποτελούν τα ημι-απαραίτητα πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα, δηλαδή αμινοξέα τα οποία μπορούν να συντεθούν από πρόδρομα αμινοξέα, εφόσον τα τελευταία είναι επαρκή στην διατροφή. Το πρόδρομο αμινοξύ για την ενδογενή βιοσύνθεση της κυστεΐνης είναι η μεθειονίνη, αποτελώντας μαζί τα δυο θειούχα αμινοξέα του οργανισμού. Η ονομασία της κυστεΐνης προέρχεται από την ελληνική λέξη «κύστις», γιατί απομονώθηκε αρχικά από πέτρες των νεφρών.

Η πλευρική αλυσίδα της κυστεΐνης χαρακτηρίζεται από την παρουσία της χαρακτηριστικής ομάδας του σουλφυδρυλίου (υδροθειομάδας, -SH), γεγονός που κατατάσσει το αμινοξύ στις θειόλες <sup>(1)</sup> (Εικόνα 42.1). Το σουλφυδρύλιο της κυστεΐνης είναι πολύ δραστικό και συμμετέχει σε ποικίλες ενζυμικές αντιδράσεις ως πυρηνόφιλο αντιδραστήριο, γεγονός που αντικατοπτρίζεται στις πολλαπλές βιολογικές λειτουργίες της κυστεΐνης.

Με την οξειδωση των σουλφυδρυλίων δύο κυστεϊνών σχηματίζεται ένας ομοιοπολικός δεσμός μεταξύ

των ατόμων θείου ( $R_1-S-S-R_2$ ), ο οποίος ονομάζεται «δισουλφιδικός δεσμός» ή «γέφυρα θείου». Ο δεσμός αυτός διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο στην αναδίπλωση και την σταθεροποίηση της τριτοταγούς δομής των πρωτεϊνών και ως εκ τούτου στις βιολογικές τους λειτουργίες <sup>(2,3)</sup>. Η παρουσία υπολειμμάτων κυστεΐνης σε μοτίβα πρωτεϊνών στο σύνολο των ζώντων οργανισμών υποδηλώνει ότι οι γέφυρες θείου διαδραμάτισαν σημαντικό ρόλο στην εξελικτική διαδικασία μέσω της ρύθμισης των βιολογικών λειτουργιών των πρωτεϊνών (ρύθμιση ενζυμικών αντιδράσεων, ρύθμιση μεταγραφής κ.λ.π.) <sup>(4,5)</sup>.

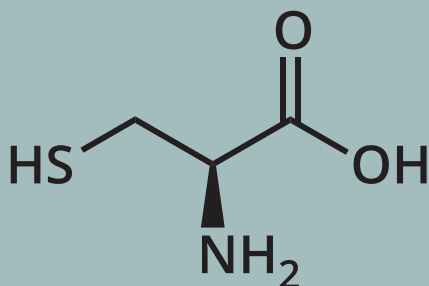
Πέραν του σημαντικού ρόλου στην δομή και λειτουργία των πρωτεϊνών, η κυστεΐνη αποτελεί απαραίτητο μόριο για την σύνθεση του τριπεπτιδίου της γλουταθειόνης και ως εκ τούτου συμμετέχει καθοριστικά στην ρύθμιση του οξειδοαναγωγικού δυναμικού του κυττάρου. Μάλιστα, λόγω της ενδοκυττάριας αφθονίας των άλλων δύο αμινοξέων που συμμετέχουν στην βιοσύνθεση της γλουταθειόνης (του γλουταμινικού οξέος και της γλυκίνης), η συνολική ενδοκυττάρια ποσότητα της παραγόμενης γλουταθειόνης καθορίζεται κατά κύριο λόγο από την διαθεσιμότητα της κυστεΐνης <sup>(6)</sup>.

#### N-ακετυλοκυστεΐνη ή Ακετυλοκυστεΐνη (N-Acetyl Cysteine, NAC)

Η N-ακετυλοκυστεΐνη αποτελεί την ακετυλιωμένη μορφή της κυστεΐνης, προκύπτει δηλαδή από την προσθήκη μιας ακετυλομάδας (-CO-CH<sub>3</sub>) στην αμινομάδα (-NH<sub>2</sub>) της κυστεΐνης (Εικόνα 42.2).

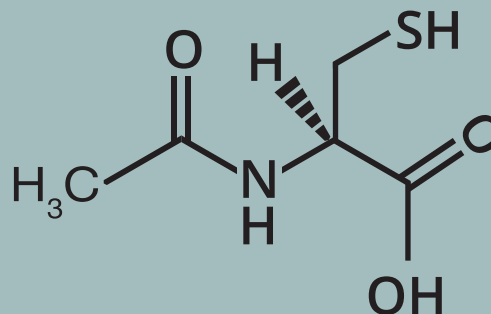
Η χρήση της NAC στην κλινική πράξη έγινε για πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας του 1960, όταν και αναζητείτο ένας αποτελεσματικός βλεννολυτικός παράγο-

#### ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΚΥΣΤΕΪΝΗΣ



**Εικόνα 42.1: Χημική δομή Κυστεΐνης.** Η κυστεΐνη κατατάσσεται στις θειόλες λόγω της παρουσίας της ομάδας του σουλφυδρυλίου (υδροθειομάδας, -SH) στην πλευρική της αλυσίδα. Το σουλφυδρύλιο της κυστεΐνης είναι πολύ δραστικό και συμμετέχει σε ποικίλες ενζυμικές αντιδράσεις ως πυρηνόφιλο αντιδραστήριο, γεγονός που αντικατοπτρίζεται στις πολλαπλές βιολογικές λειτουργίες της κυστεΐνης.

#### ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ N-ΑΚΕΤΥΛΟΚΥΣΤΕΪΝΗΣ



**Εικόνα 42.2: Χημική δομή N-ακετυλοκυστεΐνης.** Η N-ακετυλοκυστεΐνη αποτελεί την ακετυλιωμένη μορφή της κυστεΐνης, προκύπτει δηλαδή από την προσθήκη μιας ακετυλομάδας (-CO-CH<sub>3</sub>) στην αμινομάδα (-NH<sub>2</sub>) της κυστεΐνης.

ντας σε ασθενείς με κυστική ίνωση <sup>(7)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, το υπόβαθρο πίσω από την θεραπευτική χρήση της NAC ήταν η ανάγκη να χορηγηθούν ανηγμένα σουλφυδρυλικά τμήματα, ώστε να δράσουν στην αποδόμηση των δισουλφιδικών δεσμών της γλυκοπρωτεϊνικής ουσίας της βλέννας στους ασθενείς με κυστική ίνωση. Η χορήγηση κυστεΐνης ως παρόχου σουλφυδρυλικών τμημάτων, αν και αποτέλεσε προφανή υποψήφιο θεραπευτικό παράγοντα, δεν συνοδεύτηκε από κλινικό όφελος, καθώς η κυστεΐνη είναι πτωχά υδατοδιαλυτή ουσία και υφίσταται ταχεία οξειδωση σε διάλυμα, παράγοντας το ανενεργό δισουλφίδιο, κυστίνη (Cys-Cys). Όμως, η ακετυλίωση του αμινοτελικού άκρου της κυστεΐνης φάνηκε να παρέχει επαρκή σταθερότητα στο μόριο, ώστε να διευκολύνει την απόδοση ανηγμένων σουλφυδρυλικών ομάδων και συγχρόνως αύξησε σημαντικά την βιοδιαθεσιμότητά της, καθώς καθιστά το μόριο περισσότερο υδατοδιαλυτό.

Σταδιακά, η NAC χρησιμοποιήθηκε θεραπευτικά σε ένα μεγάλο εύρος παθολογιών, καθώς πέραν της αύξησης της βιοδιαθεσιμότητας της κυστεΐνης αποτελεί ένα πανίσχυρο άμεσο και έμμεσο αντιοξειδωτικό.

## Μεταβολισμός Κυστεΐνης

Η δεξαμενή κυστεΐνης του οργανισμού προκύπτει από το άθροισμα της κυστεΐνης που παράγεται ενδογενώς και της κυστεΐνης εξωγενούς προελεύσεως (συμπεριλαμβανομένης της NAC, όταν αυτή λαμβάνεται μέσω διατροφής, συμπληρωμάτων ή φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων).

## Ενδογενής βιοσύνθεση Κυστεΐνης

Η ενδογενής βιοσύνθεση της κυστεΐνης γίνεται από την μεθειονίνη, μέσω του μεταβολικού μονοπατιού της διαθείωσης <sup>(8)</sup> (Εικόνα 42.3). Το πρώτο βήμα σύνθεσης της κυστεΐνης περιλαμβάνει την μετατροπή της μεθειονίνης σε S-αδενοσυλομεθειονίνη (SAM ή SAMe) με την επίδραση της αδενοσυλοτρανσφεράσης της μεθειονίνης (MAT). Η S-αδενοσυλομεθειονίνη αποτελεί τον καθολικό δότη μεθυλίου του οργανισμού και, δωρίζοντας την μεθυλομάδα σε μόρια δέκτες, τρέπεται σε S-αδενοσυλο-ομοκυστεΐνη (SAH), η οποία εν συνεχεία υδρολύεται σε ομοκυστεΐνη και αδενοσίνη <sup>(9)</sup>.

Η παραγόμενη ομοκυστεΐνη είτε επαναμεθυλιώνεται σχηματίζοντας εκ νέου μεθειονίνη, κλείνοντας με τον τρόπο αυτό τον κύκλο της μεθειονίνης, είτε εισάγεται στο μεταβολικό μονοπάτι της διαθείωσης (Transsulfuration Pathway), οδηγώντας στην σύνθεση της κυστεΐνης <sup>(8)</sup>.

Αναλυτικότερα, σε αυτό το μεταβολικό μονοπάτι, η ομοκυστεΐνη ενώνεται με ένα μόριο σερίνης και μετατρέπεται σε κυσταθειονίνη με την δράση του ενζύμου β-συνθετάση της κυσταθειονίνης (cystathionine β synthase,

CBS). Στην συνέχεια, η κυσταθειονίνη καταβολίζεται σε κυστεΐνη και α-κετοβουτυρικό οξύ με την δράση του ενζύμου γ-γλυτάση της κυσταθειονίνης (cystathionine gamma-lyase, CTH). Και τα δυο ένζυμα αυτά απαιτούν την ύπαρξη Β6 ως συνενζύμου.

Εκτός της κυστεΐνης, που συντίθεται ενδογενώς στην δεξαμενή ενδογενούς κυστεΐνης, συμβάλλει η κυστεΐνη που προκύπτει ως απόρροια του καταβολισμού των πρωτεΐνων και του τριπεπτιδίου της γλουταθειονίνης <sup>(8-10)</sup> (Εικόνα 42.4).

## Εξωγενώς προσλαμβανόμενη Κυστεΐνη (Συμπεριλαμβανομένης της NAC)

### Διατροφικές πηγές Κυστεΐνης και NAC

Πλούσιες διατροφικές πηγές κυστεΐνης αποτελούν οι τροφές φυτικής ή ζωικής προελεύσεως με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη, όπως είναι η γαλοπούλα, το βόειο και χοιρινό κρέας, το ψάρι, τα γαλακτοκομικά, οι ξηροί καρποί, τα όσπρια, τα δημητριακά και οι σπόροι. Η μεγαλύτερη περιεκτικότητα κυστεΐνης ανευρίσκεται στο αλεύρι σόγιας (757 mg κυστεΐνης ανά 100 gr), ακολουθούμενη από τα φασόλια σόγιας (461 mg κυστεΐνης ανά 100 gr) και την κινόα (456 mg κυστεΐνης ανά 100 gr) <sup>(11)</sup>.

Η NAC ανευρίσκεται σε πολύ μικρές ποσότητες στα τρόφιμα με τις πλουσιότερες πηγές να αποτελούν τα σπαράγγια, οι κόκκινες και οι πράσινες πιπεριές <sup>(12)</sup>.

### Συμπληρώματα διατροφής Κυστεΐνης και NAC

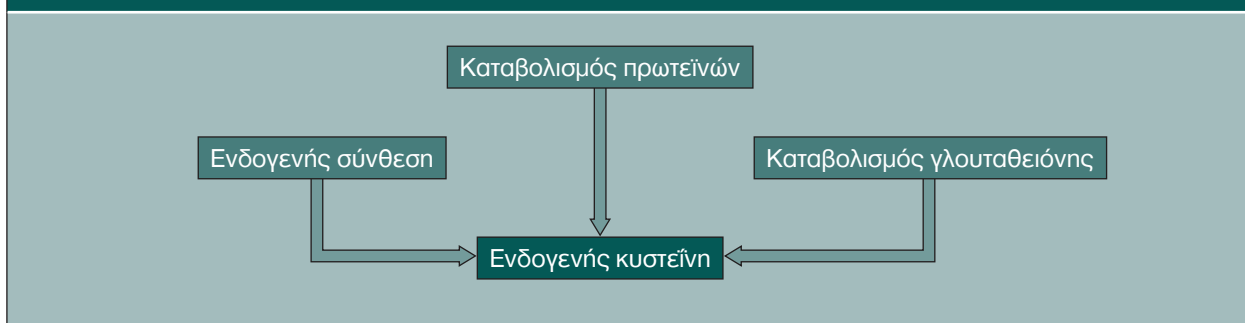
Η κυστεΐνη στα συμπληρώματα διατροφής ανευρίσκεται είτε ως L-Κυστεΐνη, είτε ως NAC. Η L-κυστεΐνη των συμπληρωμάτων ανευρίσκεται είτε μόνη της, είτε σε σκευάσματα που περιέχουν λοιπά μικροθρεπτικά συστατικά, τα οποία απευθύνονται σε διαταραχές μαλλιών και νυχιών Β (λόγω του ρόλου που διαδραματίζει η κυστεΐνη στην σύνθεσή της), είτε σε σκευάσματα πρωτεΐνων. Σε ορισμένες χώρες, η NAC κυκλοφορεί και ως φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα σε διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές (per os, IV ή εισπνεόμενη).

## Απορρόφηση Κυστεΐνης και NAC

Η απορρόφηση της κυστεΐνης της διατροφής και των συμπληρωμάτων από τον εντερικό βλεννογόνο είναι σχετικά περιορισμένη, λόγω χαμηλής υδατοδιαλυτότητας. Ένα μέρος της κυστεΐνης διατροφικής προελεύσεως απορροφάται ως κυστίνη, η οποία αποτελεί το οξειδωμένο διμερές (δισουλφίδιο) της κυστεΐνης (Cys-Cys). Ο σχηματισμός της κυστίνης προκύπτει ως απόρροια της αστάθειας της κυστεΐνης και αυξάνει την συνολική απορρόφησή της. Η κυστεΐνη και η κυστίνη θεωρούνται διατροφικά ως ισοδύναμα. Η απορρόφηση της κυστεΐνης και της κυστίνης από τα επιθηλιακά κύτ-



## ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΕΝΔΟΓΕΝΟΥΣ ΚΥΣΤΕΪΝΗΣ



Εικόνα 42.4: Προέλευση ενδογενούς Κυστεΐνης.

ταρα του εντερικού βλεννογόνου γίνεται από δυο διαφορετικούς μεταφορείς <sup>(13)</sup>. Στο πλάσμα, το υπάρχον οξειδωτικό μικροπεριβάλλον ευνοεί την μετατροπή της κυστεΐνης σε κυστίνη, καθιστώντας με αυτόν τον τρόπο την κυστίνη ως την προεξάρχουσα πηγή κυστεΐνης για τα κύτταρα.

Σε αντίθεση με την σχετικά χαμηλή απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα της κυστεΐνης, η NAC απορροφάται εύκολα, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις του πλάσματος να παρουσιάζονται μεταξύ 30 λεπτών και 1 ώρας <sup>(14)</sup>. Ένα σημαντικό μέρος της NAC που απορροφάται από το λεπτό έντερο υφίσταται αρχικά μεταβολισμό από τα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου και εν συνεχεία μεταβολισμό πρώτης εισόδου στο ήπαρ. Πιο συγκεκριμένα, τόσο στον εντερικό βλεννογόνο όσο και στο ήπαρ η NAC αποακετυλιώνεται σε κυστεΐνη, από την οποία συντίθεται γλουταθειόνη. Ιδιαίτερα στο ήπαρ αυτός ο μηχανισμός είναι εξαιρετικά σημαντικός, καθώς συνεισφέρει στην κάλυψη των ηπατικών αποθεμάτων γλουταθειόνης. Μόλις τα ηπατικά αποθέματα της γλουταθειόνης αναπληρωθούν, η περίσσεια της συντιθέμενης γλουταθειόνης απελευθερώνεται στην συστηματική κυκλοφορία πλάσμα μέσω ενός μεμβρανικού μεταφορέα, συνεισφέροντας στην δεξαμενή κυστεΐνης του οργανισμού <sup>(15)</sup>. Λόγω του μεταβολισμού στον εντερικό αυλό και του υψηλού μεταβολισμού πρώτης εισόδου, η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της NAC είναι σχετικά χαμηλή (<10%) <sup>(16,17)</sup>. Ως εκ τούτου, σε παθήσεις στις οποίες απαιτείται ταχεία επίτευξη υψηλών επιπέδων NAC του πλάσματος, όπως είναι π.χ. η δηλητηρίαση από παρακεταμόλη, η NAC χορηγείται ενδοφλεβίως. Η ποσότητα της NAC, που δεν υφίσταται μεταβολισμό στον εντερικό αυλό και στο ήπαρ, αποακετυλιώνεται στους νεφρούς, συνεισφέροντας στην δεξαμενή κυστεΐνης του οργανισμού.

Η νεφρική κάθαρση μπορεί να συμμετέχει περίπου στο 30% της ολικής σωματικής κάθαρσης της NAC. Ο χρόνος ημίσειας ζωής εξαρτάται από την οδό χορήγησης (1,95-5,58 ώρες σε IV χορήγηση και 6,25 ώρες μετά από του στόματος χορήγηση).

## Ενδοκυττάριος μεταβολισμός Κυστεΐνης

Η ενδοκυττάρια κυστεΐνη αποτελεί το άθροισμα:

1. της κυστεΐνης που συντίθεται ενδοκυττάρια,
2. της κυστεΐνης που προέρχεται από την αποδόμηση των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών και της γλουταθειόνης,
3. και της κυστεΐνης και κυστίνης του εξωκυττάριου χώρου που εισέρχονται ενδοκυττάρως.

Η είσοδος της κυστεΐνης στον ενδοκυττάριο χώρο γίνεται μέσω των μεταφορέων EAAT3 (Excitatory Amino Acid Transporter 3) και Alanine-Serine-Cysteine-Transporter 2 (ASCT2), ενώ η είσοδος της κυστίνης μέσω του αντιμεταφορέα Κυστίνης-Γλουταμινικού (Cystine-Glutamate Antiporter System - xCT) <sup>(18)</sup>.

Η μεταβολική μοίρα της ενδοκυττάριας κυστεΐνης ποικίλει και εξαρτάται από τις ανάγκες του κυττάρου (**Εικόνα 42.5**). Αναλόγως των αναγκών, η κυστεΐνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί:

1. ως πρωτεϊνογενετικό αμινοξύ για την σύνθεση πρωτεϊνών <sup>(4,18)</sup>,
2. για τη μετα-μεταφραστική τροποποίηση των πρωτεϊνών (κυστεΐνυλίωση) <sup>(18)</sup>,
3. στη σύνθεση του τριπεπτιδίου της γλουταθειόνης, αποτελώντας ένα εκ των τριών απαραίτητων δομικών αμινοξέων <sup>(18)</sup>,
4. για τη σύνθεση δισουλφιδίων χαμηλού μοριακού βάρους, όπως η κυστίνη <sup>(18)</sup>,
5. καταβολικά:
  - Ως υπόστρωμα για τη σύνθεση του υδρόθειου (Σουλφίδιο του υδρογόνου-H<sub>2</sub>S), ενός σηματοδοτικού μορίου με σημαντικές κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες <sup>(19,20)</sup>. Στο ίδιο μεταβολικό

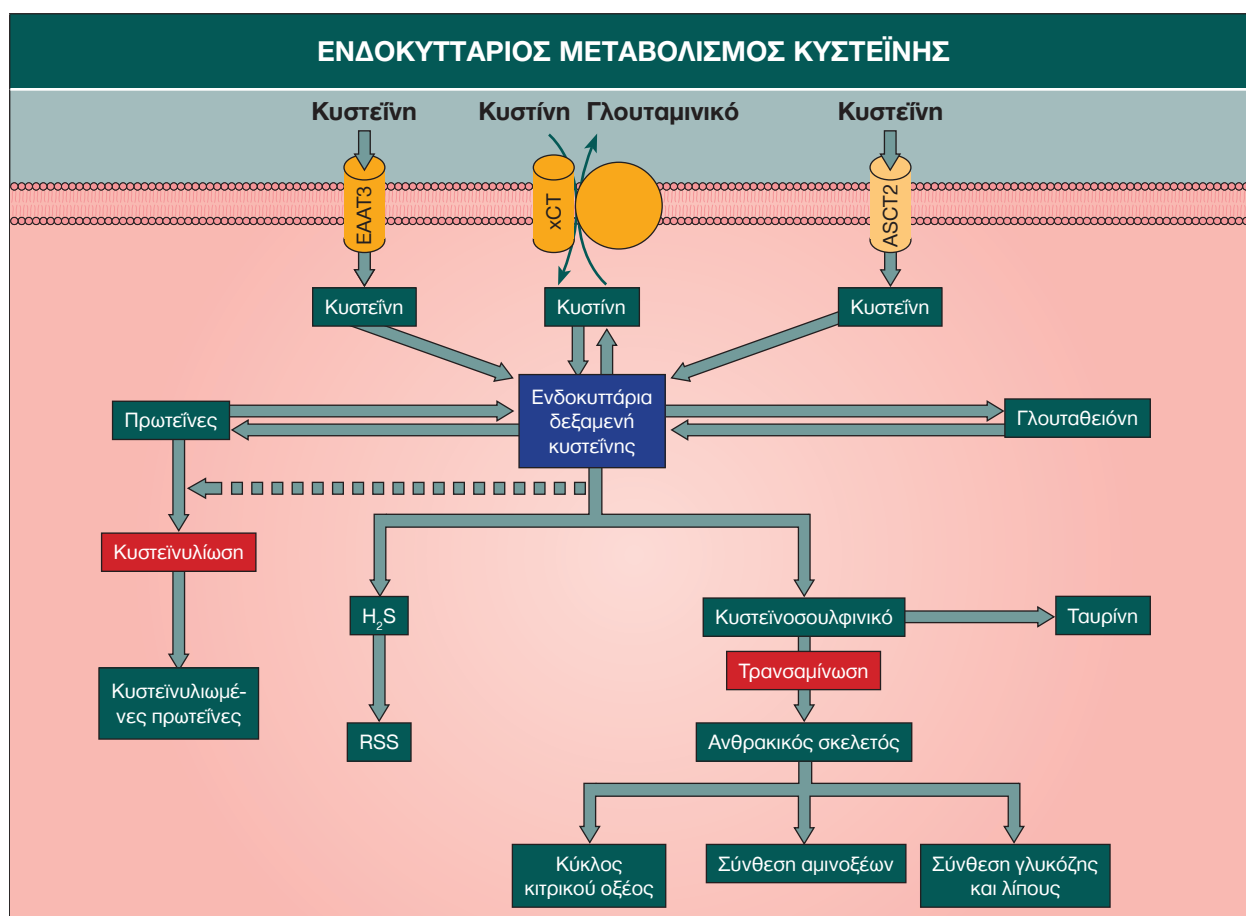
μονοπάτι προκύπτει η σύνθεση βιοενεργών αντιδραστικών ενώσεων θείου (Reactive Sulfur Species - RSS), μιας σχετικά προσφάτως περιγραφείσας κατηγορίας ενώσεων, που συμμετέχουν στην οξειδωση και αναστολή θειούχων πρωτεϊνών και ενζύμων <sup>(21)</sup>.

- Στα πλαίσια οξειδωτικού καταβολισμού, όπου η οξειδωση της κυστεΐνης οδηγεί στον σχηματισμό του κυστεΐνοσουλφινικού (cysteinesulphinic acid - CSA), το οποίο είτε χρησιμοποιείται για την σύνθεση της ταυρίνης <sup>(18)</sup> είτε τρανσαμινώνεται. Ο ανθρακικός σκελετός, που απομένει από την απομάκρυνση της αμινομάδας, χρησιμοποιείται για την βιοσύνθεση άλλων αμινοξέων, για την κάλυψη ενεργειακών αναγκών (μέσω οξειδωσης από τον κύκλο του κιτρικού οξέος), για την σύνθεση γλυκόζης (γλυκονεογένεση) ή για εναποθήκευση με την μορφή λίπους <sup>(18)</sup>.

## Βιολογικός ρόλος Κυστεΐνης

### Πρωτεϊνοσύνθεση

Ένας από τους σημαντικότερους βιολογικούς ρόλους της κυστεΐνης είναι η συμμετοχή της στην πρωτεϊνοσύνθεση, καθώς το ανθρώπινο γονιδίωμα περιλαμβάνει περίπου 214.000 αλληλουχίες κωδικοποίησης κυστεΐνης <sup>(4)</sup>. Πέραν της συμμετοχής της στην σύνθεση της πεπτιδικής αλυσού, η κυστεΐνη δημιουργεί ομοιοπολικούς δεσμούς με γειτονικά όρια κυστεΐνης. Οι δεσμοί αυτοί σχηματίζονται μεταξύ ατόμων θείου ( $R_1-S-S-R_2$ ) και ονομάζονται δισουλφιδικοί ή «γέφυρες θείου». Οι γέφυρες θείου διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στην αναδίπλωση και την σταθεροποίηση της τριτοταγούς δομής των πρωτεϊνών και ως εκ τούτου στις βιολογικές τους λειτουργίες <sup>(2,3)</sup>. Χαρακτηριστικά παραδείγματα πρωτεϊνών, στις οποίες οι δισουλφιδικοί δεσμοί διαδραματίζουν σημαίνοντα ρόλο ως προς τις ιδιότητες



**Εικόνα 42.5: Ενδοκυτταρίος μεταβολισμός Κυστεΐνης.** Η ενδοκυτταρία κυστεΐνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε αναβολικά στην σύνθεση και την μετα-μεταφραστική τροποποίηση των πρωτεϊνών (κυστεΐνυλίωση), στην σύνθεση του τριπεπτιδίου της γλουταθειόνης, στην σύνθεση δισουλφιδίων χαμηλού μοριακού βάρους (π.χ. κυστίνη), είτε καταβολικά ως υπόστρωμα για την σύνθεση του υδρόθειου, των βιοενεργών αντιδραστικών ενώσεων θείου και κυστεΐνοσουλφινικού. Το κυστεΐνοσουλφινικό χρησιμοποιείται για την σύνθεση της ταυρίνης ή τρανσαμινώνεται, αναλόγως των αναγκών του οργανισμού.

**H<sub>2</sub>S:** Σουλφίδιο του υδρογόνου ή Υδρόθειο, **RSS:** Reactive Sulfur Species / βιοενεργές αντιδραστικές ενώσεις θείου.



της πρωτεΐνης, είναι η κερατίνη και η ινσουλίνη (Εικόνα 42.6).

### Κυστεϊνυλίωση των πρωτεϊνών

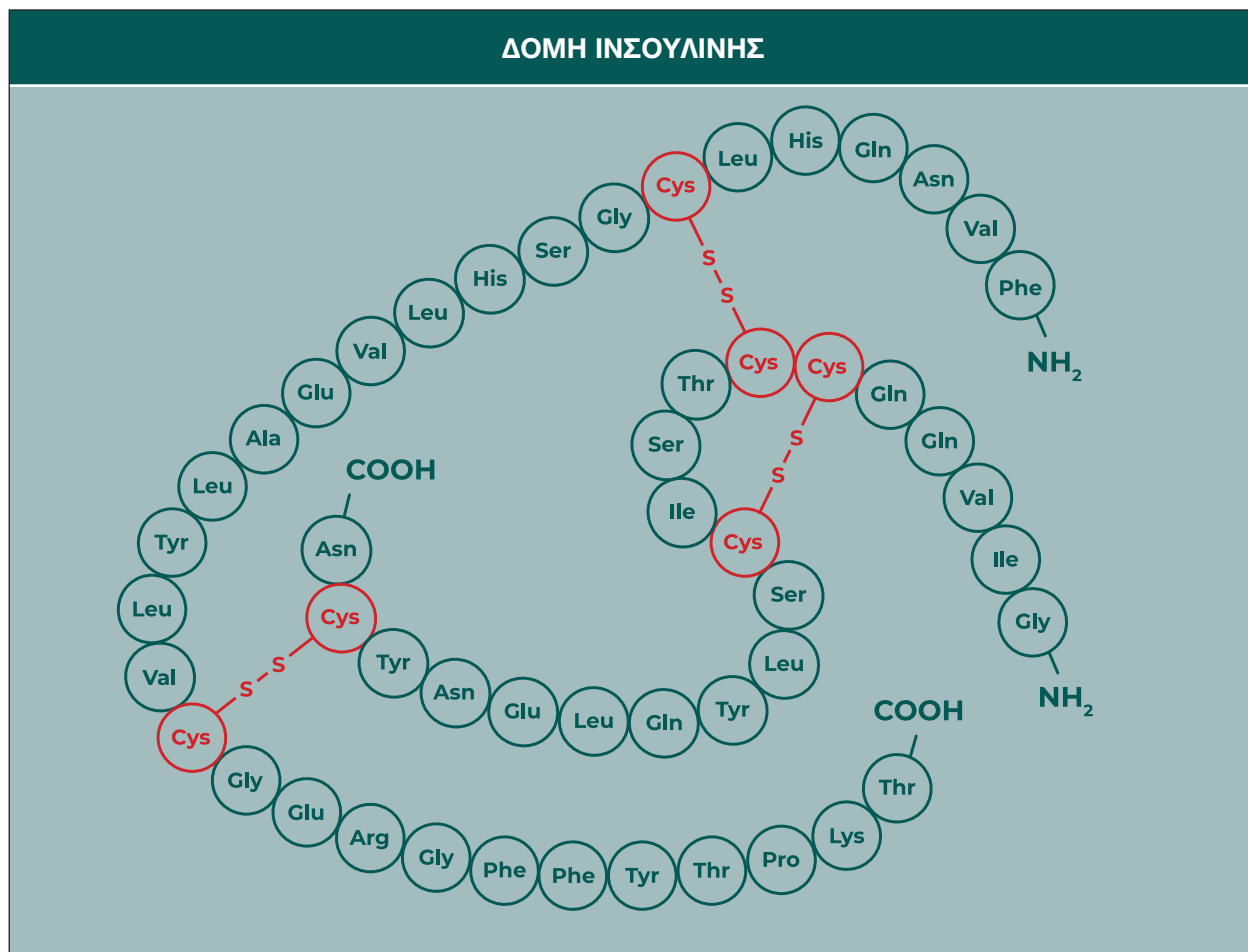
Εκτός του δομικού της ρόλου και της συμβολής της στην ακεραιότητα και αναδίπλωση της πεπτιδικής αλυσίδας, η κυστεΐνη συμβάλλει και στην λειτουργία των πρωτεϊνών, μέσω της συμμετοχής της στην μετα-μεταφραστική τροποποίησή τους (κυστεϊνυλίωση) <sup>(18)</sup> (Εικόνα 42.7).

Αν και ο ρόλος της κυστεϊνυλίωσης δεν έχει μελετηθεί επισταμένως στον άνθρωπο, φαίνεται ότι συμμετέχει στην βιολογία του καρκίνου <sup>(18)</sup>. Επί παραδείγματι, η ηπαρίναση, ένα ένζυμο που αποδομεί την θειική ηπαράνη και ενισχύει την μεταστατική ικανότητα των καρκινικών κυττάρων, φαίνεται ότι ενεργοποιείται με S-κυστεϊνυλίωση <sup>(22)</sup>. Επίσης, η S-κυστεϊνυλίωση της SOD1 (Δισμουτάση του υπεροξειδίου) προλαμβάνει την ανασταλτική επίδραση του υπεροξειδίου του υδρογόνου επί της SOD1 <sup>(23,24)</sup>, γεγονός που αυξάνει την ικανότητα των καρκινικών κυττάρων στο οξειδωτικό στρες.

### Διατήρηση του δυναμικού οξειδοαναγωγής των κυττάρων

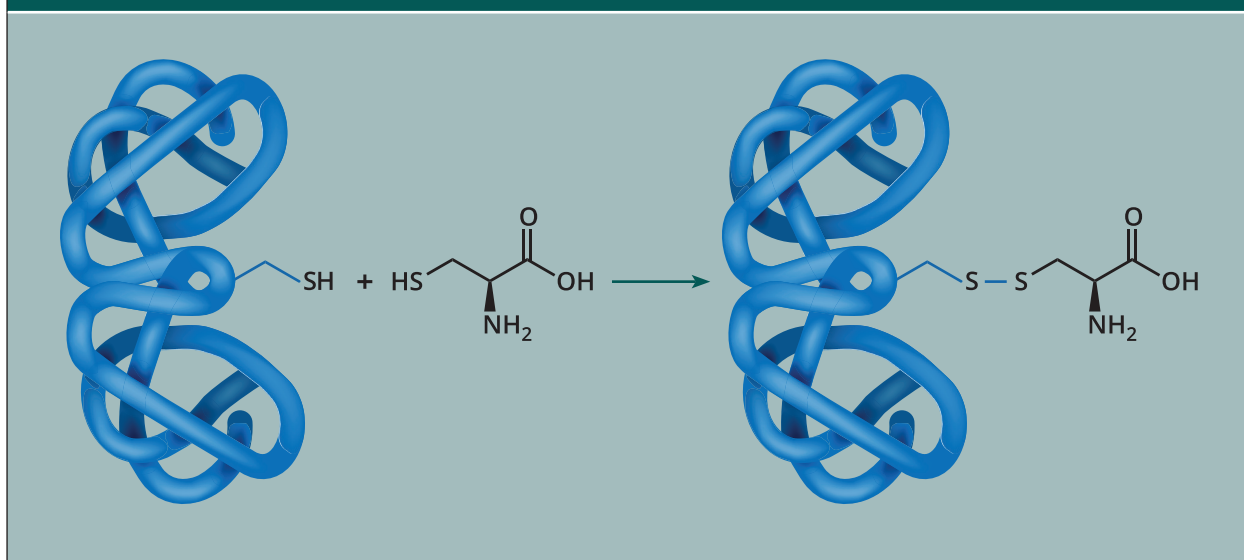
Η κυστεΐνη αποτελεί ένα από τα τρία δομικά αμινοξέα του τριπεπτιδίου της γλουταθειόνης και ως εκ τούτου συμμετέχει καθοριστικά στην ρύθμιση του οξειδοαναγωγικού δυναμικού του κυττάρου. Μάλιστα, λόγω της ενδοκυττάριας αφθονίας των άλλων δύο αμινοξέων που συμμετέχουν στην βιοσύνθεση της γλουταθειόνης (του γλουταμινικού οξέος και της γλυκίνης), η συνολική ενδοκυττάρια ποσότητα της παραγόμενης γλουταθειόνης καθορίζεται κατά κύριο λόγο από την ενδοκυττάρια διαθεσιμότητα της κυστεΐνης <sup>(6)</sup>.

Η γλουταθειόνη είναι παρούσα τόσο σε ανηγμένη (GSH) όσο και σε οξειδωμένη (GSSG) μορφή, με την αναλογία GSH/GSSG να αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή του κυτταρικού οξειδοαναγωγικού δυναμικού <sup>(18)</sup>. Ως εκ τούτου, η κυστεΐνη συνδέεται άμεσα με την αντιοξειδωτική ικανότητα των βιολογικών συστημάτων. Εκτός της αντιοξειδωτικής της δράσης, η ανηγμένη μορφή της



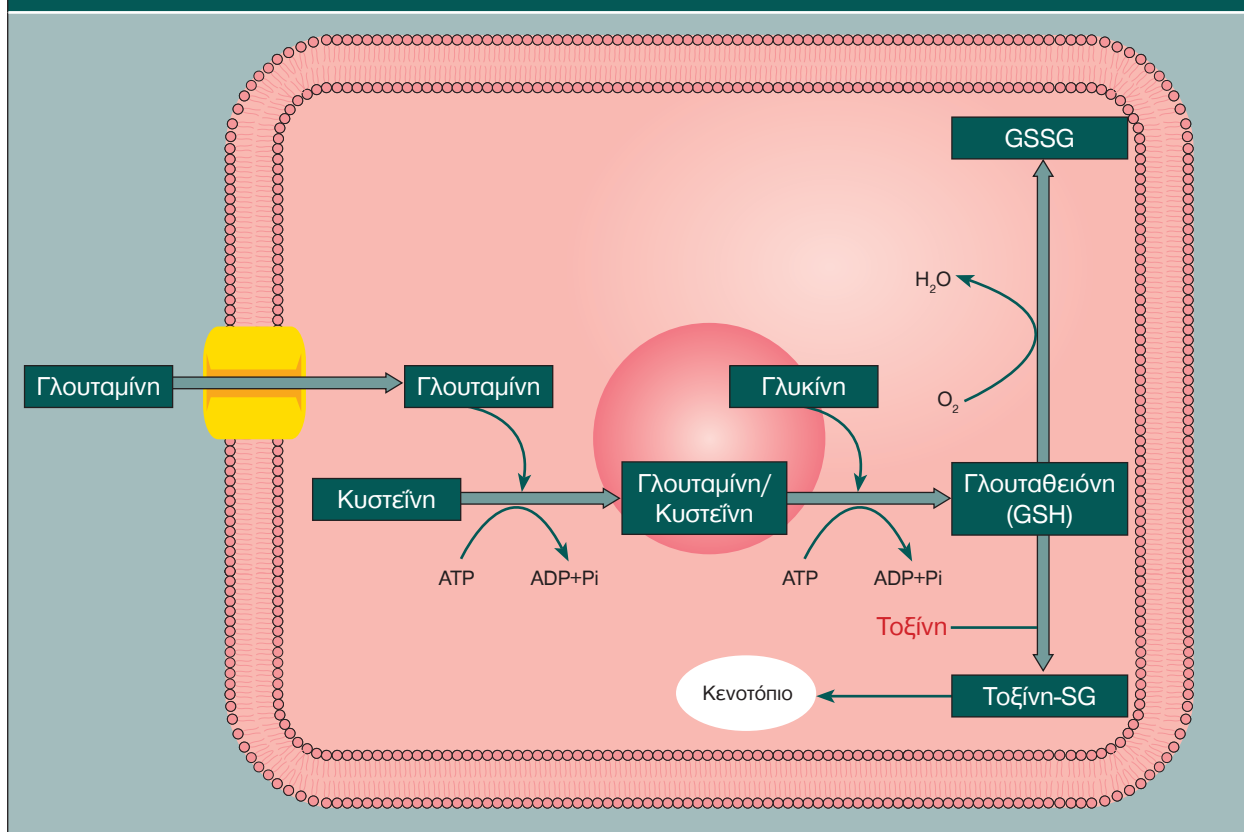
**Εικόνα 42.6: Δομή Ινσουλίνης:** Η ινσουλίνη, αποτελεί μια πρωτεΐνη που αποτελείται από 51 αμινοξέα, έξι υπολείμματα κυστεΐνης και τρεις δισουλφιδικούς δεσμούς (απεικονίζονται με κόκκινο χρώμα). Η αναδίπλωση του πεπτιδικού σκελετού από τους δισουλφιδικούς δεσμούς διαδραματίζει κομβικό ρόλο στην λειτουργία της ινσουλίνης.

## S-ΚΥΣΤΕΪΝΥΛΙΩΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ



**Εικόνα 42.7: S-κυστεΐνυλίωση.** Η αντίδραση μεταξύ πρωτεϊνικών υπολειμμάτων κυστεΐνυλίου και θειολών χαμηλού μοριακού βάρους, όπως η ελεύθερη κυστεΐνη σχηματίζει S-κυστεΐνυλιωμένες πρωτεΐνες.

## ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΤΡΙΠΕΠΤΙΔΙΟΥ ΤΗΣ ΓΛΟΥΤΑΘΕΙΟΝΗΣ



**Εικόνα 42.8: Σύνθεση του τριπεπτιδίου της Γλουταθειόνης.** Η γλουταθειόνη αποτελεί ένα τριπεπτίδιο, το οποίο συντίθεται σε όλα τα κύτταρα από γλουταμινικό οξύ, κυστεΐνη και γλυκίνη. Η γλουταθειόνη είναι παρούσα τόσο σε αναγωγική (GSH) όσο και σε οξειδωμένη (GSSG) μορφή, με την αναλογία GSH/GSSG να αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή του κυτταρικού οξειδοαναγωγικού δυναμικού. Επιπροσθέτως, συμμετέχει και στην ενδοκυττάρια εξουδετέρωση τοξινών.

γλουταθειόνης συμμετέχει και στην ενδοκυττάρια εξουδετέρωση τοξινών (**Εικόνα 42.8**).

### Σύνθεση του $H_2S$ και των αντιδραστικών ενώσεων θείου (Reactive Sulfur Species - RSS)

Ένα σημαντικό μεταβολικό προϊόν που προκύπτει από τον καταβολισμό της κυστεΐνης είναι το υδρόθειο (Σουλφίδιο του υδρογόνου -  $H_2S$ ). Το  $H_2S$  αποτελεί ένα σχετικά προσφάτως ανακαλυφθέν σηματοδοτικό μόριο με κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες, το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε πληθώρα βιολογικών λειτουργιών (αντιοξειδωτική δράση, ρύθμιση μετάδοσης νευρικής ώσης, χάλαση λείων μυϊκών ινών, έκκριση ινσουλίνης και ρύθμιση φλεγμονώδους απόκρισης) <sup>(19,20)</sup>. Εκτός του καταβολισμού της κυστεΐνης, το  $H_2S$  παράγεται και από τον μεταβολισμό των βακτηρίων του εντερικού μικροβιώματος και από την διάσπαση πολυσουλφιδικών ενώσεων που ανευρίσκονται σε τροφές, όπως το σκόρδο και το κρεμμύδι <sup>(25-28)</sup>.

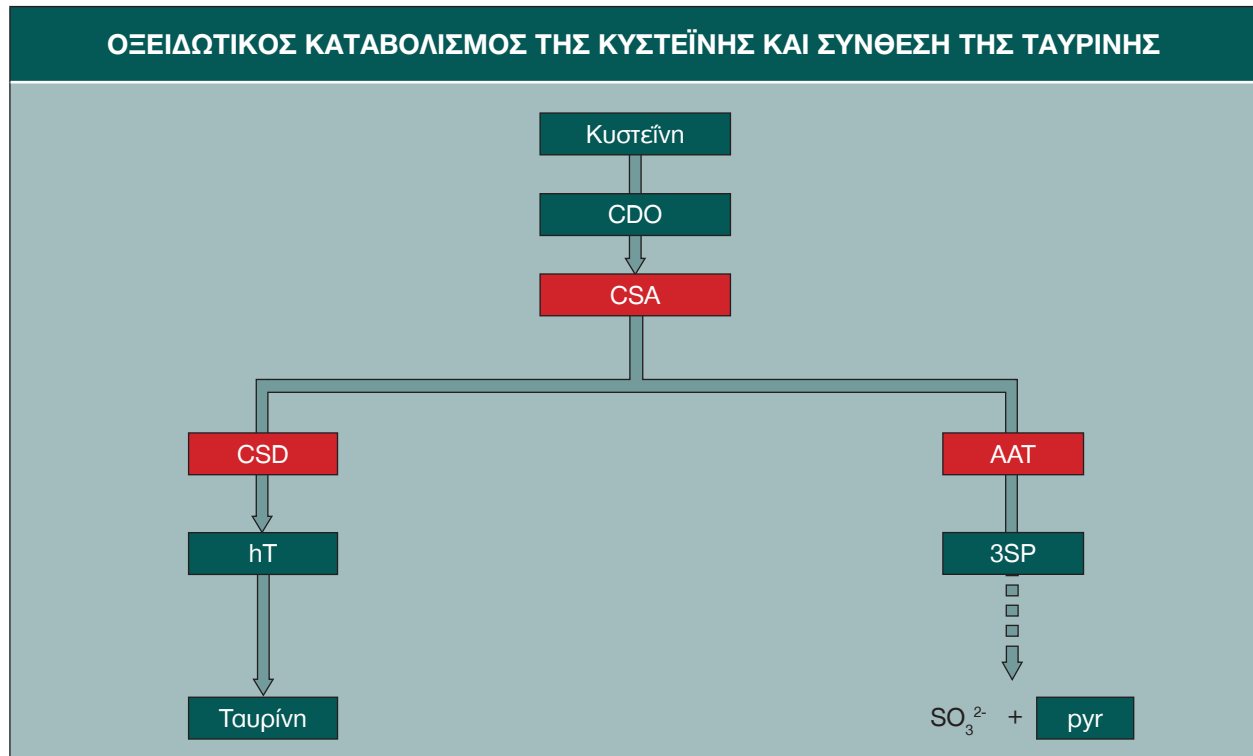
Οι αντιδραστικές ενώσεις θείου (Reactive Sulfur Species - RSS) αποτελούν επίσης σχετικά προσφάτως

περιγραφείσες ενώσεις, οι οποίες παράγονται στο ίδιο μεταβολικό μονοπάτι από το οποίο παράγεται το  $H_2S$ . Συμμετέχουν στην οξειδωση και αναστολή θειούχων πρωτεϊνών και ενζύμων <sup>(21)</sup> και διαδραματίζουν έναν σημαντικό, αν και υποτιμημένο, ρόλο ως σηματοδοτικά μόρια στην διατήρηση της ομοιοστασίας <sup>(29-31)</sup>.

Η ενδοκυττάρια παραγωγή και η δραστηριότητα του  $H_2S$  και των RSS βρίσκεται κάτω από αυστηρό έλεγχο, ο οποίος διασφαλίζεται τόσο από μια περίπλοκη ρύθμιση των ενζύμων σύνθεσής τους όσο και από μια αποτελεσματική οδό αποτοξίνωσης σουλφιδίου που βρίσκεται στα μιτοχόνδρια <sup>(18)</sup>.

### Σύνθεση της Ταυρίνης

Η ταυρίνη αποτελεί μεταβολικό παράγωγο του οξειδωτικού καταβολισμού της κυστεΐνης (**Εικόνα 42.9**) <sup>(18)</sup>. Αν και ο βιολογικός ρόλος της ταυρίνης παραμένει εν πολλοίς ασαφής, φαίνεται ότι εμπλέκεται στην φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία του νευρικού συστήματος <sup>(32,33)</sup>, στην εξουδετέρωση τοξικών ενδιάμεσων του μεταβολισμού <sup>(34)</sup> και στην ρύθμιση των ενδοκυττάρων επιπέδων ασβεστίου <sup>(34)</sup>.



**Εικόνα 42.9: Οξειδωτικός καταβολισμός της Κυστεΐνης και σύνθεση της Ταυρίνης.** Η κυστεΐνη οξειδώνεται από τη διοξυμενάση της κυστεΐνης (CDO) σε κυστεΐνοσουλφινικό (CSA). Το κυστεΐνοσουλφινικό τρέπεται με την επίδραση της κυστεΐνοσουλφινικής αποκαρβοξυλάσης (CSD) σε υποταυρίνη (hT), η οποία οξειδώνεται περαιτέρω σε ταυρίνη. Εναλλακτικά, το κυστεΐνοσουλφινικό μπορεί να τρoσαναμινωθεί με την επίδραση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AAT) σε 3-σουλφινοπυρουβικό (3-SP), το οποίο αποσυντίθεται για να σχηματίσει πυροσταφυλικό και θειικό/θειικό άλας.

**CDO:** διοξυμενάση της κυστεΐνης, **CSA:** κυστεΐνοσουλφινικό, **hT:** υποταυρίνη, **AAT:** ασπαρτικήαμινοτρανσφεράση, **3-SP:** 3-σουλφινοπυρουβικό, **Pyr:** πυροσταφυλικό.

## Διατροφικές συστάσεις Κυστεΐνης

Η κυστεΐνη αποτελεί ημιαπαραίτητο αμινοξύ, καθώς η κάλυψη των αναγκών του οργανισμού προϋποθέτει την επαρκή διατροφική πρόσληψη της μεθειονίνης, από την οποία συντίθεται ενδογενώς μέσω της οδού της διαθείωσης. Η μεταβολική συσχέτιση κυστεΐνης - μεθειονίνης αντικατοπτρίζεται στις διατροφικές συστάσεις της μεθειονίνης, οι οποίες αφορούν στην συνολική διατροφική πρόσληψη κυστεΐνης + μεθειονίνης, καθώς υπολογίζεται ότι η κυστεΐνη μπορεί να αντικαταστήσει περίπου το 30%

των απαιτήσεων σε μεθειονίνη του οργανισμού <sup>(35)</sup>.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η EFSA δεν έχει προβεί στον καθορισμό διατροφικών συστάσεων για την μεθειονίνη και την κυστεΐνη. Ωστόσο, στα πλαίσια καθορισμού των διατροφικών συστάσεων της πρωτεϊνικής πρόσληψης <sup>(35)</sup>, η EFSA χρησιμοποίησε την μέση απαίτηση (Mean Requirement) για την μεθειονίνη και την κυστεΐνη, όπως αυτή καθορίστηκε το 2007 από τους WHO / FAO / UNU (World Health Organization / Food and Agriculture Organization of the United Nations / United Nations University) <sup>(36)</sup> (**Πίνακας 42.1**).

ΜΕΣΗ ΑΠΑΙΤΗΣΗ ΜΕΘΕΙΟΝΙΝΗΣ ΚΑΙ ΚΥΣΤΕΪΝΗΣ (WHO / FAO / UNU, 2007)						
Ηλικία	6 μηνών	1-2 ετών	3-10 ετών	11-14 ετών	15-18 ετών	>18 ετών
<b>Μέση Απαίτηση (Mean Requirement) για Μεθειονίνη και Κυστεΐνη (mg/kg ΣΒ/ημέρα)</b>	31	22	18	17	16	15*

\* Προκύπτει με στρογγυλοποίηση (Μεθειονίνη 10,4 mg/kg ΣΒ/ημέρα και Κυστεΐνη 4,1 mg/kg ΣΒ/ημέρα).

Πηγή: WHO/FAO/UNU (World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations/United Nations University), 2007. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation, WHO Technical Report Series, No 935. Geneva.

Πίνακας 42.1: Μέση απαίτηση Μεθειονίνης και Κυστεΐνης σύμφωνα με τον WHO/FAO/UNU.

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕΘΕΙΟΝΙΝΗΣ ΚΑΙ ΚΥΣΤΕΪΝΗΣ (IoM)									
Ηλικία	0-6 μηνών	7-12 μηνών	1-3 ετών	4-8 ετών	9-13 ετών	14-18 ετών	>19 ετών	Κύηση	Γαλουχία
<b>Μέση Εκτιμώμενη Απαίτηση (EAR) Μεθειονίνης και Κυστεΐνης (mg/kg ΣΒ/ημέρα)</b>		30	22	18	Αγόρια	Αγόρια	15	20	21
					18	17			
					Κορίτσια	Κορίτσια			
					17	16			
<b>Συνιστώμενη Ημερήσια Διαιτητική Πρόσληψη (RDA) Μεθειονίνης και Κυστεΐνης (mg/kg ΣΒ/ημέρα)</b>	59*	43	28	22	Αγόρια	Αγόρια	19	25	26
					22	21			
					Κορίτσια	Κορίτσια			
					21	19			

\* Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI))

Πηγή: IoM (Institute of Medicine), 2005. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, 1467 cholesterol, protein and amino acids. National Academies Press, Washington D.C

Πίνακας 42.2: Διατροφικές συστάσεις Μεθειονίνης και Κυστεΐνης (μέση εκτιμώμενη απαίτηση (EAR) & συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) σύμφωνα με το Institute of Medicine.

Εν αντιθέσει με την EFSA, το Ινστιτούτο Ιατρικής (Institute of Medicine) στις Ηνωμένες Πολιτείες έχει καθορίσει τόσο την Μέση Εκτιμώμενη Απαιτήση (EAR) όσο και την Συνιστώμενη Ημερήσια Διαιτητική Πρόσληψη (RDA) για την μεθειονίνη και την κυστεΐνη <sup>(37)</sup> (**Πίνακας 42.2**).

## Κυστεΐνη στην κλινική πράξη

### Ερυθροποιητική πρωτοπορφυρία

Η ερυθροποιητική πρωτοπορφυρία αποτελεί τον δεύτερο συχνότερο τύπο πορφυρίας μετά την όψιμη δερματική πορφυρία (porphyria cutanea tarda, PCT). Αποτελεί αυτοσωμικό επικρατές ή υπολειπόμενο κληρονομικό νόσημα, οφειλόμενο στην διαταραχή της δραστηριότητας της φερροχληλατάσης, η οποία προκαλεί άθροιση της πρωτοπορφυρίνης στο δέρμα, στα RBC, στο πλάσμα και τα κόπρανα.

Το χαρακτηριστικότερο κλινικό εύρημα είναι η φωτοευαισθησία που προκαλείται ως απόρροια της απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας στο φάσμα Soret (400–410 nm) από τις αυξημένες πορφυρίνες, οι οποίες καθίστανται ασταθείς. Οι ασταθείς πορφυρίνες μεταβιβάζουν την ενέργειά τους στο μοριακό οξυγόνο, προκαλώντας την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, οι οποίες αλληλεπιδρούν με τις λυσοσωματικές μεμβράνες, προκαλώντας λύση τους και ιστική βλάβη.

Σε πειράματα σε επίμους, η χορήγηση θειολών είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της επαγόμενης από ενδογενείς και εξωγενείς πορφυρίνες φωτο-οξειδωτικής βλάβης σε διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος <sup>(38)</sup>.

Ο προστατευτικός μηχανισμός περιλαμβάνει την εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, οι οποίες παράγονται λόγω διέγερσης των πορφυρινών κατόπιν έκθεσης και απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας στο φάσμα Soret <sup>(39)</sup>. Ως εκ τούτου, μειώνεται η βαρύτητα της φωτο-οξειδωτικής βλάβης.

Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις και την χαμηλή τοξικότητα της κυστεΐνης εν συγκρίσει με λοιπές ακτινοπροστατευτικές θειόλες <sup>(40)</sup> εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα χορήγησής της σε πάσχοντες από ερυθροποιητική πρωτοπορφυρία <sup>(39,41,42)</sup>. Και στις τρεις διεξαχθείσες μελέτες η χορήγηση κυστεΐνης (500 mg, 2 φορές ημερησίως) σε πάσχοντες από ερυθροποιητική πρωτοπορφυρία είχε ως αποτέλεσμα την βελτίωση της φωτοευαισθησίας, όπως αυτή καθορίστηκε με την χρήση φωτοτέστ και ερωτηματολογίων φωτοευαισθησίας.

Τα ευρήματα αυτά καθιστούν την κυστεΐνη ως μια ασφαλή και εναλλακτική επιλογή του β-καροτενίου στην θεραπεία της ερυθροποιητικής πρωτοπορφυρίας <sup>(39,42)</sup>.

## Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II

Η χορήγηση κυστεΐνης ως επικουρικής θεραπείας στον ΣΔII απετέλεσε αντικείμενο επισταμένης έρευνας την τελευταία εικοσαετία. Ο ρόλος της κυστεΐνης στον ΣΔ φαίνεται ότι είναι διπτός:

1. Μειώνει το οξειδωτικό στρες μέσω της παραγωγής της γλουταθειόνης. Είναι γνωστό από μελέτες σε επίμους και ανθρώπους ότι η υπεργλυκαιμία προκαλεί οξειδωτικό στρες μέσω αύξησης στην ενδοκυττάρια παραγωγή ελευθέρων ριζών <sup>(43-48)</sup>. Το οξειδωτικό στρες αποτελεί γνωστό ενεργοποιητή του NF-kB, μέσω του οποίου επάγεται η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, οι οποίες αποτελούν γνωστούς μεσολαβητές της αντίστασης στην ινσουλίνη. Ως εκ τούτου, η μείωση του οξειδωτικού στρες μέσω της γλουταθειόνης αποτελεί έναν προστατευτικό μηχανισμό έναντι της αντίστασης στην ινσουλίνη.
2. Αποτελεί πρόδρομο μόριο για την παραγωγή του H<sub>2</sub>S. Το H<sub>2</sub>S δρα ως σηματοδοτικό μόριο, μεσολαβώντας σε μια πληθώρα βιολογικών μηχανισμών που ασκούν καρδιαγγειακή προστασία <sup>(19,26,49,50)</sup>.

Εκτός των ανωτέρω, μελέτες σε κυτταρικές σειρές 3T3L1 λιποκυττάρων έδειξαν ότι η κυστεΐνη αυξάνει άμεσα τα επίπεδα της PIP3 <sup>(51)</sup>, υποδηλώνοντας έναν νέο μηχανισμό βελτίωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης μέσω του σηματοδοτικού μονοπατιού της PIP3 <sup>(51)</sup>.

Πάσχοντες από ΣΔ παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα L-κυστεΐνης και H<sub>2</sub>S στο πλάσμα, καθώς και διαταραχή της ομοιοστασίας της κυστεΐνης <sup>(52-56)</sup>, γεγονός που πιθανόν εξηγεί παθοφυσιολογικά τόσο την διαταραχή της ομοιοστασίας της γλυκόζης όσο και τις καρδιαγγειακές επιπλοκές της νόσου <sup>(57-60)</sup>.

Πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές, επίσης, καταδεικνύουν ότι η λήψη συμπληρωμάτων κυστεΐνης αυξάνει τα επίπεδα του H<sub>2</sub>S και την έκφραση της PIP3 και βελτιώνει τα εξαρτώμενα και μη εξαρτώμενα από την ινσουλίνη μονοπάτια μεταβολισμού της γλυκόζης σε πάσχοντες από ΣΔII <sup>(61)</sup>. Όλα τα παραπάνω καθιστούν την συσχέτιση της κυστεΐνης με τον ΣΔII ως ένα θέμα υψηλού ερευνητικού ενδιαφέροντος και αναγκαία την διεξαγωγή μεγαλύτερου μεγέθους μελετών για τον καθορισμό της κλινικής χρησιμότητας της συσχέτισης αυτής <sup>(61)</sup>.

### Δομή και ενίσχυση της αντοχής της τρίχας

Ίσως η γνωστότερη δράση της κυστεΐνης αφορά στον ρόλο που διαδραματίζει στην ενίσχυση της δομής της

τρίχας. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζεται στην πληθώρα των συμπληρωμάτων διατροφής και δερμοκαλλυντικών, τα οποία απευθύνονται σε άτομα με ιστορικό νοσηροτήτων της τρίχας.

Η συσχέτιση της κυστεΐνης με την υγεία της τρίχας σπνρίζεται στο ότι αποτελεί το αμινοξύ με την μεγαλύτερη περιεκτικότητα στην πεπτιδική αλυσίδα της κερατίνης (10%-17%)<sup>(62,63)</sup>. Ως εκ τούτου, η πρωτεϊνική σύνθεση της κερατίνης και η ταχύτητα ανάπτυξης και η διάμετρος της τρίχας εξαρτώνται από την διαθεσιμότητα της κυστεΐνης<sup>(64)</sup>.

Επιπροσθέτως, κατά την διαδικασία της κερατινοποίησης, σχηματίζεται μεταξύ δύο υπολειμμάτων κυστεΐνης δισουλφιδικός δεσμός, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την σταθεροποίηση της τριτοταγούς δομής της κερατίνης και κατά συνέπεια για την μηχανική αντοχή της τρίχας<sup>(64,65)</sup>. Χαμηλά επίπεδα κυστεΐνης έχουν ανευρεθεί στα τριχικά στελέχη ασθενών με τριχοθειοδυστροφία, υποδηλώνοντας πιθανή συσχέτιση της έλλειψης κυστεΐνης με την διαταραχή της φυσιολογικής μορφολογίας του τριχικού στελέχους<sup>(66,67)</sup>.

Εκτός του ρόλου της στην δομή και τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της τρίχας, η κυστεΐνη φαίνεται ότι ενισχύει τον πολλαπλασιασμό, την μεταβολική δραστηριότητα, την διαφοροποίηση και την βιωσιμότητα των κερατινοκυττάρων του θυλάκου της τρίχας<sup>(68)</sup>. Οι δράσεις αυτές φαίνεται ότι επάγονται μέσω μηχανισμών που αφορούν στην ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης.

Τέλος, σε *in vitro* καλλιέργειες ανθρωπίνων κερατινοκυττάρων, η κυστεΐνη φάνηκε ότι προλαμβάνει την μείωση της σύνθεσης της κερατίνης επί έλλειψης σιδήρου<sup>(69)</sup>.

Ο πιθανός μηχανισμός περιλαμβάνει την επαγόμενη από την κυστεΐνη αύξηση έκφρασης του διαλυτού υποδοχέα της τρανσφερίνης, της φερριτίνης και της IRP-1<sup>(69)</sup>, γεγονός που υποδηλώνει συνεργική μεταβολική δράση κυστεΐνης-σιδήρου και αποτελεί έναν τρίτο μηχανισμό, με τον οποίο η κυστεΐνη συμμετέχει στην ομοιοστασία της τρίχας.

Από τις διεξαχθείσες μελέτες που αφορούσαν στην κλινική αποτελεσματικότητα της κυστεΐνης, η χορήγησή της συνοδεύτηκε από μείωση της απώλειας τριχών σε τελογενή (διάχυτη) αλωπεκία<sup>(70)</sup> και ενίσχυση της μηχανικής αντοχής της τρίχας<sup>(62)</sup>.

Αξίζει, ωστόσο, να επισημανθεί ότι στις διεξαχθείσες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν φόρμουλες που περιείχαν κυστεΐνη στην οξειδωμένη δισουλφιδική μορφή της (κυστίνη) σε συνδυασμό με άλλα μικροθρεπτικά συστατικά, τα οποία εμπλέκονται στην φυσιολογία της τρίχας<sup>(68,70,71)</sup>.

## Επιτάχυνση επούλωσης κερατοειδούς μετά από φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (Photorefractive Keratectomy - PRK)

Η φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή αποτελεί μέθοδο διόρθωσης των διαθλαστικών ανωμαλιών του οφθαλμού, μέσω φωτοαποδόμησης με χρήση Laser των επιφανειακών στοιβάδων του κερατοειδούς και αλλαγής της καμπυλότητάς του.

Η μετεχειρτηκή διαταραχή της επανεπιθηλιοποίησης του κερατοειδούς μπορεί να προκαλέσει διαταραχή στην διαύγειά του (επουλωτικό θάμβος-haze) και να επηρεάσει την οπτική λειτουργία. Ως εκ τούτου, η ταχεία αποκατάσταση της συνέχειας του επιθηλίου του κερατοειδούς αποτελεί ένα σημαντικό προαπαιτούμενο για την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών της PRK<sup>(72-74)</sup>. Ως δυναμικοί θεραπευτικοί παράγοντες για την επιτάχυνση της επανεπιθηλιοποίησης του κερατοειδούς έχουν δοκιμαστεί αυξητικοί παράγοντες και αρκετά nutraceuticals (βιταμίνες και αμινοξέα)<sup>(75-82)</sup>, με ποικίλα αποτελέσματα. Μεταξύ αυτών σημαντική επιτάχυνση της επουλωτικής διαδικασίας περιγράφηκε με την λήψη κυστεΐνης.

Πιο συγκεκριμένα, η από του στόματος χορήγηση κυστεΐνης ως μονοθεραπεία (100 mg x 2)<sup>(81)</sup> ή συμπληρωματικά της χορήγησης κολλυρίου bFCF (Basic Fibroblast Growth Factor) (500 mg x 1)<sup>(82)</sup> για 2 εβδομάδες μετά την φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή, είχε ως αποτέλεσμα την επιτάχυνση της επουλωτικής διαδικασίας και της επανεπιθηλιοποίησης του κερατοειδούς. Σε μια πολύ πρόσφατη μελέτη μάλιστα, η από του στόματος χορήγηση κυστεΐνης συμπληρωματικά της χορήγησης κολλυρίου bFCF είχε ως αποτέλεσμα την ενίσχυση του μακροπρόθεσμου προστατευτικού οφέλους του bFCF στην μείωση του επουλωτικού θάμβους του κερατοειδούς σε ασθενείς με μυωπία που υπεβλήθησαν σε PRK<sup>(83)</sup>.

Οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η κυστεΐνη επιταχύνει την επανεπιθηλιοποίηση του κερατοειδούς και μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης του επουλωτικού θάμβους είναι πολλαπλοί και περιλαμβάνουν:

1. Την εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών, οι οποίες παράγονται ως αποτέλεσμα της φωτοαποδόμησης των στοιβάδων του κερατοειδούς με την επίδραση του Laser. Οι παραγόμενες ελεύθερες ρίζες προκαλούν διάσπαση των μακρομορίων του στρώματος του κερατοειδούς (κολλαγόνου και πρωτεογλυκανών) είτε άμεσα είτε έμμεσα (αυξάνοντας την ευαισθησία τους στην επίδραση των υδρολυτικών ενζύμων)<sup>(84)</sup>. Η βαρύτητα της οξειδωτικής βλάβης είναι ανάλογη της πιθανότητας εμφάνισης επουλωτικού θάμβους.

2. Τη μείωση της φλεγμονής μέσω αναστολής του NF-κB και ενεργοποίησης του Nrf2 σηματοδοτικού μονοπατιού <sup>(85,86)</sup>
3. Τη ρυθμιστική επίδραση επί της σύνθεσης και ενσώμασης των δομικών συστατικών της εξωκυτταρίου μήτρας, συμπεριλαμβανομένων του κολλαγόνου και των πρωτεογλυκανών <sup>(83,87-89)</sup>.

## NAC στην κλινική πράξη

### Βλεννόλυση

Η πρώτη και η πλέον γνωστή χρήση της NAC στην κλινική πράξη <sup>(7)</sup> είναι η χορήγησή της ως βλεννολυτικού παράγοντα.

Όπως περιγράφηκε και στην εισαγωγή, η NAC χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας του 1960, όταν και αναζητείτο ένας αποτελεσματικός βλεννολυτικός παράγοντας σε ασθενείς με κυστική ίνωση <sup>(7)</sup>.

Η βλεννολυτική δράση της NAC προκαλείται λόγω προσφοράς μορίων κυστεΐνης, τα οποία διασπούν τους δισουλφιδικούς δεσμούς της γλυκοπρωτεϊνικής ουσίας της βλέννας <sup>(90)</sup>.



Εν αντιθέσει με τη NAC, η χορήγηση κυστεΐνης δεν συνοδεύεται από διάσπαση της βλέννας, καθώς η κυστεΐνη είναι πτωχά υδατοδιαλυτή ουσία και υφίσταται ταχεία οξειδωση σε διάλυμα, παράγοντας το ανενεργό δισουλφίδιο-κυστίνη (Cys-Cys).

Η ακετυλίωση του αμινοτελικού άκρου της κυστεΐνης και η παραγωγή της NAC παρέχουν επαρκή σταθερότητα στο μόριο, ώστε να διευκολύνεται η απόδοση ανηγμένων σουλφυδρυλικών ομάδων στον οργανισμό και να προκαλείται λύση της βλέννας.

Επιπροσθέτως, η ακετυλίωση του αμινοτελικού άκρου της κυστεΐνης καθιστά το μόριο περισσότερο υδατοδιαλυτό και ως εκ τούτου περισσότερο βιοδιαθέσιμο.

Η χρήση της NAC ως βλεννολυτικού παράγοντα βρίσκεται κλινική εφαρμογή σε μια μεγάλη γκάμα οξέων και χρόνιων πνευμονοπαθειών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αυξημένες τραχειοβρογχικές εκκρίσεις (απλή οξεία βρογχίτιδα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, χρόνια βρογχίτιδα) στην διάρκεια παροξυσμών, σταθερή ΧΑΠ και ιδίως σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν εισπνεόμενα στεροειδή <sup>(91)</sup> και βρογχιεκτασίες με χρόνια παραγωγικό βήχα.

### Κυστική ίνωση

Η κυστική ίνωση (ΚΙ) αποτελεί την συχνότερη κληρονομική νόσο της λευκής φυλής που περιορίζει την επιβίωση <sup>(92)</sup>. Κληρονομείται με τον υπολειμματικό αυτοσωμικό χαρακτήρα και αποτελεί πολυσυστηματική νόσο με εκδηλώσεις κυρίως από το πεπτικό και το αναπνευστικό σύστημα.

Αιτία της κυστικής ίνωσης είναι οι μεταλλάξεις ενός γονιδίου που βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 7 και κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη, που ονομάζεται ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της ΚΙ (cystic fibrosis conductance regulator, CFTR). Η πρωτεΐνη αυτή λειτουργεί ως δίαυλος ιόντων χλωρίου και διπτανθρακικών στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων <sup>(92)</sup>.

Η ελαττωματική λειτουργία του συγκεκριμένου γονιδίου έχει ως συνέπεια την μη φυσιολογική αγωγιμότητα του διαύλου χλωριούχων, ο οποίος ρυθμίζεται από την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP). Το αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας του CFTR είναι πιο φανερό στον πνεύμονα, όπου παράγεται μια ιδιαίτερα κολλώδης βλέννα που είναι δύσκολο να απομακρυνθεί, προδιαθέτοντας σε υποτροπιάζουσες ή επίμονες λοιμώξεις του αναπνευστικού. Η φλεγμονή, ως απάντηση σε επαναλαμβανόμενους κύκλους λοίμωξης, επιφέρει πνευμονική ιστική βλάβη και ίνωση, με προοδευτική κατάληξη την αναπνευστική ανεπάρκεια και τον θάνατο.

Η δράση της NAC στην παθοφυσιολογία της κυστικής ίνωσης είναι πολυπαραγοντική:

1. Δρα ως ισχυρός βλεννολυτικός παράγοντας, διασπώντας τους δισουλφιδικούς δεσμούς της γλυκοπρωτεϊνικής ουσίας της βλέννας <sup>(7,90)</sup>. Μάλιστα, η ίδια η ανακάλυψη της NAC έγινε στα πλαίσια αναζήτησης ενός αποτελεσματικού βλεννολυτικού παράγοντα για τους ασθενείς με κυστική ίνωση <sup>(7)</sup>.
2. Η απόσπαση της ακετυλομάδας αποδίδει ελεύθερη ανηγμένη κυστεΐνη, η οποία είναι διαθέσιμη για την αύξηση της ενδοκυττάριας παραγωγής της γλουταθειόνης. Η γλουταθειόνη αποτελεί το σημαντικότερο αντιοξειδωτικό στον πνευμονικό ιστό <sup>(93)</sup> και η αύξησή της προστατεύει από τις ελεύθερες ρίζες, οι οποίες παράγονται από τα ουδετερόφιλα, τα οποία συμμετέχουν στην χρόνια ιστική φλεγμονή και ίνωση <sup>(94)</sup>.
3. Σε ημερήσια δόση >1,8 gr τροποποιεί την φλεγμονώδη απόκριση στην πνευμονική ίνωση, καθώς μειώνει την χημειοταξία και διαπίδυση των ουδετερόφιλων στον πνευμονικό ιστό και αυξάνει την ενδο-ουδετεροφιλική γλουταθειόνη <sup>(95)</sup>.

## Δηλητηρίαση από παρακεταμόλη

Η NAC μαζί με την μεθειονίνη, την κυστεαμίνη και την διμερκαπρόλη αποτελούν τις βασικές ουσίες-αντίδοτα της δηλητηρίασης από παρακεταμόλη <sup>(96)</sup> (δείτε: Κεφάλαιο 40, **Πίνακας 40.3**). Εξ αυτών η N-ακετυλοκυστεΐνη αποτελεί την θεραπεία πρώτης επιλογής.

Ο μηχανισμός της ηπατοκυτταρικής βλάβης και νέκρωσης από παρακεταμόλη είναι ο ακόλουθος: Η παρακεταμόλη απορροφάται ταχέως και υφίσταται μεταβολισμό πρώτης δόσης στο ήπαρ. Ένα από τα P προερχόμενα παραπροϊόντα του μεταβολισμού της παρακεταμόλης είναι ο δυνητικά τοξικός μεταβολίτης N-ακετυλο-p-βενζοκινονιμίνη (N-acetyl-p-benzoquinoneimine – NAPQI) <sup>(97)</sup>, η οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες εξουδετερώνεται μέσω αναγωγής της από την ηπατική γλουταθειόνη. Επί υπερδοσολογίας παρακεταμόλης όμως εξαντλούνται τα ενδοκυττάρια αποθέματα ηπατικής γλουταθειόνης, με αποτέλεσμα αδυναμία εξουδετέρωσης της περισσείας της παραγόμενης NAPQI και πρόκληση οξείας ηπατοκυτταρικής νέκρωσης <sup>(98)</sup> (**Εικόνα 42.10**).

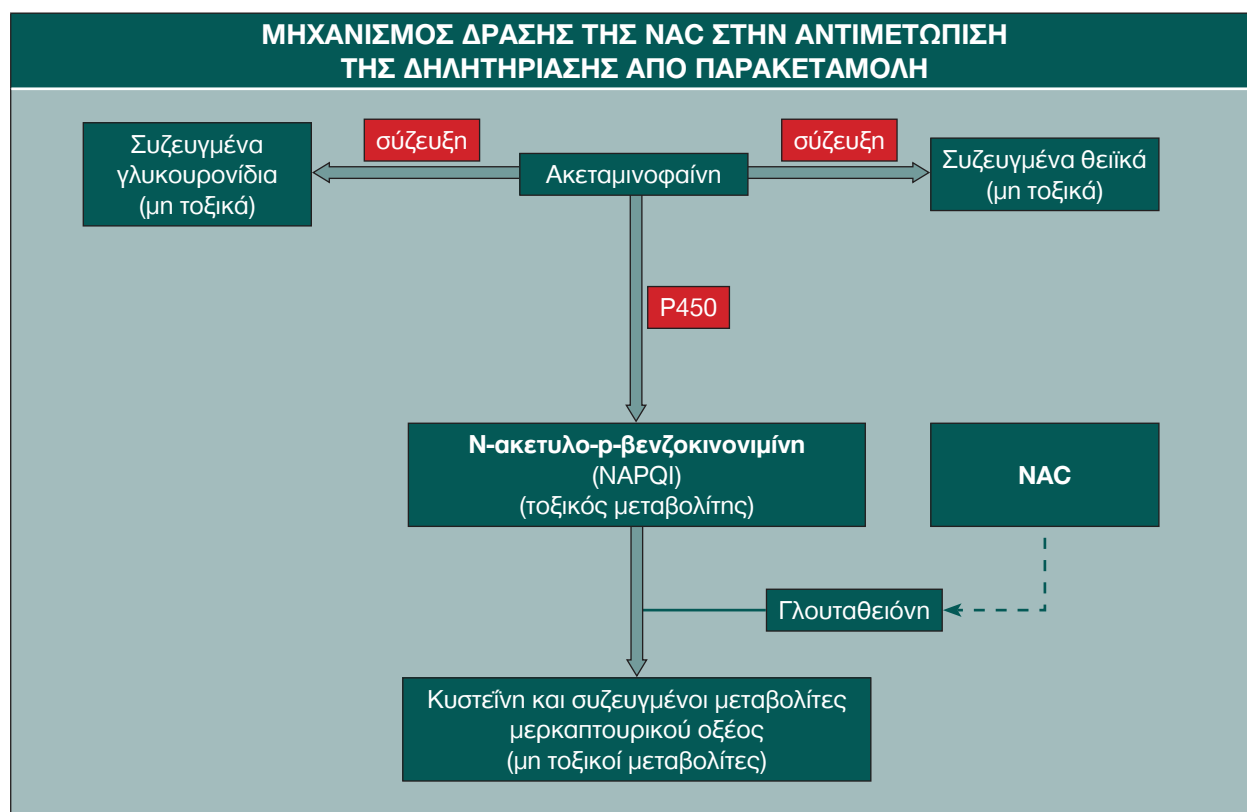
Ο μηχανισμός δράσης της NAC στην αντιμετώπιση της δηλητηρίασης από παρακεταμόλη είναι η αποκατάσταση των ενδοκυττάρων αποθηκών της γλουταθειόνης μέσω της ενδιάμεσης μετατροπής της σε κυστεΐνη <sup>(99)</sup>.

Η χορήγηση της NAC πρέπει να γίνεται εντός 10 ωρών από την λήψη της παρακεταμόλης (ιδανικά εντός 8 ωρών). Η από του στόματος χορήγηση NAC έχει την ίδια κλινική αποτελεσματικότητα με την ενδοφλέβια χορήγηση NAC, όταν γίνεται εντός 10 ωρών μετά την λήψη της παρακεταμόλης. Συχνά όμως, η χρήση πολλαπλών δόσεων ενεργού άνθρακα στον τόπο του ατυχήματος ή στο τμήμα επειγόντων μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της NAC, που χορηγείται per os. Σε αυτή την περίπτωση η προτεινόμενη οδός χορήγησης είναι η ενδοφλέβια <sup>(100)</sup>. Οι ενδείξεις της IV χορήγησης καθώς και το δοσολογικό σχήμα της per os και IV χορήγησης NAC στην δηλητηρίαση από παρακεταμόλη περιγράφονται στον **Πίνακα 42.3**.

Και οι δυο οδοί χορήγησης θεωρούνται ασφαλείς με την πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της από του στόματος χορήγησης να αφορούν στο γαστρεντερικό, ενώ οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της ενδοφλέβιας χορήγησης περιλαμβάνουν ερυθρίαση, κνησμό και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις <sup>(101)</sup>.

## Νεφροπάθεια από σκιαγραφικό (Contrast Induced Nephropathy - CIN)

Η νεφροπάθεια από σκιαγραφικό αποτελεί μία σοβαρή ανεπιθύμητη κατάσταση που προκαλείται κατόπιν χορή-



Εικόνα 42.10: Μηχανισμός δράσης της NAC στην αντιμετώπιση της δηλητηρίασης από παρακεταμόλη.



**ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΧΗΜΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΝΑC ΣΕ ΟΞΕΙΑ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗ ΑΠΟ ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗ**

Από του στόματος χορήγηση	Ενδοφλέβια χορήγηση
<p><b>Δόση εφόδου:</b> 140 mg/kg, ακολουθούμενη από 17 δόσεις των 70 mg/kg, χορηγούμενες ανά 4 ώρες με συνολική διάρκεια θεραπείας τις 72 ώρες <sup>(102)</sup></p>	<p><b>Ενδείξεις</b></p> <p>Η ενδοφλέβια χορήγηση προτιμάται επί:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. προηγηθείσας χορήγησης πολλαπλών δόσεων ενεργού άνθρακα*</li> <li>2. διαταραχής επιπέδου συνείδησης</li> <li>3. ιστορικού αιμορραγίας ή απόφραξης γαστρεντερικού</li> <li>4. ιστορικού κατάποσης καυστικού υγρού</li> <li>5. πιθανότητας εμφάνισης τοξικότητας στην κύηση</li> <li>6. αδυναμία ανοχής της από του στόματος χορήγησης ΝΑC με εμφάνιση εμέτων, ανθεκτικών στην θεραπεία με αντιεμετική αγωγή</li> </ol> <p><b>Δοσολογικό Σχήμα</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Δόση εφόδου:</b> 150 mg/kg ΝΑC, σε 200 ml dextrose 5% και χορηγούμενο σε έγχυση διάρκειας 1 ώρας</li> <li>• <b>2η Δόση:</b> 50 mg/kg ΝΑC, σε 500 ml dextrose 5% και χορηγούμενο σε έγχυση διάρκειας 4 ωρών</li> <li>• <b>3η Δόση:</b> 100 mg/kg ΝΑC, σε 1.000 ml dextrose 5% και χορηγούμενο σε έγχυση διάρκειας 16 ωρών</li> </ul> <p>Σε ασθενείς με ΣΒ &gt;100 kg συνιστάται IV δόση εφόδου 15.000 mg ΝΑC με έγχυση διάρκειας 1 ώρας, εν συνεχεία πρώτη δόση 5.000 mg ΝΑC IV με έγχυση διάρκειας 4 ωρών και με το πέρας αυτής δεύτερη δόση 10.000 mg ΝΑC με έγχυση διάρκειας 16 ωρών.</p> <p>Για τη μείωση του κινδύνου σφαλμάτων στην ενδοφλέβια χορήγηση ΝΑC έχουν προταθεί απλούστερα δοσολογικά σχήματα <sup>(103)</sup>. Ένα εξ αυτών περιλαμβάνει δόση εφόδου 150 mg/kg ΝΑC, σε 200 ml dextrose 5%, χορηγούμενη σε έγχυση διάρκειας 1 ώρας, ακολουθούμενη από συνεχόμενη ενδοφλέβια δόση συντήρησης 15 mg/kg ΣΒ/ώρα, η οποία συνεχίζεται έως ότου η συγκέντρωση ακεταμινοφαίνης ορού πέσει κάτω από 10 mg/L και οι συγκεντρώσεις των τρανσαμινασών παραμένουν εντός φυσιολογικών ορίων ή τείνουν να μειώνονται <sup>(104)</sup>.</p>
<p>*Αν και ο ενεργός άνθρακας δεσμεύει την ΝΑC που χορηγείται από του στόματος, η συγγένεια δέσμευσης με την παρακεταμόλη είναι σημαντικά υψηλότερη εν συγκρίσει με την ΝΑC και ως εκ τούτου η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας που προκαλεί είναι αμελητέα. Αξίζει να σημειωθεί μάλιστα ότι εάν χορηγηθεί εντός 60 λεπτών από την λήψη της παρακεταμόλης μπορεί να εξαλείψει την ανάγκη χορήγησης ΝΑC ως αντιδότη, καθώς δεσμεύει σχεδόν το σύνολο της παρακεταμόλης στον γαστρεντερικό αυλό <sup>(105)</sup>. Στην σπάνια περίπτωση όμως που απαιτηθούν πολλαπλές δόσεις ενεργού άνθρακα, η βιοδιαθεσιμότητα της ΝΑC μπορεί να επηρεαστεί, οπότε και προτιμάται η ενδοφλέβια χορήγηση <sup>(106)</sup>.</p>	

**Πίνακας 42.3: Δοσολογικό σχήμα χορήγησης ΝΑC σε οξεία δηλητηρίαση από παρακεταμόλη.**

γσης σκιαγραφικού μέσου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε απεικονιστικό έλεγχο και συνοδεύεται από σημαντική αύξηση νοσηρότητας και θνητότητας <sup>(107)</sup>.

Εργαστηριακά τεκμηριώνεται με αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά  $\geq 25\%$  της αρχικής <sup>(107)</sup>. Ο κίνδυνος ανάπτυξης CIN αυξάνεται στους ηλικιωμένους και σε πάσχοντες από καρδιαγγειακή ή νεφρική συνοσηρότητα (ιδιαίτερως σε πάσχοντες από διαβητική νεφροπάθεια) <sup>(108)</sup>.

Παθοφυσιολογικά δεν έχει καθοριστεί ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός της CIN. Φαίνεται όμως, ότι αποτελεί συνδυασμό τόσο αιμοδυναμικών μεταβολών όσο και άμεσης σωληναριακής τοξικότητας από το σκιαγραφικό <sup>(107)</sup>.

Η εξασφάλιση επαρκούς ενυδάτωσης είναι επί του παρόντος η συνηθισμένη πρακτική σαν προετοιμασία των ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε ακτινολογικό έλεγχο που περιλαμβάνει την χορήγηση σκιαγραφικού.

Ο ρόλος της NAC στην πρόληψη της νεφροπάθειας από σκιαγραφικό, δρώντας ως αντιοξειδωτικό στον νεφρικό ιστό, απετέλεσε αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας με αντικρουόμενα ωστόσο αποτελέσματα <sup>(108-114)</sup>. Η προστατευτική δράση της NAC στην πρόληψη της CIN είναι πιθανώς δοσοεξαρτώμενη, καθώς σε μία σχετικά πρόσφατη μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι η από του στόματος χορήγηση 600 mg NAC πριν την εξέταση και 1.200 mg NAC κάθε μέρα για 48 ώρες μετά το πέρας αυτής ήταν βοηθητική για τη νεφρική λειτουργία <sup>(114)</sup>.

Εκτός της ετερογένειας των ευρημάτων, ορισμένοι ερευνητές επισημαίνουν ότι η μέτρηση της κρεατινίνης ως δείκτη αποτελεσματικότητας της NAC είναι πιθανώς παραπλανητική, καθώς η NAC μπορεί να μειώνει την κρεατινίνη, επεμβαίνοντας άμεσα στον μεταβολισμό της και χωρίς να βελτιώνει την νεφρική της κάθαρση <sup>(115,111)</sup>.

Όλα τα παραπάνω αντικατοπτρίζονται στις διαφορές των κατευθυντήριων οδηγιών πρόληψης της νεφροπάθειας από σκιαγραφικό. Σύμφωνα με τις οδηγίες του Αμερικάνικου Κολλεγίου Καρδιολογίας και Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας (2011 ACC/AHA) <sup>(117)</sup> και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιοθωρακικής Χειρουργικής (2014 ESC/EACS) <sup>(118)</sup>, δεν συστήνεται η χορήγηση NAC σε ασθενείς που λαμβάνουν σκιαγραφικό στα πλαίσια πρόληψης νεφροπάθειας από σκιαγραφικό. Αντιθέτως, οι οδηγίες του 2012 της KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) <sup>(119)</sup> υποστηρίζουν την από του στόματος χορήγηση NAC σε συνδυασμό με επαρκή ενδοφλέβια παροχή υγρών σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, με την παραδοχή ωστόσο ότι οι ενδείξεις της προ-

φυλακτικής δράσης της NAC απέχουν πολύ από το να είναι ισχυρές. Εντούτοις, το ισχυρό προφίλ ασφάλειας, ορισμένα θετικά ευρήματα και το γεγονός ότι αποτελεί μια σχετικά φθηνή θεραπεία δικαιολογούν την χορήγηση παρά την έλλειψη ισχυρών ενδείξεων.

## Νευροψυχιατρικά νοσήματα

Η έλλειψη της γλουταθειόνης συναντάται σε ένα ευρύ φάσμα νευροψυχιατρικών διαταραχών, όπως οι νόσοι Alzheimer, Parkinson και Huntingdon, η σχιζοφρένεια, η κατάθλιψη, η διπολική νόσος και οι αγχώδεις διαταραχές <sup>(120,121)</sup>, υποδηλώνοντας ότι η διαταραχή της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας κατέχει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των νοσημάτων αυτών. Με βάση το γεγονός ότι η κυστεΐνη διαδραματίζει κεντρική θέση στην σύνθεση της νευρωνικής γλουταθειόνης, η NAC έχει δοκιμαστεί σε αρκετές νευροψυχιατρικές διαταραχές, στην αιτιολογία των οποίων εμπλέκεται η οξειδοαναγωγική ανισορροπία.

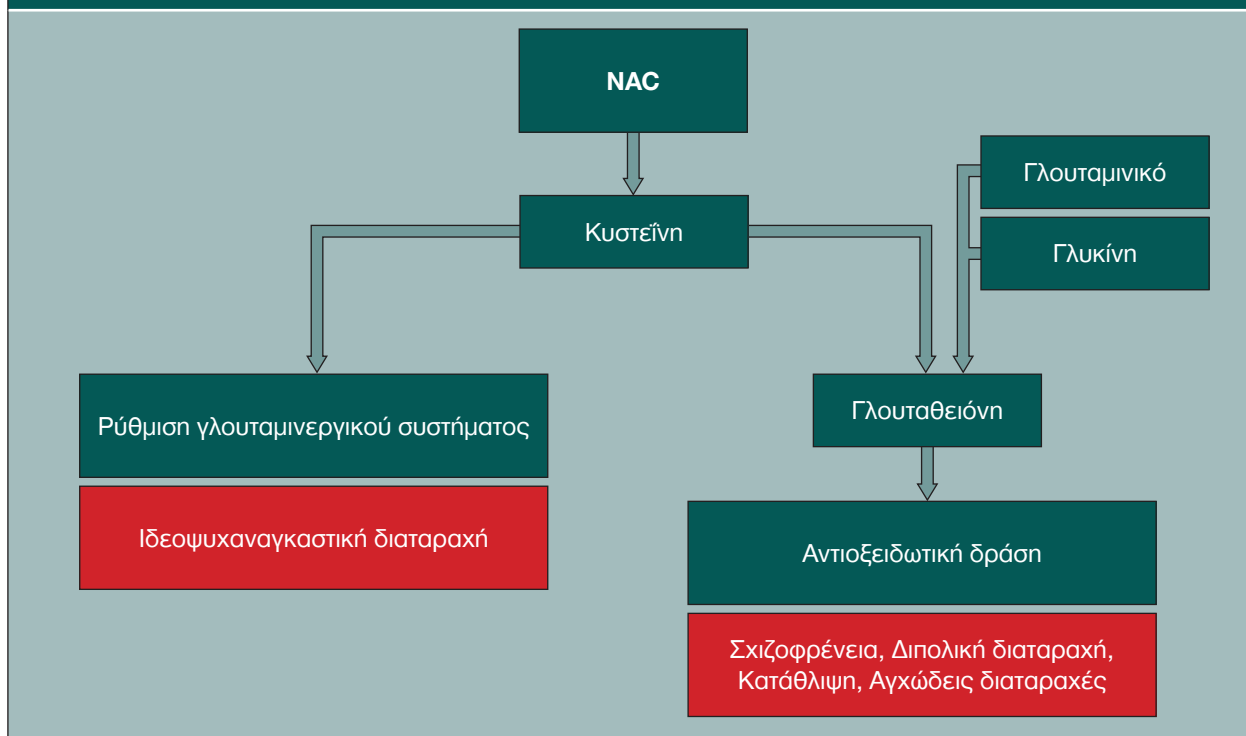
Επιπροσθέτως του ρόλου της ως αντιοξειδωτικού, η NAC συμμετέχει στην γλουταμινεργική ρύθμιση. Συγκεκριμένα, η κυστίνη που προέρχεται από τη NAC αυξάνει την απελευθέρωση γλουταμινικού από τα αστροκύτταρα μέσω των αντιμεταφορών Xc - (κυστίνης/γλουταμινικού) και ως εκ τούτου συμβάλλει εμμέσως στην ενεργοποίηση των νευρωνικών υποδοχέων του γλουταμινικού και την εν συνεχεία την απελευθέρωση ντοπαμίνης <sup>(122,123)</sup>. Το γλουταμινεργικό σύστημα σχετίζεται με επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές αναζήτησης ανταμοιβής (ανταμοιβή, ενίσχυση και υποτροπή) <sup>(123,124)</sup> **(Εικόνα 42.11)**.

Επί του παρόντος, δεν έχουν διεξαχθεί μεγάλοι μεγέθους κλινικές μελέτες για την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χορήγησης NAC στα νευροψυχιατρικά νοσήματα.

Εντούτοις, στην βιβλιογραφία ανευρίσκεται ένα μεγάλος αριθμός case reports, ανοικτών πιλοτικών μελετών και διπλών τυφλών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών με περιορισμένο αριθμό ασθενών, τα αποτελέσματα των οποίων είναι εξαιρετικά ενθαρρυντικά <sup>(125)</sup>, δικαιολογώντας τον σχεδιασμό μεγαλύτερου μεγέθους μελετών.

Οι αναφορές αυτές αφορούν σε ένα μεγάλο εύρος νευροψυχιατρικών νοσημάτων, που περιλαμβάνει εθισμό σε ουσίες <sup>(126-129)</sup> και τυχερά παιχνίδια <sup>(130)</sup>, σχιζοφρένεια <sup>(131,132)</sup>, ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή <sup>(133)</sup>, διπολική διαταραχή <sup>(134,135)</sup>, νόσο Alzheimer <sup>(136)</sup>, αυτισμό <sup>(137)</sup>, ονχοφαγία <sup>(138)</sup>, τριχοπιλλομανία <sup>(123,139)</sup> και ψυχογενείς νευρωσικές δρυφάδες <sup>(123)</sup>. Οι χρησιμοποιηθείσες δόσεις κυμαίνονταν μεταξύ 1.000 mg και 3.600 mg ημερησίως και η διάρκεια χορήγησης από 8-24 εβδομάδες.

### NAC ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΣΤΑ ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ



Εικόνα 42.11: NAC και τροποποίηση παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στα νευροψυχιατρικά νοσήματα.

### Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)

Ως μια από τις πρώτες θεραπευτικές επιλογές του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών είναι η κιτρική κλομιφαΐνη, η οποία χορηγείται στα πλαίσια επίτευξης ωορρηξίας σε γυναίκες με PCOS. Παρά το ικανοποιητικό ποσοστό πρόκλησης ωορρηξίας και επίτευξης κύησης (36%) σε γυναίκες με PCOS, ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών που λαμβάνουν κιτρική κλομιφαΐνη παρουσιάζουν αντίσταση στην αγωγή (έως 40%)<sup>(140)</sup>. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι η υπερβολική πάχυνση που προκαλεί η κιτρική κλομιφαΐνη επί της τραχηλικής βλέννας, γεγονός που δυσχεραίνει την φυσιολογική διαδικασία αναπαραγωγής<sup>(141)</sup>.

Σε πρόσφατες μελέτες η συγχορήγηση NAC και κιτρικής κλομιφαΐνης αύξησε σημαντικά τόσο τα ποσοστά ωορρηξίας όσο και τα ποσοστά κύησης σε γυναίκες με PCOS ανθεκτικό στην κλομιφαΐνη<sup>(140,142)</sup>. Ο πιθανός μηχανισμός με τον οποίο η NAC βελτιώνει τα ποσοστά κύησης είναι διπλός και περιλαμβάνει:

1. τη βλεννολυτική δράση της NAC επί της πεπαχυσμένης τραχηλικής βλέννας, η οποία βελτιώνει έτσι τις πιθανότητες επιτυχούς συλλήψεως,
2. και τη βελτίωση του μεταβολισμού της ινσουλίνης,

η οποία συνοδεύεται από μείωση της περιφερικής αντίστασης<sup>(143)</sup>. Ο μηχανισμός αυτός είναι εξαιρετικά σημαντικός, καθώς ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών με PCOS (50%-85%) εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και το γεγονός αυτό θεωρείται παθοφυσιολογικά ως κομβικής σημασίας στην πρόκληση του PCOS<sup>(144,145)</sup>.

Η συνεργική δράση κλομιφαΐνης – NAC φαίνεται και από το ότι η συγχορήγηση τους σε γυναίκες που υποβάλλονται σε κύκλους ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) αποτελεί έναν αποτελεσματικό τρόπο επαγωγής ωορρηξίας<sup>(146)</sup>.

### Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Η χρήση της NAC στην ΧΑΠ αφορά πρωτίστως την χρόνια βρογχίτιδα, όπου πέραν της βλεννολυτικής της δράσης και της μείωσης του ιξώδους των βρογχικών εκκρίσεων, μειώνει την διάρκεια και την βαρύτητα των εξάρσεων της νόσου<sup>(147-150)</sup>. Ο τροποποιητικός μηχανισμός της βαρύτητας της νόσου, εκτός της μείωσης της βλέννας, αφορά στην αντιοξειδωτική δράση της NAC και μέσω αυτής στην τροποποίηση της φλεγμονής στον πνευμονικό ιστό. Σε ορισμένες μάλιστα εκ των διεξαχθεισών μελετών, η χορήγηση της NAC συνοδεύτηκε από μερική βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας (βελτίωση της FEV<sub>1</sub>)<sup>(149,150)</sup>.

## Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (ΙΠΙ)

Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (ΙΠΙ) ή κρυπτογενής ινώδης κυψελίτιδα αποτελεί μια αγνώστου αιτιολογίας φλεγμονώδης και ινωτική πάθηση των πνευμόνων, που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και ίνωση των κυψελίδων, ιδίως των βασικών και υποπλευριών περιοχών.

Η διαταραχή της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας σε ασθενείς με ΙΠΙ και η παθοφυσιολογική της συσχέτιση με την νόσο περιγράφηκε πρώτη φορά την δεκαετία του 1980. Πιο συγκεκριμένα, σε βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL), που ελήφθη από ασθενείς με ΙΠΙ, ανευρέθηκε πολύ υψηλή ποσότητα οξειδωτικών μεταβολιτών στα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών του πνεύμονα <sup>(151)</sup> και πολύ χαμηλή ποσότητα γλουταθειόνης στο υγρό του εκπλύματος <sup>(152)</sup>. Με βάση την παρατήρηση αυτή, μελετήθηκε η πιθανή θεραπευτική επίδραση της χορήγησης NAC ήδη από την δεκαετία του '90.

Η χορήγηση NAC σε ασθενείς με ΙΠΙ (600 mg, τρεις φορές ημερησίως) συνοδεύτηκε από αύξηση της γλουταθειόνης στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα <sup>(153,154)</sup> και βελτίωση της ζωτικής χωρητικότητας και της ικανότητας διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα, όταν συχορηγήθηκε με πρεδνιζολόνη και αζαθειοπρίνη (IFIGENIA study) <sup>(155)</sup>. Επιπροσθέτως, η χορήγηση NAC συνοδεύτηκε από μειωμένη εμφάνιση μυελοτοξικότητας από την αζαθειοπρίνη.

Αντιθέτως, σε μία πιο πρόσφατη μελέτη (PANTHER-IPF: Prednisone, Azathioprine, N-Acetylcysteine Therapy in Idiopathic Pulmonary Fibrosis), η τριπλή συνδυασμένη θεραπεία (πρεδνιζολόνη, αζαθειοπρίνη και NAC) σε ασθενείς με ΙΠΙ συνοδεύτηκε από αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας και σύμφωνα με τους συγγραφείς δεν πρέπει να συνιστάται <sup>(156)</sup>. Ωστόσο, σύμφωνα με πρόσφατη επεξεργασία των δεδομένων της μελέτης PANTHER-IPF, η NAC φαίνεται να ωφελεί ασθενείς με συγκεκριμένο γονότυπο (TOLLIP TT genotype) <sup>(157)</sup>. Το γονίδιο TOLLIP εμπλέκεται στην ανοσολογική άμυνα του πνεύμονα καθώς και στην οξειδωτική σηματοδότηση. Η παρατήρηση αυτή καθιστά αναγκαία την διεξαγωγή ειδικά σχεδιασμένων μελετών με βάση τα γενετικά χαρακτηριστικά των ασθενών, προκειμένου να καθοριστεί η αναγκαιότητα γενετικού screening σε συγκεκριμένους πολυμορφισμούς πριν την έναρξη της θεραπείας με NAC σε ασθενείς με ΙΠΙ <sup>(157)</sup>.

## Ενίσχυση αθλητικής απόδοσης

Η χρήση της NAC ως συμπλήρωμα αθλητικής διατροφής στηρίζεται στην εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών, οι οποίες παράγονται ενδομυϊκά κατά την διάρκεια της μυϊκής σύσπασης. Η υπέρβαση της ικανότητας των ενδογενών αντιοξειδωτικών συστημάτων των μυών να εξουδετερώνουν τις παραγόμενες ελεύθερες ρίζες

οδηγεί στην εμφάνιση της μυϊκής κόπωσης και ως εκ τούτου στην μείωση της αθλητικής απόδοσης <sup>(158)</sup>.

Οι διεξαχθείσες μελέτες χαρακτηρίζονται από σημαντική ετερογένεια, όσον αφορά στην επίδραση της χορήγησης NAC στην αθλητική απόδοση <sup>(158)</sup>, αν και σε ορισμένες εξ αυτών περιγράφηκε σημαντική βελτίωση της απόδοσης (έως και 50%) κατόπιν επανειλημμένων κύκλων διακοπόμενης άσκησης σε αθλητές που παράγαν αυξημένη ποσότητα ενδομυϊκών ελευθέρων ριζών <sup>(159)</sup>. Το όφελος από την χορήγηση της NAC φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερο, χορηγούμενο όταν οι μύες είναι σε κατάσταση προ-κόπωσης και όταν και οι παραγόμενες ελεύθερες ρίζες αρχίζουν να υπερβαίνουν την ικανότητα εξουδετέρωσης των ενδογενών αντιοξειδωτικών συστημάτων <sup>(158)</sup>.

Η ετερογένεια των αποτελεσμάτων των διεξαχθεισών μελετών πιθανόν αντικατοπτρίζει την πολυπλοκότητα των μηχανισμών που εμπλέκονται στον καθορισμό του βέλτιστου οξειδοαναγωγικού δυναμικού των μυών. Ένας επιπλέον παράγοντας που ερμηνεύει την ετερογένεια της κλινικής αποτελεσματικότητας είναι η δόσολογία και ο χρόνος χορήγησης της NAC, χωρίς ύπαρξη τυποποίησης και διακύμανση από 1,2 gr έως 20 gr και από 8 ημέρες έως λίγα λεπτά πριν από την άσκηση <sup>(158)</sup>. Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι σε υψηλές δόσεις NAC (>5gr) αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό, οι οποίες, αν και σχετικά ήπιες, μπορούν να μειώσουν την αθλητική απόδοση και ως εκ τούτου να επιφέρουν το αντίθετο αποτέλεσμα από το επιθυμητό.

## Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II (Μείωση Καρδιαγγειακού Κινδύνου)

Ένας μικρός αριθμός μελετών έχει διεξαχθεί με στόχο την διερεύνηση της δυναμικής θεραπευτικής δυναμικής της NAC σε πληθυσμό με διαβήτη τύπου II, ιδιαίτερα σε σχέση με την βελτίωση των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.

Η συχορήγηση NAC με L-αργινίνη για 6 μήνες συνοδεύτηκε από μείωση της ΣΑΠ κατά 5 mmHg σε ασθενείς με ΣΔΙΙ και υπέρταση <sup>(160)</sup>, ενώ η χορήγησή της ως μονοθεραπεία σε πάσχοντες από ΣΔΙΙ συνοδεύτηκε από αναστολή της σύζευξης αιμοπεταλίων-μονοκυττάρων, ενός εναλλακτικού δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου <sup>(161)</sup>. Η αντ αιμοπεταλιακή αυτή επίδραση της NAC φαίνεται ότι προκύπτει ως απόρροια της ενδοαιμοπεταλιακής αύξησης των επιπέδων της γλουταθειόνης και μείωσης των ROS, η οποία προκαλεί μείωση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων <sup>(162)</sup>.

Η αντ αιμοπεταλιακή επίδραση της NAC είναι εντονότερη σε ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα γλουταθειόνης στα αιμοπετάλια <sup>(161)</sup>, καταδεικνύοντας ότι ο καθο-

ρισμός των επιπέδων γλουταθειόνης των αιμοπεταλίων αποτελεί ένα πιθανό δείκτη αποτελεσματικότητας της NAC σε ασθενείς με ΣΔΙΙ.

### Λοιπές χρήσεις

Ένας αριθμός μικρού μεγέθους μελετών υποστηρίζουν την χρήση της NAC σε μια πληθώρα κλινικών καταστάσεων, όπως στα πλαίσια πρόληψης μετεγχειρητικών επιπλοκών (πρόληψη οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά από καρδιοπνευμονική παράκαμψη (CPB) <sup>(163)</sup>, πρόληψη πνευμονικών επιπλοκών μετά από μερική ή ολική οισοφαγεκτομή <sup>(164)</sup>), στην μείωση της εξέλιξης της υπερπλασίας των πολυπόδων του παχέος εντέρου <sup>(165)</sup>, στην εκρίζωση του *H. Pylori* <sup>(166)</sup>, στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης ωτοτοξικότητας από την χρήση γενταμικίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση <sup>(167)</sup> και σε καρκινοπαθείς που λαμβάνουν σισπλατίνη (διατυμπανική χορήγηση NAC) <sup>(168)</sup>, στην ενίσχυση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες <sup>(169)</sup> και στην αντιμετώπιση του συνδρόμου χρόνιας κόπωσης <sup>(170)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Κυστεΐνης

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η κυστεΐνη θεωρείται εξαιρετικά ασφαλές συμπλήρωμα, με μικρή πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες αφορούν κυρίως στο γαστρεντερικό (ναυτία, μετεωρισμός και διάρροια).

Σε μελέτες σε ζώα έχει περιγραφεί νευροτοξικότητα σε πολύ υψηλές δόσεις (πρόκληση νευροεκφυλιστικής βλάβης από μεταβολίτες της κυστεΐνης) <sup>(171)</sup>.

### Αντενδείξεις

Η χορήγηση κυστεΐνης αντενδείκνυται σε πάσχοντες από κυστινουρία.

### Προφυλάξεις

Η χορήγηση της κυστεΐνης σε παιδιά συνιστάται να γίνεται μόνο υπό ιατρική παρακολούθηση λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την μακροχρόνια ασφάλεια χορήγησης.

Η χορήγηση κυστεΐνης πρέπει να γίνεται με προσοχή και υπό ιατρική παρακολούθηση σε άτομα με ιστορικό νεφρολιθίασης, καθώς έχουν περιγραφεί περιστατικά σχηματισμού λίθων κυστίνης.

Πάσχοντες από καρκίνο πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα κυστεΐνης μόνο με την σύμφωνη γνώμη του ογκολόγου τους, καθώς ο ενδοκυττάριος μεταβολισμός της κυστεΐνης περιλαμβάνει πληθώρα βιολογικών μονοπατιών, όπως

η σύνθεση της γλουταθειόνης, η σύνθεση και η μετα-μεταφραστική τροποποίηση των πρωτεϊνών, ο οξειδωτικός και ο μη οξειδωτικός μεταβολισμός, τα οποία εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της νόσου και αποτελούν στόχο νεώτερων αντινεοπλασματικών θεραπειών <sup>(18,172,173)</sup>.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η διατροφική πρόσληψη κυστεΐνης δεν αντενδείκνυται στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Αντιθέτως, η χορήγηση της κυστεΐνης ως συμπληρώματος διατροφής συνιστάται να αποφεύγεται κατά την διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την μακροχρόνια ασφάλεια χορήγησης <sup>(174)</sup>.

## Αλληλεπιδράσεις

### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Δεν έχουν περιγραφεί φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με την κυστεΐνη.

### Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά

Ο μεταβολισμός της κυστεΐνης βρίσκεται σε στενή συνάφεια με αυτόν της μεθειονίνης, καθώς μέσω της οδού της διαθειώσης η μεθειονίνη τρέπεται σε κυστεΐνη. Υπολογίζεται ότι η κυστεΐνη μπορεί να αντικαταστήσει περίπου το 30% των απαιτήσεων σε μεθειονίνη του οργανισμού, γεγονός που αντικατοπτρίζεται στις διατροφικές συστάσεις της μεθειονίνης, οι οποίες καθορίστηκαν αθροιστικά για την μεθειονίνη και την κυστεΐνη <sup>(36,37)</sup>.

Λοιπές αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά περιλαμβάνουν την βιταμίνη C, η οποία αναστέλλει την οξειδωση της κυστεΐνης προς κυστίνη και τον ψευδάργυρο, η απορρόφηση του οποίου από το γαστρεντερικό ενισχύεται από την κυστεΐνη.

## Ασφάλεια λήψης NAC

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της NAC εξαρτώνται από την δοσολογία και την οδό χορήγησης. Ημερήσιες δόσεις έως 2.400 mg που χορηγούνται από του στόματος θεωρούνται καλά ανεκτές, με τις συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες να αφορούν στο γαστρεντερικό και να περιλαμβάνουν επιγαστραλγία, ναυτία, έμετο, ενεργοποίηση γαστροδωδεκαδικτυλικού έλκους, διάρροια και δυσκοιλιότητα <sup>(175)</sup>. Σε υψηλότερες δόσεις αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, εμβοές, ζάλη και συστηματικές αντιδράσεις. Οι συστηματικές αντιδράσεις είναι αναφυλακτοιει-

δείς (μη ανοσολογικής φύσης - non IgE-mediated) και περιλαμβάνουν οξεία κνίδωση, αγγειοίδημα, βρογχόσπασμο και υπόταση <sup>(176)</sup>.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται σε ενδοφλέβια χορήγηση NAC είναι σημαντικά συχνότερες αυτών της εντερικής (περίπου 15% των ασθενών) και περιλαμβάνουν ερυθρίαση και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (κυρίως γενικευμένο κνησμό και οξεία κνίδωση). Σπανιότερα (στο 2% των ασθενών) μπορεί να εμφανιστούν βρογχόσπασμος και υπόταση <sup>(177)</sup>. Η αντιμετώπιση των αναφυλακτοειδών αντιδράσεων περιλαμβάνει την διακοπή της έγχυσης, την χορήγηση αντισταμινικού και την επανεκκίνηση της χορήγησης με βραδύτερο ρυθμό <sup>(177)</sup>.

## Αντενδείξεις

Η χορήγηση της NAC αντενδείκνυται σε άτομα με γνωστό ιστορικό αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην NAC, ενεργό έλκος στομάχου ή δωδεκαδακτύλου και ασθενείς με ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια. Λόγω της ισχυρής βλεννολυτικής της δράσης δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με αντιβηχικά ή με φάρμακα που έχουν ατροπική δράση.

## Προφυλάξεις

Κατά την διάρκεια χορήγησης NAC, λόγω της ισχυρής βλεννολυτικής της δράσης μπορεί να προκληθεί αύξηση του όγκου των ρευστοποιημένων βρογχικών εκκρίσεων. Ως εκ τούτου, χρειάζεται προσοχή σε άτομα που αδυνατούν να αποβάλλουν τις εκκρίσεις μέσω του βήχα, καθώς μπορεί να χρειασθεί ειδική υποστήριξη για να παραμείνει ανοικτή η αναπνευστική οδός.

Πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό βρογχικού άσθματος, λόγω του μικρού κινδύνου εμφάνισης βρογχόσπασμου. Επί εμφάνισης βρογχό-

σπασμου, συνιστάται η άμεση διακοπή χορήγησής της.

Επί εμφάνισης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε ασθενή που λαμβάνει χρονίως NAC, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται, για να αποφευχθεί η περαιτέρω χορήγηση αζωτούχων ουσιών, παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδηλώνουν ότι η NAC επιδεινώνει την ηπατική ανεπάρκεια.

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Από μελέτες σε ζώα δεν φαίνεται ότι η NAC επηρεάζει την ανάπτυξη του εμβρύου. Στον άνθρωπο, οι διεξαχθείσες μελέτες είναι περιορισμένες και ως εκ τούτου δεν έχουν εξαχθεί ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης NAC κατά την διάρκεια της κύησης. Συνιστάται η χρήση της μόνο υπό ιατρική παρακολούθηση και όταν το όφελος χορήγησης υπερβαίνει το αντίστοιχο ρίσκο.

Δεν είναι γνωστό επίσης το εάν η NAC απεκκρίνεται στο γάλα των μητέρων που γαλουχούν. Συνιστάται η χορήγησή της με προσοχή και υπό ιατρική παρακολούθηση κατά την διάρκεια της γαλουχίας.

## Αλληλεπιδράσεις

### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις της NAC περιγράφονται στον **πίνακα 42.4**.

### Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά

Δεν έχουν περιγραφεί αλληλεπιδράσεις της NAC με μικροθρεπτικά συστατικά. Λόγω της αύξησης των επιπέδων κυστεΐνης του οργανισμού, θεωρητικά ισχύουν οι αλληλεπιδράσεις της κυστεΐνης με μικροθρεπτικά συστατικά.

## ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΟΥΝ ΜΕ ΤΗΝ NAC

Φάρμακο	Αλληλεπίδραση
Πενικιλίνες Τετρακυκλίνες Ερυθρομυκίνη	Η NAC μπορεί να μειώσει την δράση των αντιβιοτικών, όπως των πενικιλινών, των τετρακυκλινών και της ερυθρομυκίνης.
Νιτρώδη Αντιυπερτασικά όλων των ειδών	Η NAC ασκεί ήπια αγγειοδιασταλτική δράση και ως εκ τούτου αλληλεπιδρά με τα νιτρώδη και τα αντιυπερτασικά, αυξάνοντας τον κίνδυνο υπότασης <sup>(178)</sup> .
Αντιπηκτικά	Η NAC ασκεί ήπια αντιπηκτική δράση και ως εκ τούτου αλληλεπιδρά με τα αντιπηκτικά όλων των ειδών. Εντούτοις, δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Πίνακας 42.4: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις NAC.

## Βιβλιογραφία

1. Devlin T.M. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. 7th ed. John Wiley & Sons Inc.; Hoboken, NJ, USA: 2010. Chapters 3 and 9.
2. Fahey R.C. Biologically important thiol-disulfide reactions and the role of cyst(e)ine in proteins: An evolutionary perspective. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1977;86:1–30.
3. Bin P., Huang R., Zhou X. Oxidation Resistance of the Sulfur Amino Acids: Methionine and Cysteine. *Biomed. Res. Int.* 2017;2017:9584932.
4. Go Y.M., Chandler J.D., Jones D.P. The Cysteine Proteome. *Free Radic. Biol. Med.* 2015;84:227–245.
5. Meyer A.J., Hell R. Glutathione homeostasis and redox-regulation by sulfhydryl groups. *Photosynth. Res.* 2005;86:435–457.
6. Joshi D, et al. N-acetyl cysteine and selenium protects mercuric chloride-induced oxidative stress and antioxidant defense system in liver and kidney of rats: A histopathological approach. *J Trace Elem Med Biol* 2014; Apr; 28(2):218-226.
7. Hurst GA, Shaw PB, LeMaistre CA: Laboratory and clinical evaluation of the mucolytic properties of acetylcysteine. *Am Rev Respir Dis* 1967; 96:962–70.
8. Hanigan, M. H. & Ricketts, W. A. Extracellular glutathione is a source of cysteine for cells that express gamma-glutamyl transpeptidase. *Biochemistry* 32, 6302–6306 (1993).
9. Davidson, S. M., Jonas, O., Keibler, M. A., Hou, H. W., Luengo, A., Mayers, J. R. et al. Direct evidence for cancer-cell-autonomous extracellular protein catabolism in pancreatic tumors. *Nat. Med.* 23, 235–241 (2017).
10. Mosharov, E., Cranford, M. R. & Banerjee, R. The quantitatively important relationship between homocysteine metabolism and glutathione synthesis by the transsulfuration pathway and its regulation by redox changes. *Biochemistry* 39, 13005–13011 (2000).
11. Pennington JA. Supplementary tables – amino acids. In: Allen A, ed. *Bowes & Church's Food Values of Portions Commonly Used*, 16th edn. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994:A325-77.
12. Omca Demirkol 1, Craig Adams, Nuran Ercal. Biologically important thiols in various vegetables and fruits. *J Agric Food Chem.* 2004 Dec 29;52(26):8151-4.
13. Leon E. Rosenberg, John C. Crawhall, Stanton Segal. Intestinal Transport of Cystine and Cysteine in Man: Evidence for Separate Mechanisms. *J Clin Invest.* 1967 Jan; 46(1): 30–34.
14. Holdiness MR: Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin Pharmacokinetic* 1991; 20:123–34.
15. Bartoli GM, Sies H: Reduced and oxidized glutathione efflux from liver. *FEBS Lett* 1978; 86:89–91.
16. Borgström L, Kågedal B, Paulsen O: Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31:217–22.
17. Olsson B, Johansson M, Gabrielson J, Bolme P: Pharmacokinetics and bio-availability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34:77–82.
18. Vasco D. B. Bonifácio, Sofia A. Pereira, Jacinta Serpa, João B. Vicente. Cysteine metabolic circuitries: druggable targets in cancer. *British Journal of Cancer* volume 124, pages862–879(2021).
19. Kabil, O., Vitvitsky, V., & Banerjee, R. (2014). Sulfur as a signaling nutrient through hydrogen sulfide. *Annual Review of Nutrition*, 34, 171–205.
20. Wallace, J. L., & Wang, R. (2015). Hydrogen sulfide-based therapeutics: Exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14, 329–345.
21. Mishanina, Tatiana V.; Libiad, Marouane; Banerjee, Ruma (2015). "Biogenesis of reactive sulfur species for signaling by hydrogen sulfide oxidation pathways". *Nature Chemical Biology*. 11 (7): 457–464.
22. Simizu, S., Suzuki, T., Muroi, M., Lai, N. S., Takagi, S., Dohmae, N. et al. Involvement of disulfide bond formation in the activation of heparanase. *Cancer Res.* 67, 7841–7849 (2007).
23. Auclair, J. R., Brodtkin, H. R., D'Aquino, J. A., Petsko, G. A., Ringe, D. & Agar, J. N. Structural consequences of cysteinylolation of Cu/Zn-superoxide dismutase. *Biochemistry* 52, 6145–6150 (2013).
24. Auclair, J. R., Johnson, J. L., Liu, Q., Salisbury, J. P., Rotunno, M. S., Petsko, G. A. et al. Post-translational modification by cysteine protects Cu/Zn-superoxide dismutase from oxidative damage. *Biochemistry* 52, 6137–6144 (2013).
25. Giuffrè, A. & Vicente, J. B. Hydrogen sulfide biochemistry and interplay with other gaseous mediators in mammalian physiology. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2018, 6290931 (2018).
26. Kabil, O. & Banerjee, R. Enzymology of H2S biogenesis, decay and signaling. *Antioxid. Redox Signal.* 20, 770–782 (2014).
27. Blachier, F., Beaumont, M. & Kim, E. Cysteine-derived hydrogen sulfide and gut health: a matter of endogenous or bacterial origin. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 22, 68–75 (2019).
28. Rose, P., Moore, P. K. & Zhu, Y. Z. H2S biosynthesis and catabolism: new insights from molecular studies. *Cell. Mol. Life Sci.* 74, 1391–1412 (2017).
29. Cuevasanta, E., Moller, M. N. & Alvarez, B. Biological chemistry of hydrogen sulfide and persulfides. *Arch. Biochem. Biophys.* 617, 9–25 (2017).
30. Filipovic, M. R., Zivanovic, J., Alvarez, B. & Banerjee, R. Chemical biology of H2S signaling through persulfidation. *Chem. Rev.* 118, 1253–1337 (2018).
31. Yadav, P. K., Martinov, M., Vitvitsky, V., Seravalli, J., Wedmann, R., Filipovic, M. R. et al. Biosynthesis and reactivity of cysteine persulfides in signaling. *J. Am. Chem. Soc.* 138, 289–299 (2016).
32. Oja S.S., Saransaari P. Open questions concerning taurine with emphasis on the brain. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015;803:409–413.
33. Pasantes-Morales H., Ramos-Mandujano G., Hernández-Benitez R. Taurine enhances proliferation and promotes neuronal specification of murine and human neural stem/progenitor cells. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015;803:457–472.
34. Noelia Clemente Plaza, Manuel Reig García-Galbis, Rosa María Martínez-Espinosa. Effects of the Usage of L-Cysteine (L-Cys) on Human Health. *Molecules.* 2018 Mar; 23(3): 575.
35. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA).
36. WHO/FAO/UNU (World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations/United Nations University), 2007. Protein and amino acid requirements in human nutrition. 1764 Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation, WHO Technical Report Series, No 935. Geneva.
37. IoM (Institute of Medicine), 2005. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, 1467 cholesterol, protein, and amino acids. National Academies Press, Washington D.C.
38. Dillon J, Kennedy JC, Pottier RH, Roberts JE. In vitro and in vivo protection against side effects of photodynamic therapy by radio protective agents WR-2721 and WR-77913. *Photochem Photobiol.* 1988;48:235-238.
39. J E Roberts, M Mathews-Roth. Cysteine ameliorates photosensitivity in erythropoietic protoporphyria. *Arch Dermatol.* 1993 Oct;129(10):1350-1.
40. Anderson SS, Raiten DJ. The Safety of Amino Acids Used as Food Supplements. Bethesda, Md: FASEB Life

- Science Research Office; 1992.
41. M Mathews-Roth, B Rosner, K Benfell, J E Roberts. A double-blind study of cysteine photoprotection in erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1994 Dec;10(6):244-8.
  42. Mathews-Roth M.M., Rosner B. Long-term treatment of erythropoietic protoporphyria with cysteine. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*. 2002; 18:307-309.
  43. Jain, S.K. 1989. Hyperglycemia can cause membrane lipid peroxidation and osmotic fragility in human red blood cells. *J. Biol. Chem.*264(35): 21340-21345.
  44. Jain, S.K., McVie, R., Duett, J., and Herbst, J.J. 1989. Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes*, 38(12): 1539-1543.
  45. Jain, S.K., Levine, S.N., Duett, J., and Hollier, B. 1990. Elevated lipidperoxidation levels in red blood cells of streptozotocin-treated diabetic rats. *Metabolism*, 39(9): 971-975.
  46. Jain, S.K., Kannan, K., Lim, G., McVie, R., and Bocchini, J.A., Jr.2002. Hyperketonemia increases TNF- $\alpha$  secretion in cultured U937 monocytes and type-1 diabetic patients and is mediated by oxidative stress and cAMP-deficiency. *Diabetes*, 51(7): 2287-2293.
  47. Jain, S.K., Kannan, K., Lim, G., Mathews-Greer, J., McVie, R., Bocchini, J.A., Jr. 2003. Elevated blood interleukin (IL)-6 levels in hyperketonemic type 1 diabetic patients and secretion by acetoacetate-treated cultured U937 monocytes. *Diabetes Care*, 26(7): 2139-2143.
  48. Rains, J., and Jain, S.K. 2011. Oxidative stress, insulin signaling and diabetes. *Free Radic. Biol. Med.* 50(5): 567-575.
  49. Kabil, O., and Banerjee, R. 2010. Redox biochemistry of hydrogen-sulfide. *J. Biol. Chem.* 285(29): 21903-21907.
  50. Li, L., Rose, P., and Moore, P.K. 2011. Hydrogen sulfide and cell signaling. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 51(1): 169-187.
  51. Manna, P., and Jain, S.K. 2011. Hydrogen sulfide and L-cysteine increase PIP3 and glucose utilization by inhibiting PTEN and activating PI3K/AKT/ PKC $\zeta$ /I in 3T3L1 adipocytes. *J. Biol.Chem.* 286(46) 39848-39859.
  52. Darmaun, D., Smith, S.D., Sweeten, S., Hartman, B.K., Welch, C, Mauras, N. 2008. Poorly controlled type 1 diabetes is associated with altered glutathione homeostasis in adolescents: apparent resistance to N-acetylcysteine supplementation. *Pediatr. Diabetes*, 9(6): 577-582.
  53. Jain, S.K., Bull, R., Rains, J.L., Bass, P.F., Levine, S.N., Reddy, S., et al. 2010. Low levels of hydrogen sulfide in the blood of diabetic patients and streptozotocin-treated rats causes vascular inflammation? *Antioxid. Redox Signal.* 12(11): 1333-1337.
  54. Sekhar, R.V., McKay, S.V., Patel, S.G., Guthikonda, A.P., Reddy, V. Balasubramanyam, A., Jahoor, F. 2011a. Glutathione synthesis is diminished in patients with uncontrolled diabetes and restored by dietary supplementation with cysteine and glycine. *Diabetes Care*, 34(1): 162-167.
  55. Whiteman, M., Gooding, K.M., Whatmore, J.L., Ball, C.I., Mawson, D., Skinner, K., et al. 2010. Adiposity is a major determinant of plasma levels of the novel vasodilator hydrogen sulfide. *Diabetologia*, 53(8): 1722-1726.
  56. Jain S.K., Micinski D., Huning L., Kahlon G., Bass P.F., Levine S.N. Vitamin d and l-cysteine levels correlate positively with GSH and negatively with insulin resistance levels in the blood of type 2 diabetic patients. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014;68:1148-1153.
  57. Hsu, C.C., Yen, H.F., Yin, M.C., Tsai, C.M., and Hsieh, C.H. 2004. Five cysteine-containing compounds delay diabetic deterioration in Balb/cA mice. *J. Nutr.* 134(12): 3245-3249.
  58. Lin, C.C., Yin, M.C., Hsu, C.C., and Lin, M.P. 2004. Effect of five cysteine-containing compounds on three lipogenic enzymes in Balb/cA mice consuming a high saturated fat diet. *Lipids*, 39(9): 843-848.
  59. Liu, Z., Li, J., Zeng, Z., Liu, M., and Wang, M. 2008. The antidiabetic effects of cysteinyl metformin, a newly synthesized agent, in alloxan- and streptozocin-induced diabetic rats. *Chem. Biol. Interact.* 173(1): 68-75.
  60. Sekhar, R.V., Patel, S.G., Guthikonda, A.P., Reid, M., Balasubramanyam, A., Taffet, G.E., and Jahoor, F. 2011b. Deficient synthesis of glutathione underlies oxidative stress in aging and can be corrected by dietary cysteine and glycine supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* 94(3): 847-853.
  61. Jain S.K. l-cysteine supplementation as an adjuvant therapy for type-2 diabetes. *Can J. Physiol. Pharmacol.* 2012;90:1061-1064.
  62. Goluch-Koniuszy ZS. Nutrition of women with hair loss problem during the period of menopause. *Prz Menopauzalny*. 2016 Mar; 15(1):56-61.
  63. Wilson R.H., Lewis H.B. The cystine content of hair and other epidermal tissues. *J. Biol. Chem.* 1927;73(2):543-553.
  64. H B Matheson, G E Westgate, P P Parmar, C Riches, M A Blount, J C Ellory. Nutrition and metabolism in isolated human hair follicles. *Exp Dermatol.* 1999 Aug;8(4):319-20.
  65. Ziegler K. *Chemistry of Natural Protein Fibers*. Springer; 1977. Crosslinking and self-crosslinking in keratin fibers; pp. 267-30.
  66. Liang C, Morris A, Sch€ucker S, Imoto K, Price VH, Menefee E, Win-covitch, SM, Levin IW, Tamura D, Strehle KR, Kraemer KH, Di Giovanna JJ. 2006. Structural and molecular hair abnormalities in trichothiodystrophy. *J Invest Dermatol* 126:2210-2216.
  67. Khumalo NP, Stone J, Gumedze F, McGrath E, Ngwanya MR, de Berker D.2010. "Relaxers" damage hair: Evidence from amino acid analysis. *JAmAcad Dermatol* 62:402-408.
  68. Kristina Riegel , Thomas Hengl , Saskia Krischok , Kim Schlinzing , Harry F Abts . L-Cystine-Containing Hair-Growth Formulation Supports Protection, Viability, and Proliferation of Keratinocytes. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020 Aug 3;13:499-510.
  69. Maria Concetta Miniaci et al. Cysteine Prevents the Reduction in Keratin Synthesis Induced by Iron Deficiency in Human Keratinocytes. *J Cell Biochem.* 2016 Feb;117(2):402-12.
  70. H Petri, P Pierchalla, H Tronnier. The efficacy of drug therapy in structural lesions of the hair and in diffuse effluvium-comparative double blind study. *Schweiz Rundsch Med Prax* ,1990 Nov 20;79(47):1457-62.
  71. D'Agostini F, Fiallo P, Pennisi TM, De Flora S. 2007. Chemoprevention of smoke-induced alopecia in mice by oral administration of L-cystine and vitamin B6. *J Dermatol Sci* 46:189-198.
  72. Shimmura S, Masumizu T, Nakai Y, Urayama K, Shimazaki J, Bissen-Miyajima H, et al. Excimer laser-induced hydroxy radical formation and keratocyte death in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:1245-9.
  73. Hayashi S, Ishimoto S, Wu GS, Wee WR, Rao NA, McDonnell PJ. Oxygen free radical damage in the cornea after excimer laser therapy. *Br J Ophthalmol.* 1997;81:141-4.
  74. Kasetsuwan N, Wu FM, Hsieh F, Sanchez D, McDonnell PJ. Effect of topical ascorbic acid on free radical tissue damage and inflammatory cell influx in the cornea after excimer laser corneal surgery. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:649-52.
  75. Kourenkov VV, Mytiagina ON, Kasparov AA, Pavluk AG. Stimulating re-epithelialization after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg.* 1999;15:S234-7.
  76. Bilgihan K, Ozdek S, Ozoğul C, Gurelik G, Bilgihan A, Hasanreisoglu B. Topical vitamin E and hydrocortisone acetate treatment after photorefractive keratectomy. *Eye (Lond)* 2000;14:231-7.
  77. Vinciguerra P, Camesasca FI,



- Ponzin D. Use of amino acids in refractive surgery. *J Refract Surg.* 2002;18:S374–7.
78. Meduri A, Grenga PL, Scorolli L, Ceruti P, Ferreri G. Role of cysteine in corneal wound healing after photorefractive keratectomy. *Ophthalmic Res.* 2009;41:76–82.
  79. Scorolli L, Meduri A, Morara M, Scalinci SZ, Greco P, Meduri RA, et al. Effect of cysteine in transgenic mice on healing of corneal epithelium after excimer laser photo ablation. *Ophthalmologica.* 2008;222:380–5.
  80. Siganos DS, Katsanevaki VJ, Palikaris IG. Correlation of sub epithelial haze and refractive regression 1 month after photorefractive keratectomy for myopia. *J Refract Surg.* 1999;15:338–42.
  81. Meduri A., Grenga P.L., Scorolli L., Ceruti P., Ferreri G. Role of cysteine in corneal wound healing after photorefractive keratectomy. *Ophthalmic Res.* 2009;41:76–82.
  82. Meduri A., Scorolli L., Scalinci S.Z., Grenga P.L., Lupo S., Rechichi M., Meduri E. Effect of the combination of basic fibroblast growth factor and cysteine on corneal epithelial healing after photorefractive keratectomy in patients affected by myopia. *Indian J. Ophthalmol.* 2014;62:424–428.
  83. Alessandro Meduri, Loredana Bergandi, Pietro Perroni, Francesca Silvagno, Pasquale Aragona. Oral I-Cysteine Supplementation Enhances the Long Term-Effect of Topical Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) in Reducing the Corneal Haze after Photorefractive Keratectomy in Myopic Patients. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020 Apr 15;13(4):67.
  84. Kasetsuwan, N.; Wu, F.M.; Hsieh, F.; Sanchez, D.; McDonnell, P.J. Effect of topical ascorbic acid on free radical tissue damage and inflammatory cell influx in the cornea after excimer laser corneal surgery. *Arch.Ophthalmol.* 1999, 117, 649–652.
  85. Song, Z.H.; Tong, G.; Xiao, K.; Jiao, L.F.; Ke, Y.L.; Hu, C. I-Cysteine protects intestinal integrity, attenuates intestinal inflammation and oxidant stress, and modulates NF-κB and Nrf2 pathways in weaned piglets after LPS challenge. *Innate Immun.* 2016, 22, 152–161.
  86. Gong, J.; Guan, L.; Tian, P.; Li, C.; Zhang, Y. Rho Kinase Type 1 (ROCK1) Promotes Lipopolysaccharide-induced Inflammation in Corneal Epithelial Cells by Activating Toll-Like Receptor 4 (TLR4)-Mediated Signaling. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 2018, 24, 3514–3523.
  87. DiChiara, A.S.; Li, R.C.; Suen, P.H.; Hosseini, A.S.; Taylor, R.J.; Weickhardt, A.F.; Malhotra, D.; McCaslin, D.R.; Shoulders, M.D. A cysteine-based molecular code informs collagen C-propeptide assembly. *Nat. Commun.* 2018, 9, 4206.
  88. Chen, S.; Birk, D.E. Focus on Molecules: Decorin. *Exp. Eye Res.* 2010, 92, 444–445
  89. Yang, L.; Shen, J.; He, S.; Hu, G.; Shen, J.; Wang, F.; Xu, L.; Dai, W.; Xiong, J.; Ni, J.; et al. I-Cysteine Administration Attenuates Pancreatic Fibrosis Induced by TNBS in Rats by Inhibiting the Activation of Pancreatic Stellate Cell. *PLoS ONE* 2012, 7, e31807.
  90. Sheffner AL, Medler EM, Jacobs LW, Sarett HP: THE IN VITRO REDUCTION IN VISCOSITY OF HUMAN TRACHEOBRONCHIAL SECRETIONS BY ACETYLCYSTEINE. *Am Rev Respir Dis* 1964; 90:721–9.
  91. Marc Decramer et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Clinical Trial Lancet.* 2005 Apr 30-May 6;365(9470):1552-60.
  92. Lane MA, Doe SJ. A new era in the treatment of cystic fibrosis. *Clin Med* 2014;14:76-8.
  93. Rahman I, MacNee W: Regulation of redox glutathione levels and gene transcription in lung inflammation: therapeutic approaches. *Free Radic Biol Med* 2000; 28:1405–20.
  94. Ratjen F, Grasemann H: New therapies in cystic fibrosis. *Curr Pharm Des* 2012; 18:614–27.
  95. Tirouvanziam R, Conrad CK, Bottiglieri T, Herzenberg LA, Moss RB, Herzenberg LA: High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione produg, modulates inflammation in cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:4628–33.
  96. Kristi Shiago, Isa Watson, Marcus M. Reidenberg.. Application to Change the Status of Methionine or N-acetylcysteine on the Model List.18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines.
  97. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Chyka PA, Caravati EM, Wax PM, Keyes DC, Woolf AD, Scharman EJ, Booze LL, Troutman WG, American Association of Poison Control Centers: Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol Phila Pa* 2006; 44:1–18.
  98. Saito C, Zwingmann C, Jaeschke H: Novel mechanisms of protection against acetaminophen hepatotoxicity in mice by glutathione and N-acetylcysteine. *Hepatol Baltim Md* 2010; 51:246–54.
  99. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther.* 1973 Oct;187(1):211–217.
  100. Nambiar NJ: Management of paracetamol poisoning: The old and the new. *J Clin Diagn Res* 2012;1101–4.
  101. Bebarta VS, Kao L, Froberg B, Clark RF, Lavonas E, Qi M, Delgado J, McDonagh J, Arnold T, Odujibe O, O'Malley G, Lares C, Aguilera E, Dart R, Heard K, Stanford C, Kokko J, Bogdan G, Mendoza C, Mlynarchek S, Rhyee S, Hoppe J, Haur W, Tan HH, Tran NN, Varney S, Zosel A, Buchanan J, Al-Heljal M: A multicenter comparison of the safety of oral versus intravenous acetylcysteine for treatment of acetaminophen overdose. *Clin Toxicol Phila Pa* 2010; 48:424–30.
  102. McNeil Consumer and Specialty Pharmaceuticals. Guidelines for the Management of Acetaminophen Overdose. Available at [http://www.tylenolprofessional.com/assets/Overdose\\_Monograph.pdf](http://www.tylenolprofessional.com/assets/Overdose_Monograph.pdf). Accessed: July 11, 2013.
  103. Chyka PA. Acetylcysteine and Acetaminophen Overdose: The Many Shades of Gray. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2015 May-Jun. 20 (3):160-2.
  104. Pauley KA, Sandritter TL, Lowry JA, Algren DA. Evaluation of an Alternative Intravenous N-Acetylcysteine Regimen in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2015 May-Jun. 20 (3):178-85.
  105. Spiller HA, Krenzelok EP, Grande GA, Safir EF, Diamond JJ. A prospective evaluation of the effect of activated charcoal before oral N-acetylcysteine in acetaminophen overdose. *Ann Emerg Med.* 1994 Mar. 23(3):519-23.
  106. Betten DP, Cantrell FL, Thomas SC, Williams SR, Clark RF. A prospective evaluation of shortened course oral N-acetylcysteine for the treatment of acute acetaminophen poisoning. *Ann Emerg Med.* 2007 Sep. 50(3):272-9.
  107. Parfrey P: The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Car-diovasc Intervent Radiol* 2005; 28 Suppl 2:S3-11.
  108. Jo S-H: N-Acetylcysteine for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Narrative Review. *Korean Circ J* 2011; 41:695–702.
  109. ACT Investigators: Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation* 2011; 124:1250–9.
  110. Thiele H et al: Impact of high-dose N-Acetylcysteine versus placebo on contrast-induced nephropathy and myocardial reperfusion injury in unselected patients with ST-seg-

- ment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. The LIPSIA-NACC (Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Leipzig Immediate Percutaneous Coronary Intervention Acute Myocardial Infarction NACC) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2201–9.
111. Liu R, Nair D, Ix J, Moore DH, Bent S: N-Acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2005; 20:193–200.
  112. Wu M-Y, Hsiang H-F, Wong C-S, Yao M-S, Li Y-W, Hsiang C-Y, Bai C-H, Hsu Y-H, Lin Y-F, Tam K-W: The effectiveness of N-Acetylcysteine in preventing contrast induced nephropathy in patients undergoing contrast-enhanced computed tomography: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol* 2013; 45:1309–18.
  113. Wang N, Qian P, Kumar S, Yan TD, Phan K: The effect of N-Acetylcysteine on the incidence of contrast-induced kidney injury: A systematic review and trial sequential analysis. *Int J Cardiol* 2016; 209:319–27.
  114. Trivedi H, Daram S, Szabo A, Bartorelli AL, Marenzi G: High-dose N-Acetylcysteine for the Prevention of Contrast-induced Nephropathy. *Am J Med* 2009; 122:874.e9-874.e15.
  115. Hoffmann U, Fischereder M, Krüger B, Drobnik W, Krämer BK: The value of N-acetylcysteine in the prevention of radio contrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol JASN* 2004; 15:407–10.
  116. Ariarajah N, Gerstel E, Martin PY, Ponte B: [Biomarkers in acute kidney injury: an update]. *Rev Médicale Suisse* 2011; 7:490–4.
  117. bers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson W, Yancy CW: 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for \ percutaneous coronary intervention: Executive Summary. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79:453–95.
  118. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kaptejin AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann F-J, Richter DJ, Schauerte P, Uva MS, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, et al.: 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014; 35:2541–619.
  119. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.
  120. Johnson WM, Wilson-Delfosse AL, Mieyal JJ: Dysregulation of glutathione homeostasis in neurodegenerative diseases. *Nutrients* 2012; 4:1399–440.
  121. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI: Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008 Sep; 11(6):851-76.
  122. Dean O, Giorlando F, Berk M: N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci JPN* 2011; 36:78–86.
  123. Odlaug BL, Grant JE: N-acetyl cysteine in the treatment of grooming disorders. *J Clin Psychopharmacology*. 2007 Apr; 27(2):227-9.
  124. Gass JT, Olive MF: Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochem Pharmacol*. 2008 Jan 1; 75(1):218-65.
  125. Randy A. Sansone, Lori A. Sansone. Getting a Knack for NAC (N-Acetyl-Cysteine) *Innov Clin Neurosci*. 2011 Jan; 8(1): 10–14.
  126. Mardikian PN, LaRowe SD, Hedden S, Kalivas PW, Malcolm RJ: An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:389–94.
  127. LaRowe SD, Mardikian P, Malcolm R, et al. Safety and tolerability of N-acetylcysteine in cocaine-dependent individuals. *Am J Addict*. 2006;15:105–110.
  128. Knackstedt LA, LaRowe S, Mardikian P, Malcolm R, Upadhyaya H, Hedden S, Markou A, Kalivas PW: The role of cystine-glutamate exchange in nicotine dependence in rats and humans. *Biol Psychiatry* 2009; 65:841–5.
  129. Gray KM, Watson NL, Carpenter MJ, Larowe SD: N-acetylcysteine (NAC) in young marijuana users: an open-label pilot study. *Am J Addict* 2010; 19:187–9.
  130. Grant JE, Kim SW, Odlaug BL. N-acetyl cysteine, a glutamate-modulating agent, in the treatment of pathological gambling: a pilot study. *Biol Psychiatry*. 2007;62:652–657.
  131. Lavoie S, Murray MM et al: Glutathione precursor, N-acetyl-cysteine, improves mismatch negativity in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2008; 33:2187–99.
  132. Berk M, Copolov D, Dean O, et al: N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia—a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2008; 64:361–8.
  133. Lafleur DL, Pittenger C, Kelmendi B, Gardner T, Wasylink S, Malison RT, Sanacora G, Krystal JH, Coric V: N-acetylcysteine augmentation in serotonin reuptake inhibitor refractory obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 184:254–6.
  134. Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaizt I, Anderson-Hunt M, Bush AI: N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder—a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2008; 64:468–75.
  135. Berk M, Dean O, Cotton SM, Gama CS, Kapczinski F, Fernandes BS, Kohlmann K, Jeavons S, Hewitt K, Allwang C, Cobb H, Bush AI, Schapkaizt I, Dodd S, Malhi GS: The efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: an open label trial. *J Affect Disord* 2011; 135:389–94.
  136. Adair JC, Knoefel JE, Morgan N: Controlled trial of N-acetylcysteine for patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57:1515–7.
  137. Hardan AY, Fung LK, Libove RA, Obukhanych TV, Nair S, Herzenberg LA, Frazier TW, Tirouvanziam R: A randomized controlled pilot trial of oral N-acetylcysteine in children with autism. *Biol Psychiatry* 2012; 71:956–61
  138. Berk M, Jeavons S, Dean OM, et al. Nail-biting stuff? The effect of N-acetyl cysteine on nail biting. *CNS Spectrums*. 2009;14:357–360.
  139. Grant JE, Odlaug BL, Kim SW. N-acetylcysteine, a glutamate modulator, in the treatment of trichotillomania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:756–763.
  140. Vida Mokhtari, M. et al. A Review on Various Uses of N-Acetyl Cysteine. *Cell J*. 2017 Apr-Jun; 19(1): 11–17.
  141. Youssef G, Meguid Ali A, Alaa N, Makin B, Waly M, AbouSetta A. N-acetylcysteine in anovulatory women: the impact of postcoital test. *Middle East Fertil Soc J*. 2006;11:109–112.
  142. Nasr A. Effect of N-acetyl cysteine after ovarian drilling in clomiphene citrate-resistant PCOS women: a pilot study. *Reprod Biomed Online*. 2010;20(3):403–409.
  143. Sekhon LH, Gupta S, Kim Y, Agarwal A. Female infertility and antioxidants. *Curr Womens Health Rev*. 2010;6:84–95.
  144. Moini A, Javanmard F, Eslami B, Ale-taha N. Prevalence of metabolic syndrome in polycystic ovarian syndrome women in a hospital of Tehran. *Iran J Reprod Med*. 2012;10(2):127–130.
  145. M Ashraf Ganie, Sanjay Kalra. Poly-

- cystic ovary syndrome - A metabolic malady, the mother of all lifestyle disorders in women - Can Indian health budget tackle it in future? *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2011 Oct-Dec;15(4):239-241.
146. Rizk AY, Bedaiwy MA, Al-Inany HG. Clomiphene-acetyl cysteine combination as a new protocol to a friendly IVF cycle. *Middle East Fertil Soc J.* 2005;10(2):130-134.
  147. Tattersall AB, Bridgman KM, Huitson A. Acetylcysteine (Fabrol) in chronic bronchitis—a study in general practice. *J Int Med Res.* 1983;11(5):279-284.
  148. Stey C, Steurer J, Bachmann S, Medici TC, Tramèr MR. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J.* 2000;16(2):253-262.
  149. Decramer M, Ruttenvan Mólken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial [published correction appears in *Lancet.* 2005;366(9490):984]. *Lancet.* 2005;365(9470):1552-1560.
  150. Lundbäck B, Lindström M, Andersson S, Nyström L, Rosenhall L, Stjernberg N. Possible effect of acetylcysteine on lung function. *Eur Respir J.* 1992;5(suppl 15):289s.
  151. Cantin AM, North SL, Fells GA, Hubbard RC, Crystal RG: Oxidant-mediated epithelial cell injury in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1987; 79:1665-73.
  152. Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG: Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:370-2.
  153. Behr J, Maier K, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C: Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Ad-junctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1897-901.
  154. Meyer A, Buhl R, Magnussen H: The effect of oral N-acetylcysteine on lung glutathione levels in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1994; 7:431-6
  155. Demedts M et al, IFIGENIA Study Group: High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353:2229-42.
  156. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ: Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:1968-77.
  157. Oldham JM et al: TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:1475-82.
  158. Rhodes K., Braakhuis A. Performance and Side Effects of Supplementation with N-Acetylcysteine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sport Med.* 2017;47:1619-1636.
  159. Cobley J.N., McGlory C., Morton J.P., Close G.L. N-Acetylcysteine's attenuation of fatigue after repeated bouts of intermittent exercise: Practical implications for tournament situations. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2011;21:451-461.
  160. Martina V, Masha A, Gigliardi VR, Brocato L, Manzato E, Berchio A, Mas-sarenti P, Settanni F, Della Casa L, Bergamini S, Iannone A: Long-term N-acetylcysteine and L-arginine administration reduces endothelial activation and systolic blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:940-4.
  161. Treweeke AT, Winterburn TJ, Mackenzie I, Barrett F, Barr C, Rushworth GF, Dransfield I, MacRury SM, Megson IL: N-Acetylcysteine inhibits platelet-monocyte conjugation in patients with type 2 diabetes with depleted intraplatelet glutathione: a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55:2920-8.
  162. Gibson KR, Winterburn TJ, Barrett F, Sharma S, MacRury SM, Megson IL: Therapeutic potential of N-acetylcysteine as an antiplatelet agent in patients with type-2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10:43.
  163. Sisillo E, Ceriani R, Bortone F, et al. N-acetylcysteine for prevention of acute renal failure in patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery: a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med.* 2008;36(1):81-86.
  164. Zingg U, Hofer CK, Seifert B, Metzger U, Zollinger A. High dose N-acetylcysteine to prevent pulmonary complications in partial or total transthoracic esophagectomy: results of a prospective observational study. *Dis Esophagus.* 2007;20(5):399-405.
  165. Estensen RD, Levy M, Klopp SJ, et al. N-acetylcysteine suppression of the proliferative index in the colon of patients with previous adenomatous colonic polyps. *Cancer Lett.* 1999;147(1-2):109-114.
  166. Gurbuz AK, Ozel AM, Ozturk R, Yildirim S, Yazgan Y, Demirturk L. Effect of N-acetyl cysteine on *Helicobacter pylori*. *South Med J.* 2005;98(11):1095-1097.
  167. Feldman L, Efrati S, Eviatar E, et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int.* 2007;72(3):359-363.
  168. Riga MG, Chelis L, Kakolyris S, Papadopoulos S, Stathakidou S, Chamalidou E, Xenidis N, Amaranitidis K, Dimopoulos P, Danielides V: Trans tympanic injections of N-acetylcysteine for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity: a feasible method with promising efficacy. *Am J Clin Oncol* 2013; 36:1-6
  169. Arranz L., Fernández C., Rodríguez A., Ribera J.M., De la Fuente M. The glutathione precursor N-acetylcysteine improves immune function in postmenopausal women. *Free Radic. Biol. Med.* 2008;45:1252-1262.
  170. Logan A.C., Wong C. Chronic fatigue syndrome: Oxidative stress and dietary modifications. *Altern. Med. Rev.* 2001;6:450-460.
  171. Janáky R., Varga V., Hermann A., Saransaari P., Oja S.S. Mechanisms of l-cysteine neurotoxicity. *Neurochem. Res.* 2000;25:1397-1405.
  172. Harris, I., Treloar, A., Inoue, S., Sasaki, M., Gorrini, C., Lee, K. et al. Glutathione and thioredoxin antioxidant pathways synergize to drive cancer initiation and progression. *Cancer Cell* 27, 211-222 (2015).
  173. Ye, J., Jiang, X., Dong, Z., Hu, S., Xiao, M. & Low-Concentration, P. T. X. And RSL3 inhibits tumor cell growth synergistically by inducing ferroptosis in mutant p53 hypopharyngeal squamous carcinoma. *Cancer Manag. Res.* 11, 9783-9792 (2019).
  174. Penn State Hershey, Milton S. Hershey Medical Center. Cysteine. January 1, 2017.
  175. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine—a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(4):355-359.
  176. Pakravan N, Waring WS, Sharma S, Ludlam C, Megson I, Bateman DN: Risk factors and mechanisms of anaphylactoid reactions to acetylcysteine in acetaminophen overdose. *Clin Toxicology Phila Pa* 2008; 46:697-702.
  177. Blackford MG, Felter T, Gothard MD, Reed MD. Assessment of the clinical use of intravenous and oral N-acetylcysteine in the treatment of acute acetaminophen poisoning in children: a retrospective review. *Clin Ther.* 2011 Sep. 33(9):1322-30.
  178. Ardissino D, Merlini PA, Savonitto S, et al. Effect of transdermal nitroglycerin or N-acetylcysteine, or both, in the long-term treatment of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(5):941-947.

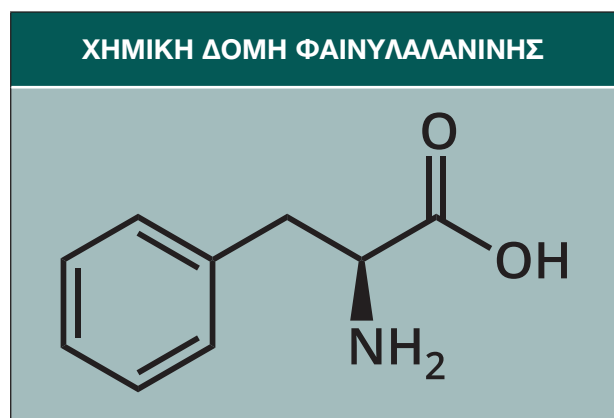
## 43. Φαινυλαλανίνη και Τυροσίνη

### Εισαγωγή

Παρά το γεγονός ότι η φαινυλαλανίνη και η τυροσίνη κυκλοφορούν ως ξεχωριστά ιδιοσκευάσματα, στο παρόν κεφάλαιο επιλέγεται η ταυτόχρονη παρουσίασή τους, καθώς ο μεταβολισμός τους είναι στενά συνδεδεμένος και ως εκ τούτου ο βιολογικός τους ρόλος είναι παρόμοιος. Επιπροσθέτως, οι διαταραχές του μεταβολισμού των συγκεκριμένων αμινοξέων προκαλούν ορισμένα από τα συχνότερα και πλέον σημαντικά μεταβολικά νοσήματα, όπως είναι η φαινυλκετονουρία και η αλκαπτονουρία.

Η φαινυλαλανίνη και η τυροσίνη μαζί με την τρυπτοφάνη αποτελούν τα αρωματικά αμινοξέα του οργανισμού. Αποτελούν γλυκογενετικά και κετογενετικά αμινοξέα και ο μεταβολισμός και βιολογικός τους ρόλος βρίσκονται σε στενή συνάφεια.

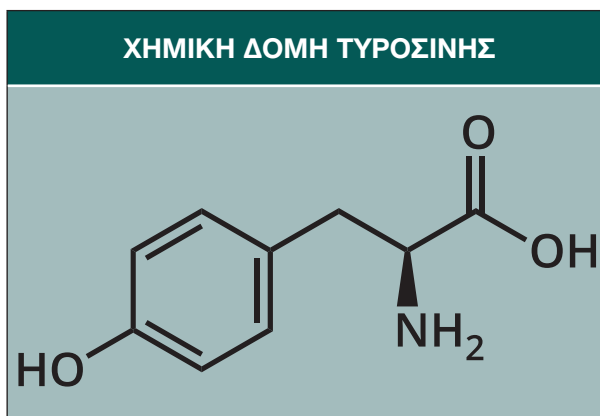
Η φαινυλαλανίνη αποτελεί απαραίτητο πρωτεϊνογενετικό αμινοξύ και ως εκ τούτου πρέπει να λαμβάνεται μέσω της διατροφής, προκειμένου να καλυφθούν οι ανάγκες του οργανισμού (Εικόνα 43.1).



Εικόνα 43.1: Χημική δομή Φαινυλαλανίνης.

Η τυροσίνη αποτελεί ημιαπαραίτητο αμινοξύ, καθώς συντίθεται μέσω υδροξυλίωσης της φαινυλαλανίνης στο ήπαρ, όταν η διατροφική πρόσληψή της είναι ανεπαρκής (Εικόνα 43.2) <sup>(1,2)</sup>.

Σε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε τυροσίνη, έως το 50% της διατροφικής προσλαμβανόμενης φαινυλαλανίνης τρέπεται σε τυροσίνη στον οργανισμό. Αντιθέτως, σε μια δίαιτα πλούσια σε τυροσίνη, οι ανάγκες του οργανισμού σε φαινυλαλανίνη μπορούν να μειωθούν έως 50%. Εντούτοις, επειδή η αντίδραση υδροξυλίωσης της φαινυλαλανίνης σε τυροσίνη είναι μη αναστρέψιμη, η διατροφική πρόσληψη τυροσίνης δεν καλύπτει τις διατροφικές απαιτήσεις του οργανισμού σε φαινυλαλανίνη <sup>(2)</sup>.



Εικόνα 43.2: Χημική δομή Τυροσίνης.

Μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης (Phenylalanine hydroxylase - PAH) έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία υδροξυλίωσης της φαινυλαλανίνης σε τυροσίνη και την πρόκληση του συχνότερου μεταβολικού νοσήματος, της φαινυλκετονουρίας (δείτε: Συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού της Φαινυλαλανίνης και Τυροσίνης) <sup>(1,2)</sup>.

Η τυροσίνη και εμμέσως η φαινυλαλανίνη αποτελούν πρόδρομα μόρια εξαιρετικά σημαντικών μεταβολιτών, όπως είναι οι θυρεοειδικές ορμόνες, η DOPA, η μελανίνη και οι κατεχολαμίνες (αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη και ντοπαμίνη) <sup>(1,2)</sup>, διαδραματίζοντας έτσι σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία του οργανισμού.

### Μεταβολισμός Φαινυλαλανίνης

Η δεξαμενή φαινυλαλανίνης του οργανισμού αποτελεί το άθροισμα:

1. της φαινυλαλανίνης, που προέρχεται από την διάσπαση των πρωτεϊνών του οργανισμού
2. της φαινυλαλανίνης της διατροφής

Η φαινυλαλανίνη της διατροφής απορροφάται από τα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου είτε ως ελεύθερη φαινυλαλανίνη είτε σε μορφή ολιγοπεπτιδίων <sup>(3)</sup>. Εντός των επιθηλιακών κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου τα ολιγοπεπτίδια υπόκεινται σε λύση και η φαινυλαλανίνη, που απελευθερώνεται μαζί με την φαινυλαλανίνη που απορροφάται ως ελεύθερη, εισέρχονται στην πυλαία κυκλοφορία και μέσω αυτής στο ήπαρ <sup>(3)</sup>.

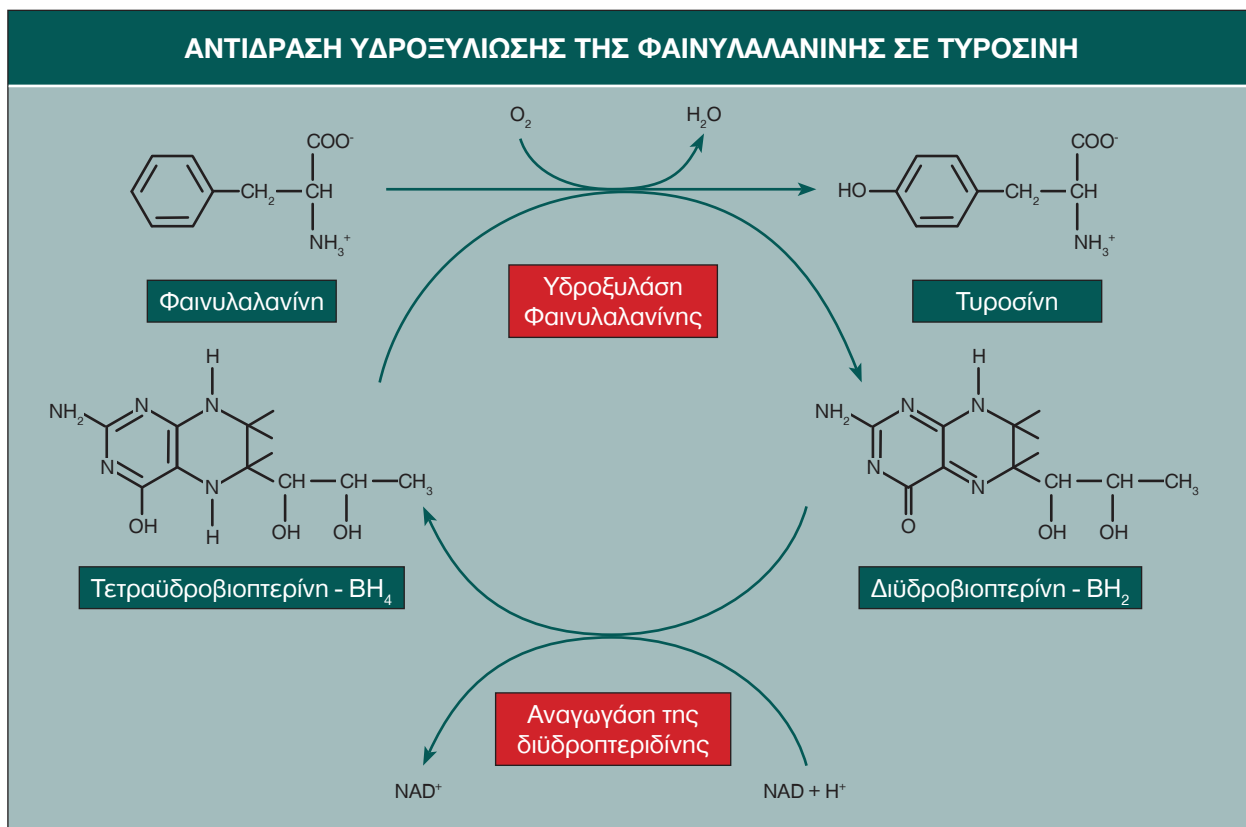
Το ήπαρ διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στον μεταβολισμό της φαινυλαλανίνης. Πιο συγκεκριμένα <sup>(3)</sup>:

1. ένα μέρος της φαινυλαλανίνης χρησιμοποιείται για την σύνθεση πρωτεϊνών, οι οποίες είτε χρησιμοποιούνται για την κάλυψη των ηπατικών αναγκών είτε απελευθερώνονται στην συστηματική κυκλοφορία

- ένα μέρος της φαινυλαλανίνης εξέρχεται αυτούσιο στην συστηματική κυκλοφορία και μέσω αυτής κατευθύνεται στους περιφερικούς ιστούς, όπου χρησιμοποιείται στην σύνθεση των ιστικών πρωτεϊνών ή στην παραγωγή τυροσίνης. Η κατανομή της φαινυλαλανίνης στους περιφερικούς ιστούς επηρεάζεται από ορμόνες, με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα την επίδραση της ινσουλίνης στην αύξηση της μυϊκής πρόσληψης της φαινυλαλανίνης
- το πλεόνασμα της φαινυλαλανίνης καταβολίζεται ως επί το πλείστον από το ήπαρ. Μάλιστα, η φαινυλαλανίνη αποτελεί ένα από τα επτά απαραίτητα αμινοξέα, των οποίων ο καταβολισμός λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ <sup>(4)</sup>.
  - Το κύριο καταβολικό μονοπάτι της φαινυλαλανίνης αποτελεί η υδροξυλίωσή της σε τυροσίνη με την επίδραση της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης (PAH) <sup>(1,2,5)</sup>. Η PAH εκφράζεται εν μέρει και σε περιφερικούς ιστούς (δέρμα, νεφροί) και ως εκ τούτου ένα μέρος της υδροξυλίωσης της φαινυλαλανίνης λαμβάνει χώρα και σε αυτούς. Στο δέρμα, η τυροσίνη που

προκύπτει από την υδροξυλίωση της φαινυλαλανίνης χρησιμοποιείται στην βιοσύνθεση της μελανίνης.

Η υδροξυλίωση της φαινυλαλανίνης αποτελεί μια σχετικά σύνθετη βιοχημική αντίδραση (**Εικόνα 43.3**). Πιο συγκεκριμένα, η PAH αποτελεί μια οξειδάση μικτής λειτουργίας, καθώς ενσωματώνει ένα υδροξύλιο στην φαινυλαλανίνη, σχηματίζοντας τυροσίνη και ένα υδροξύλιο στο οξυγόνο, σχηματίζοντας νερό. Για την φυσιολογική λειτουργία της PAH απαιτείται η ύπαρξη του συνενζύμου τετραϋδροβιοπερίνης ( $BH_4$ ), η οποία δωρίζει δύο άτομα υδρογόνου στην αντίδραση υδροξυλίωσης της φαινυλαλανίνης και τρέπεται σε διϋδροβιοπερίνη ( $BH_2$ ). Η  $BH_2$  τρέπεται εν συνεχεία και εκ νέου σε  $BH_4$  με την επίδραση της αναγωγής της διϋδροπεριδίνης και την παρουσία του  $NADH+H^+$  ως συνενζύμου. Η ανεπάρκεια της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης (PAH), της τετραϋδροβιοπερίνης ( $BH_4$ ) ή της αναγωγής της διϋδροπεριδίνης προκαλεί τις υπερφαινυλαλαλαιμίες (δείτε: Συγγενείς



**Εικόνα 43.3: Αντίδραση υδροξυλίωσης της Φαινυλαλανίνης σε Τυροσίνη.** Η υδροξυλίωση της φαινυλαλανίνης σε τυροσίνη με την επίδραση της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης (PAH) αποτελεί μια σύνθετη βιοχημική αντίδραση. Η υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης ενσωματώνει ένα υδροξύλιο στην φαινυλαλανίνη, σχηματίζοντας τυροσίνη και ένα υδροξύλιο στο οξυγόνο, σχηματίζοντας νερό. Για την σωστή λειτουργία της PAH απαιτείται η ύπαρξη της τετραϋδροβιοπερίνης ( $BH_4$ ), η οποία δωρίζει δύο άτομα υδρογόνου στην αντίδραση υδροξυλίωσης της φαινυλαλανίνης και τρέπεται σε διϋδροβιοπερίνη ( $BH_2$ ). Η σχηματιζόμενη  $BH_2$  τρέπεται εν συνεχεία και εκ νέου σε  $BH_4$  με την επίδραση της αναγωγής της διϋδροπεριδίνης. Η αναγωγή της  $BH_2$  σε  $BH_4$  απαιτεί την ύπαρξη της  $NADH+H^+$  ως συνενζύμου.

διαταραχές μεταβολισμού της Φαινυλαλανίνης και Τυροσίνης).

- Ένα έλασσον καταβολικό μονοπάτι της φαινυλαλανίνης σε υγιή άτομα αποτελεί η τρανσαμίνωσή της σε φαινυλπυρουβικό, το οποίο εν συνεχεία τρέπεται σε φαινυλοξικό. Το φαινυλοξικό είτε αποβάλλεται μέσω των ούρων είτε συζευγνύεται με την γλουταμίνη μέσω ακετυλίωσης για να σχηματίσει την φαινυλοακετυλογλουταμίνη, η οποία στην συνέχεια απεκκρίνεται από τους νεφρούς<sup>(6,7)</sup>. Επί φαινυλκετονουρίας, η τρανσαμίνωση της φαινυλαλανίνης σε φαινυλπυρουβικό καθίσταται το κύριο καταβολικό μονοπάτι της φαινυλαλανίνης και η συσσώρευση του φαινυλπυρουβικού αποτελεί το αίτιο πρόκλησης νοητικής υστέρησης των νεογνών με φαινυλκετονουρία<sup>(8)</sup>.
- Ένα δεύτερο έλασσον καταβολικό μονοπάτι της φαινυλαλανίνης αποτελεί η αποκαρβοξυλίωσή της σε φαινυλαιθυλαμίνη (Phenylethylamine - PEA), η οποία με την δράση της ηπατικής μονοαμινοξειδάσης τρέπεται σε φαινυλακεταλδεΐδη<sup>(9)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι η φαινυλαιθυλαμίνη μπορεί να συντεθεί και στο έντερο ως αποτέλεσμα αποκαρβοξυλίωσης ενός μικρού μέρους της φαινυλαλανίνης της διατροφής από τα βακτήρια του εντερικού μικροβιώματος. Η φαινυλαιθυλαμίνη αυτή αποβάλλεται στα κόπρανα, ενώ ένα μικρό μέρος της εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία και καταβολίζεται με την δράση της μονοαμινοξειδάσης του ήπατος και των περιφερικών ιστών σε φαινυλακεταλδεΐδη<sup>(9)</sup>. Η φαινυλαιθυλαμίνη ασκεί ορμονική δράση, δράση νευροδιαβιβαστή και μπορεί να ασκήσει νευρορρυθμιστική δράση επί των κατεχολαμινών. Πιο συγκεκριμένα, αυξάνει τα εξωκυττάρια επίπεδα της ντοπαμίνης, ασκεί νωροδρενεργική δράση και δράση ανταγωνιστή επί των υποδοχέων GABA B<sup>(6)</sup>.

Ο μεταβολισμός της φαινυλαλανίνης απεικονίζεται σχηματικά στην **Εικόνα 43.4**.

## Μεταβολισμός Τυροσίνης

Η τυροσίνη του οργανισμού αποτελεί το άθροισμα της:

1. τυροσίνης που προέρχεται από την διάσπαση των πρωτεϊνών του οργανισμού
2. τυροσίνης της διατροφής
3. τυροσίνης που προκύπτει από την υδροξυλίωση της φαινυλαλανίνης, η οποία λαμβάνει χώρα ως επί το πλείστον στο ήπαρ και ουσιαστικά αποτελεί την κύρια οδό καταβολισμού της περίσσειας της φαινυλαλανίνης.

Η διατροφική πρόσληψη τυροσίνης βρίσκεται σε στενή συσχέτιση με τον μεταβολισμό της φαινυλαλανίνης. Σε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε τυροσίνη, έως το 50% της διατροφικής προσλαμβανόμενης φαινυλαλανίνης τρέπεται σε τυροσίνη στον οργανισμό. Αντιθέτως, σε μια δίαιτα πλούσια σε τυροσίνη, οι ανάγκες του οργανισμού σε φαινυλαλανίνη μπορούν να μειωθούν έως 50%. Εντούτοις, επειδή η αντίδραση υδροξυλίωσης της φαινυλαλανίνης σε τυροσίνη είναι μη αναστρέψιμη, η διατροφική πρόσληψη τυροσίνης δεν καλύπτει τις διατροφικές απαιτήσεις του οργανισμού σε φαινυλαλανίνη<sup>(2)</sup>.

Η τυροσίνη, που προέρχεται από την διατροφή, από την διάσπαση των πρωτεϊνών του οργανισμού και τον καταβολισμό της φαινυλαλανίνης, μπορεί να ακολουθήσει είτε αναβολικό μονοπάτι, συμμετέχοντας στην πρωτεϊνοσύνθεση, στην σύνθεση των θυρεοειδών ορμονών, στην σύνθεση των κατεχολαμινών και στην σύνθεση της μελανίνης, είτε να οξειδωθεί καταβολικά στο ήπαρ (**Εικόνα 43.5**).

### Πρωτεϊνοσύνθεση

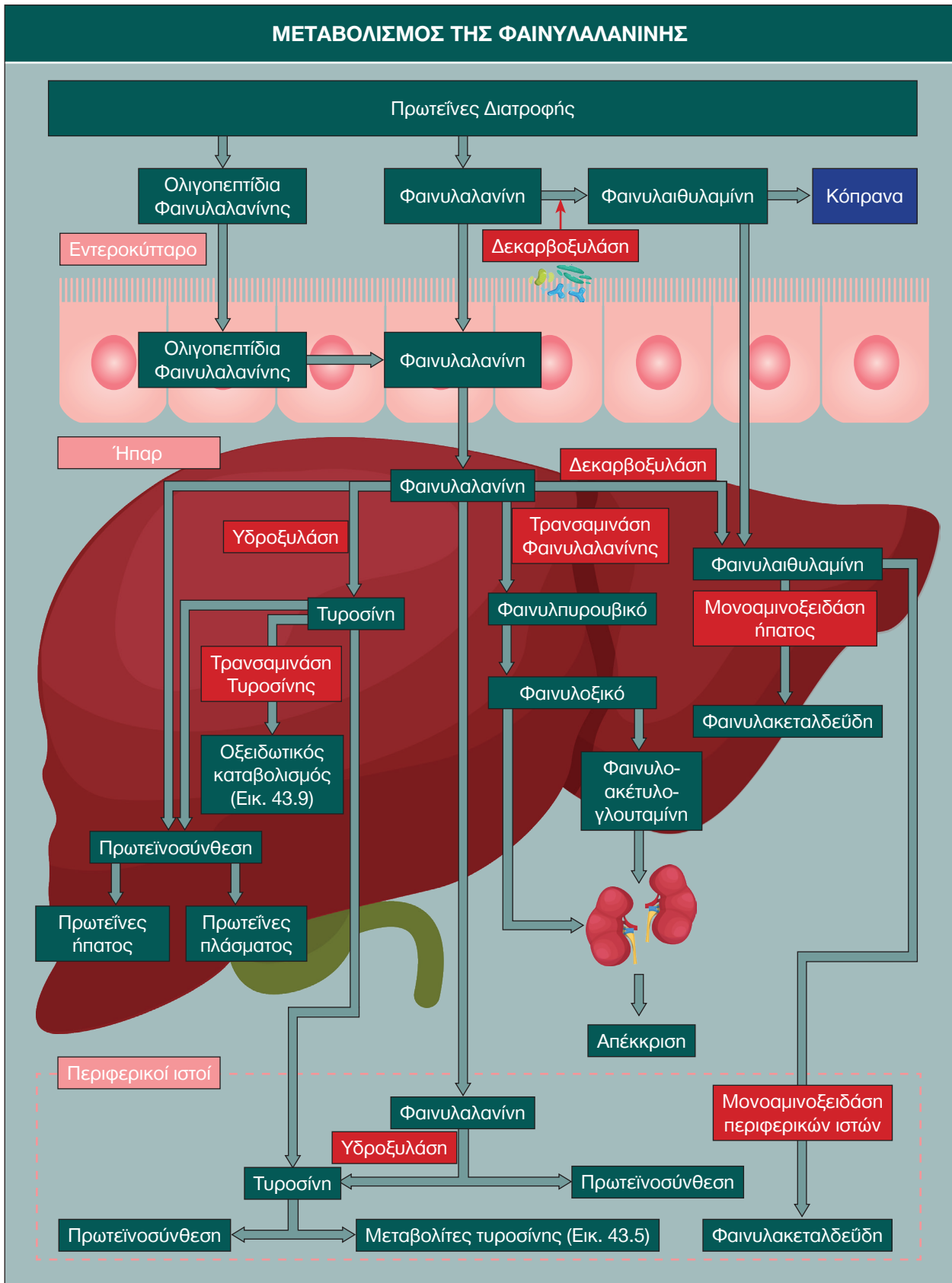
Η τυροσίνη αποτελεί πρωτεϊνογενετικό αμινοξύ και ως εκ τούτου αποτελεί βασικό δομικό λίθο των πρωτεϊνών του οργανισμού. Υπολογίζεται ότι το ημερήσιο turnover των πρωτεϊνών του οργανισμού περιλαμβάνει 11,1 γραμμάρια τυροσίνης<sup>(3)</sup>.

### Σύνθεση θυρεοειδών ορμονών

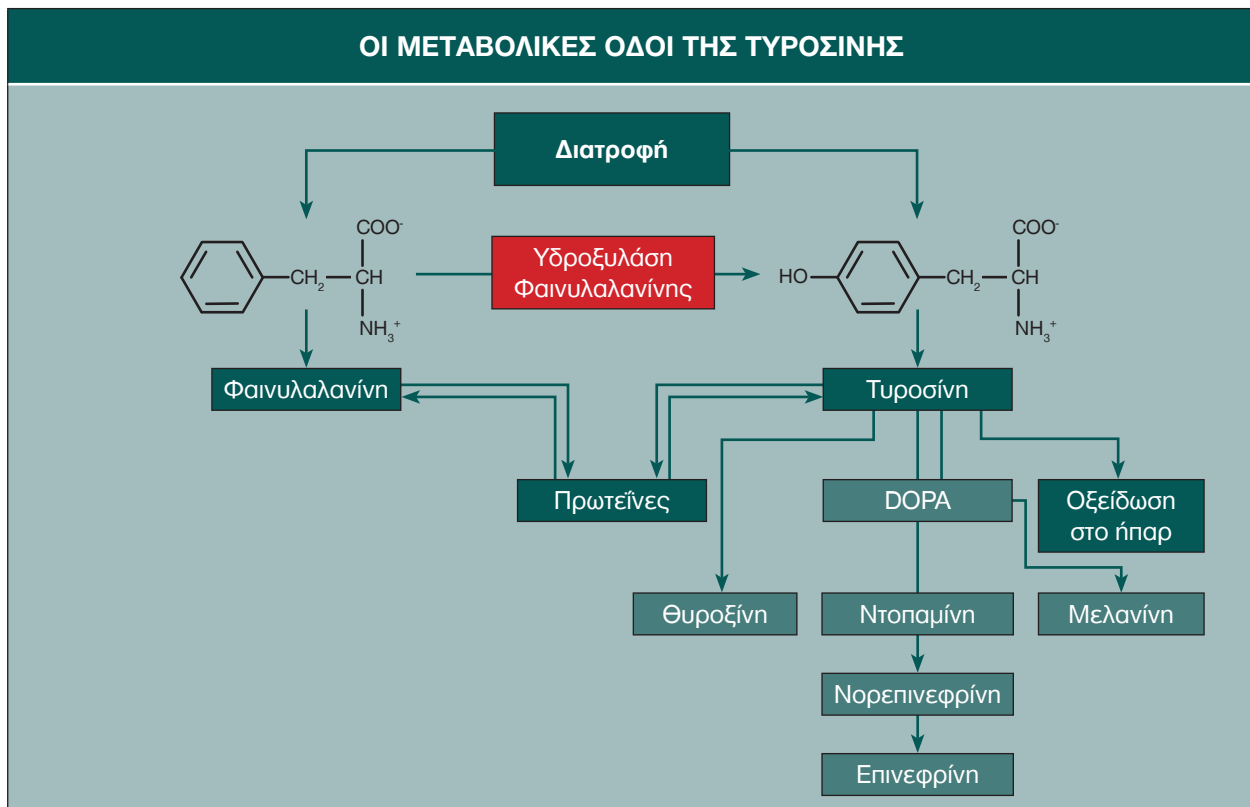
Η τυροσίνη συμμετέχει καθοριστικά στην σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών<sup>(1)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, κάθε μόριο θυρεοσφαιρίνης περιέχει περίπου 140 μόρια τυροσίνης, τα οποία αποτελούν το κύριο υπόστρωμα σύνδεσης του ιωδίου κατά την διάρκεια παραγωγής των θυρεοειδικών ορμονών. Η διαδικασία ενσωμάτωσης του ιωδίου στις θέσεις 3' ή 5' της τυροσίνης της θυρεοσφαιρίνης ονομάζεται οργάνωση της θυρεοσφαιρίνης και οδηγεί στον σχηματισμό της μονοϊωδοτυροσίνης (MIT) και διϊωδοτυροσίνης (DIT), αντίστοιχα. Από την σύζευξη ενός μορίου MIT και ενός DIT ή δύο μορίων DIT (υπό την επίδραση της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης, TPO) σχηματίζονται οι ορμόνες T3 και T4 αντίστοιχα, σε σύμπλοκη μορφή με την θυρεοσφαιρίνη.

### Σύνθεση κατεχολαμινών

Οι κατεχολαμίνες αποτελούν μια οικογένεια μονοαμινών που δρουν ως ορμόνες ή νευροδιαβιβαστές, που συντίθενται από την τυροσίνη και περιλαμβάνουν την ντοπαμίνη, την νορεπινεφρίνη και την επινεφρίνη. Η διαδικασία σύνθεσης των κατεχολαμινών από την τυροσίνη αποτελεί μια κλασική βιοχημική αντίδραση, που λαμβάνει χώρα στον μυελό των επινεφριδίων, στους νεύρωνες και στον εγκέφαλο (**Εικόνα 43.6**).



Εικόνα 43.4: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της Φαινυλαλανίνης.



Εικόνα 43.5: Σχηματική απεικόνιση των μεταβολικών οδών της Τυροσίνης.

Το πρώτο στάδιο της αντίδρασης αυτής περιλαμβάνει την είσοδο της τυροσίνης στους νευρώνες και στα χρωμαφινικά κύτταρα και τον σχηματισμό DOPA (Διϋδροξυφαιουλαανίνη). Η αντίδραση αυτή καταλύεται από την υδροξυλάση της τυροσίνης και προσομοιάζει πολύ της αντίστοιχης υδροξυλίωσης της φαιουλαανίνης, καθώς περιλαμβάνει ως συνένζυμο την τετραϋδροβιοπτερίνη ( $BH_4$ ) (Εικόνα 43.7). Η υδροξυλάση της τυροσίνης αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της σύνθεσης των κατεχολαμινών, μέσω ενός συστήματος παλίνδρομης ρύθμισης. Συγκεκριμένα, τα αυξημένα ενδοκυττάρια επίπεδα των κατεχολαμινών καταστέλλουν την δράση της υδροξυλάσης της τυροσίνης, ενώ τα μειωμένα επίπεδα την ενισχύουν.

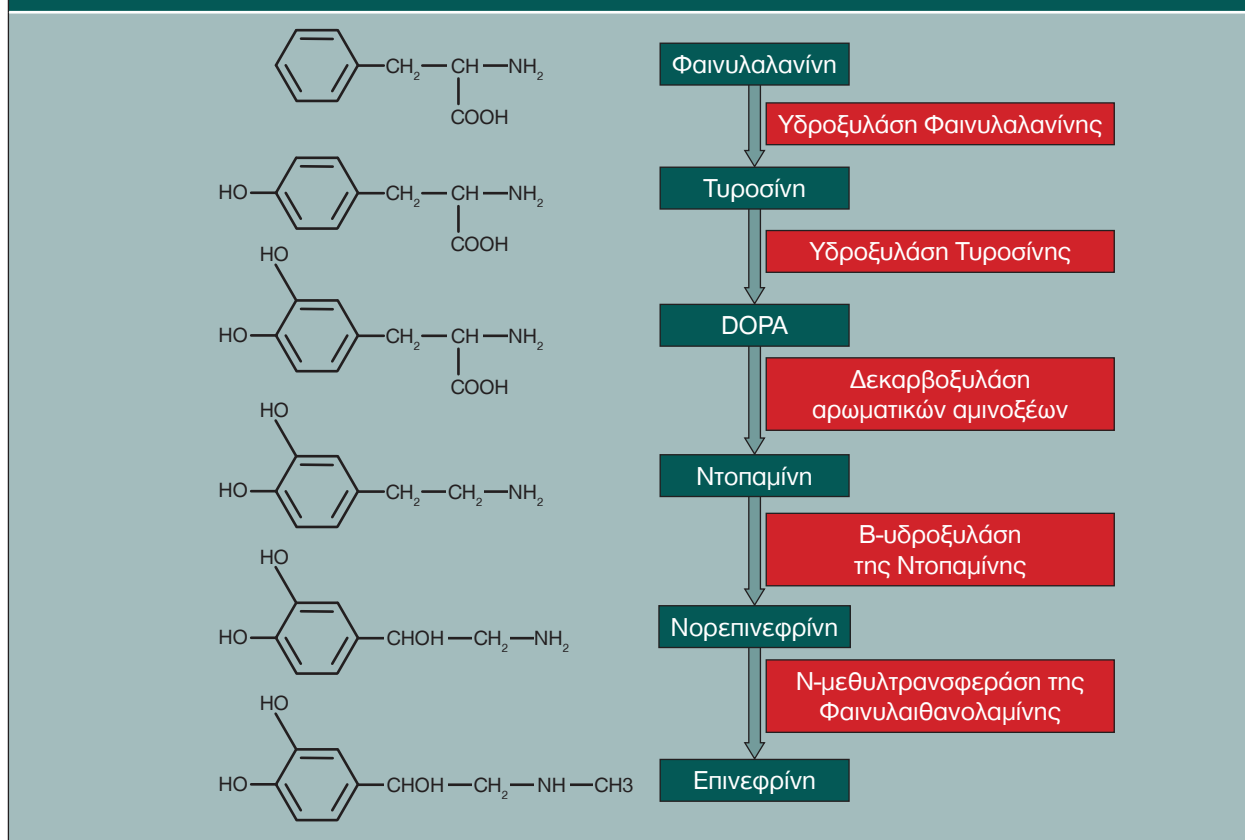
Από εκεί και πέρα, το επίπεδο εξέλιξης της βιοχημικής αντίδρασης σύνθεσης των κατεχολαμινών (DOPA → Ντοπαμίνη → Νορεπινεφρίνη → Επινεφρίνη) και ως εκ τούτου ο/οι τελικός/οί παραγόμενος/οι μεταβολίτης/ες εξαρτάται/ώνται από τον υποκείμενο ιστό. Η επινεφρίνη, η οποία αποτελεί τον τελικό μεταβολίτη, συντίθεται και αποθηκεύεται στον μυελό των επινεφριδίων, η νορεπινεφρίνη, εκτός του μυελού των επινεφριδίων, απαντάται στο ΚΝΣ και στα περιφερικά συμπαθητικά νεύρα, ενώ η ντοπαμίνη δρα κυρίως ως νευροδιαβιβαστής στο ΚΝΣ και ανευρίσκεται στα περιφερικά συμπαθητικά νεύρα και στον μυελό των επινεφριδίων.

### Σύνθεση μελανίνης (Μελανινογένεση)

Η μελανίνη αποτελεί μια οικογένεια πολυμερών χρωστικών με φαιολική δομή, η οποία περιλαμβάνει τρεις βασικούς τύπους, την ευμελανίνη, την φαιομελανίνη και την νευρομελανίνη, εκ των οποίων οι δύο πρώτες αποτελούν και τις καλύτερα μελετημένες (Εικόνα 43.8)<sup>(8)</sup>. Η μελανίνη στον ανθρώπινο οργανισμό εντοπίζεται στο δέρμα, τις τρίχες, στην ίριδα, στο έσω ους (αγγειώδη ταϊνία), στον εγκέφαλο (μυελεγκέφαλο και το στέλεχος) και την δικτυωτή ζώνη των επινεφριδίων. Το πρώτο στάδιο της μελανινογένεσης από την τυροσίνη περιλαμβάνει τον σχηματισμό DOPA, η οποία όμως σε αυτή την περίπτωση σχηματίζεται με την επίδραση του ενζύμου τυροσινάση. Το ένζυμο αυτό αποτελεί ένα χαλκοεξαρτώμενο ένζυμο, το οποίο εν αντιθέσει με την υδροξυλάση της τυροσίνης δεν απαιτεί την ύπαρξη της τετραϋδροβιοπτερίνης ( $BH_4$ ) ως συνενζύμου. Το γεγονός ότι η σύνθεση της DOPA από την τυροσίνη κατά την μελανινογένεση καταλύεται από διαφορετικό ένζυμο εν συγκρίσει με την σύνθεση της DOPA στο μεταβολικό μονοπάτι των κατεχολαμινών, αντικατοπτρίζεται σε πάσχοντες από αλφισμό, στους οποίους η σύνθεση των κατεχολαμινών είναι φυσιολογική. Η DOPA, με την εκ νέου επίδραση της τυροσινάσης, τρέπεται τάχιιστα σε ντοπακινόνη (Dopaquinone). Εν συνεχεία, η ντοπακινόνη είτε οξειδώνεται σχηματίζοντας ινδολικές ενώσεις, οι οποίες αλληλεπιδρώντας μεταξύ τους σχη-



## ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ ΚΑΙ ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΩΝ



Εικόνα 43.6: Σύνθεση ντοπαμίνης και κατεχολαμινών.

ματίζουν την ευμελανίνη (καφέ και μαύρου χρώματος χρωστική), είτε αλληλεπιδρώντας με την κυστεΐνη σχηματίζουν την φαιομελανίνη (κόκκινου-κίτρινου χρώματος χρωστική) <sup>(10)</sup>.

Η νευρομελανίνη παράγεται σε συγκεκριμένους κατεχολαμινεργικούς νευρώνες στον εγκέφαλο. Η βιολογική λειτουργία της παραμένει άγνωστη, αν και πιστεύεται ότι δεσμεύει, αποθηκεύει, προστατεύει και απελευθερώνει ελεύθερη ντοπαμίνη και ρυθμίζει τον ενεργό οξειδοαναγωγικό σίδηρο, για να απομονώσει μια σειρά από πιθανά τοξικά μεταλλικά κατιόντα (ψευδάργυρος, χαλκός, μαγγάνιο, υδράργυρος, μόλυβδος και κάδμιο) και χημικά προϊόντα, διαδραματίζοντας έναν πιθανό ρόλο στην προστασία από την νευροεκφύλιση <sup>(11)</sup>. Η διαταραχή στην φυσιολογική παραγωγή και έκκριση της νευρομελανίνης έχει εμπλακεί στην παθολογία της νόσου του Parkinson <sup>(11,12)</sup>.

**Οξειδωτικός καταβολισμός Τυροσίνης**

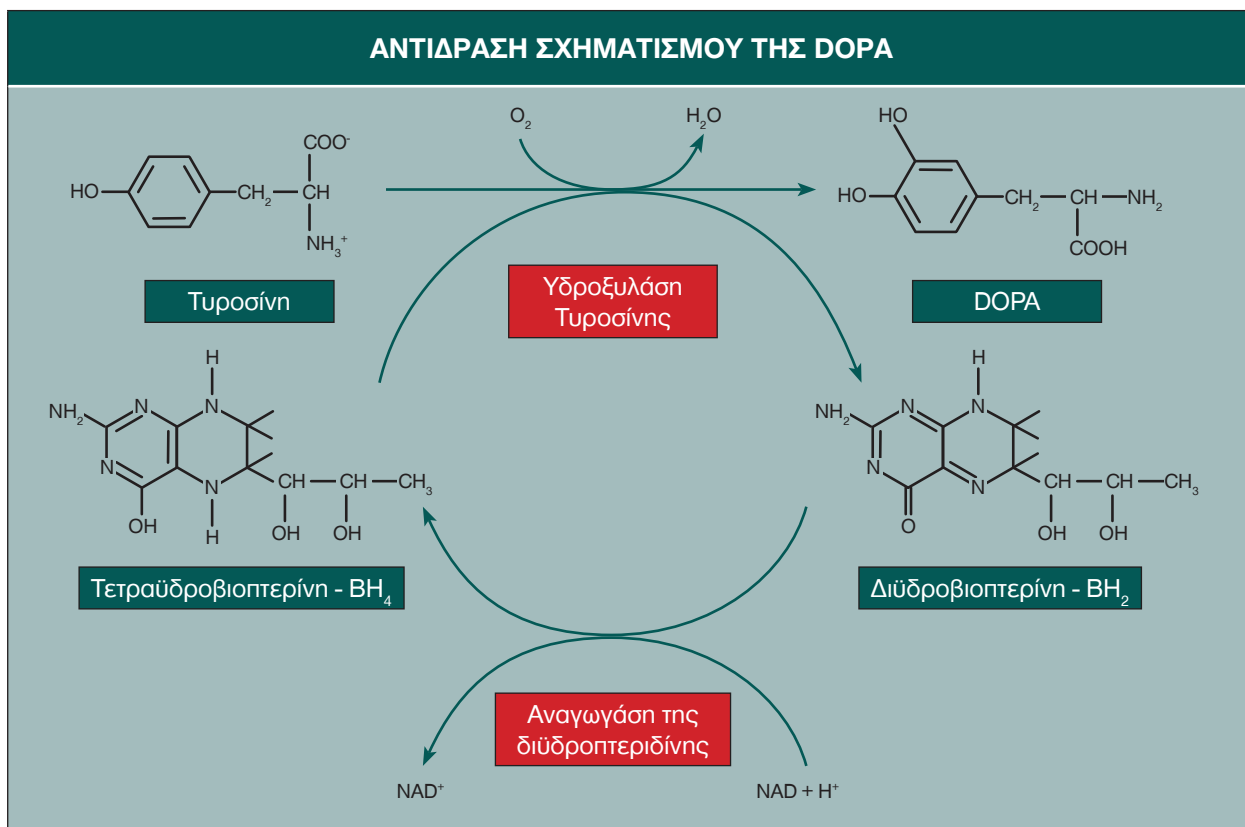
Η τυροσίνη που δεν χρειάζεται για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού καταβολίζεται οξειδωτικώς προς ανενεργούς μεταβολίτες. Η συγκεκριμένη καταβολική

οδός (Εικόνα 43.9) λαμβάνει χώρα πρωτίτως στο ήπαρ και η διαταραχή αυτής προκαλεί σημαντικά μεταβολικά νοσήματα, όπως η αλκαπτονουρία και η τυροσιναιμία τύπου I, II και III.

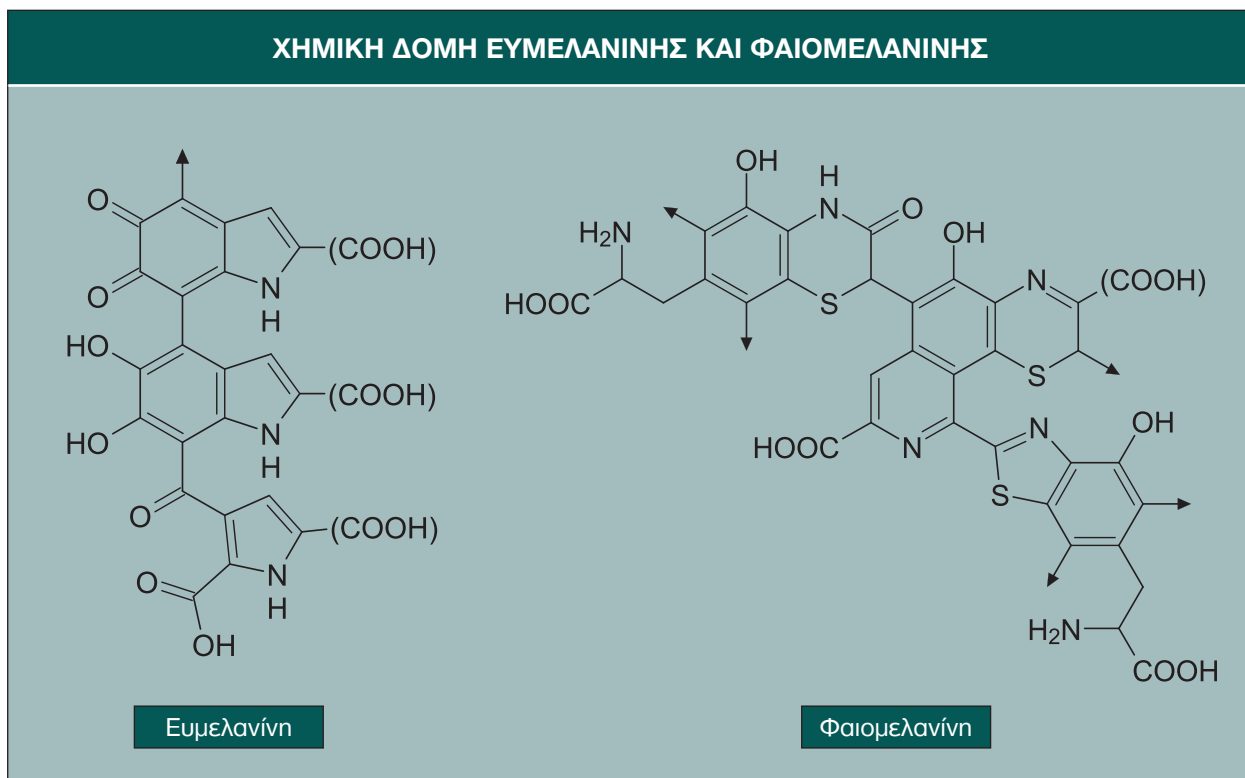
Αναλυτικότερα, η τυροσίνη με την δράση της τρανσμινάσης της τυροσίνης τρέπεται αρχικά σε *p*-υδροξυφαινυλπυρουβικό. Εν συνεχεία, το *p*-υδροξυφαινυλπυρουβικό τρέπεται σταδιακά σε ομογεντισικό οξύ (με την επίδραση της 4-υδροξυφαινυλο-πυροσταφυλικής διοξυγενάσης), σε μαλεϋλακετοοξεικό (με την επίδραση της οξειδάσης ομογεντισικού οξέος) και φουμαρυλοπυρουβικό (με την επίδραση της ισομεράσης του μαλεϋλακετοοξεικού), το οποίο τελικά μετατρέπεται σε φουμαρικό και ακετοξικό οξύ (με την επίδραση της υδρολάσης του ακετοξικού φουμαρυλίου) <sup>(2)</sup>.

## Συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού της Φαινυλαλανίνης και Τυροσίνης

Τα μεταβολικά νοσήματα που αφορούν στην διαταραχή του μεταβολισμού της φαινυλαλανίνης και της τυρο-

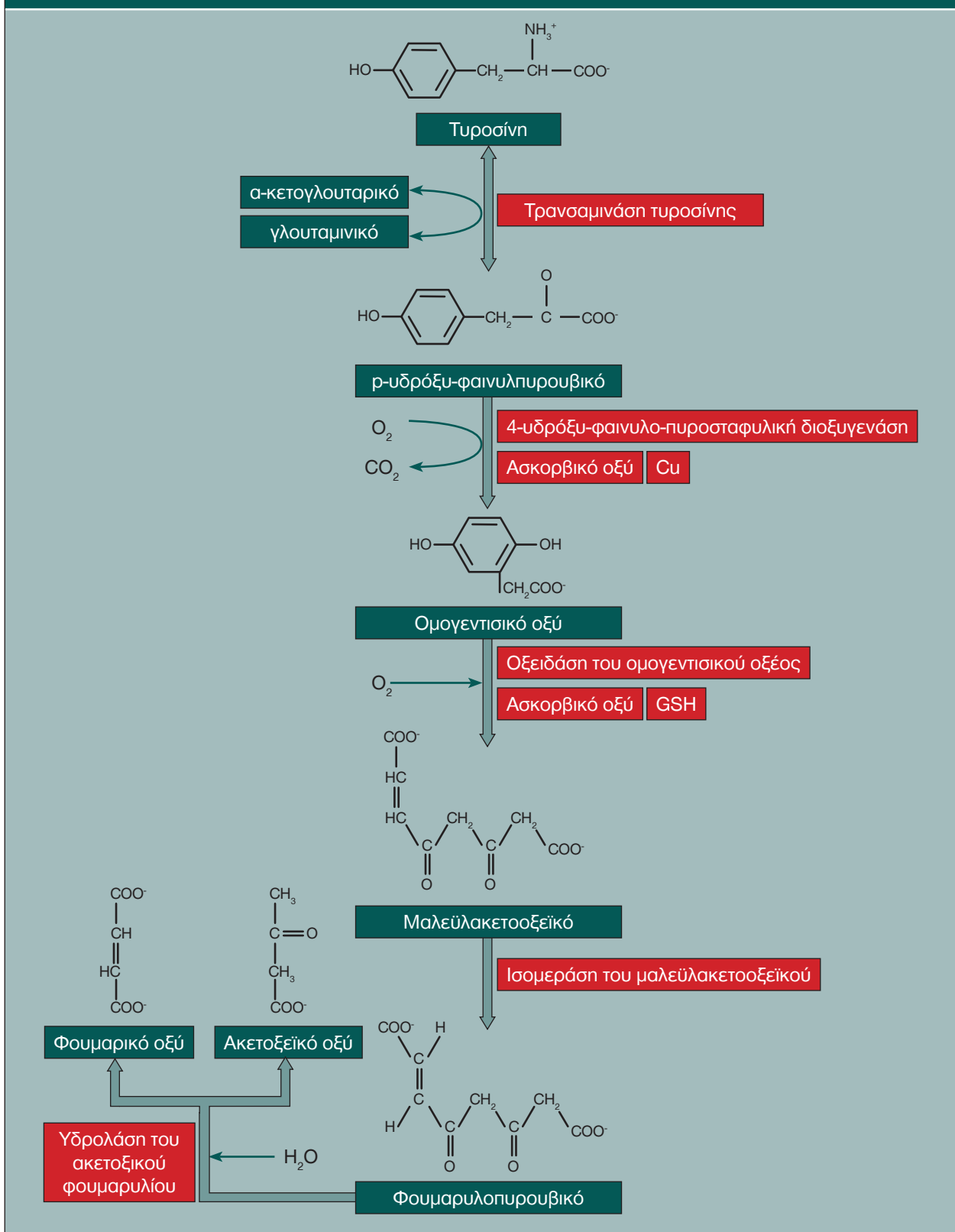


**Εικόνα 43.7:** Αντίδραση σχηματισμού της DOPA (Διϋδροξυφαινυλαλανίνη) από Τυροσίνη. Η βιοχημική αντίδραση προσομοιάζει αυτής της υδροξυλίωσης της φαινυλαλανίνης, καθώς ως δότης υδρογόνων συμμετέχει η τετραϋδροβιοπερίνη (BH<sub>4</sub>).



**Εικόνα 43.8:** Χημική δομή ευμελανίνης και φαιομελανίνης.

## ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΣ ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΥΡΟΣΙΝΗΣ



Εικόνα 43.9: Οξειδωτικός καταβολισμός Τυροσίνης.

σίνης αποτελούν τα συχνότερα ενδογενή μεταβολικά νοσήματα που αφορούν στον μεταβολισμό των αμινοξέων και ορισμένα εκ των πλέον συχνών επί του συνόλου των ενδογενών μεταβολικών νοσημάτων (**Εικόνα 43.10**).

## Υπερφαινυλαλανιναιμίες

Πρόκειται για ομάδα κληρονομικών νοσημάτων με κοινό χαρακτηριστικό την ενδογενή αδυναμία μεταβολισμού του αμινοξέος φαινυλαλανίνη προς τυροσίνη, με αποτέλεσμα αύξηση του επιπέδου της φαινυλαλανίνης του αίματος (Φυσιολογικές τιμές φαινυλαλανίνης: 2-3 mg/dl). Αποτελούν τα συχνότερα και τα πλέον μελετημένα νοσήματα του μεταβολισμού των αμινοξέων. Η αγωγή τους έχει υπάρξει και συνεχίζει να αποτελεί πρότυπο για όλες τις υπόλοιπες αμινοξεοπάθειες. Διακρίνονται σε:

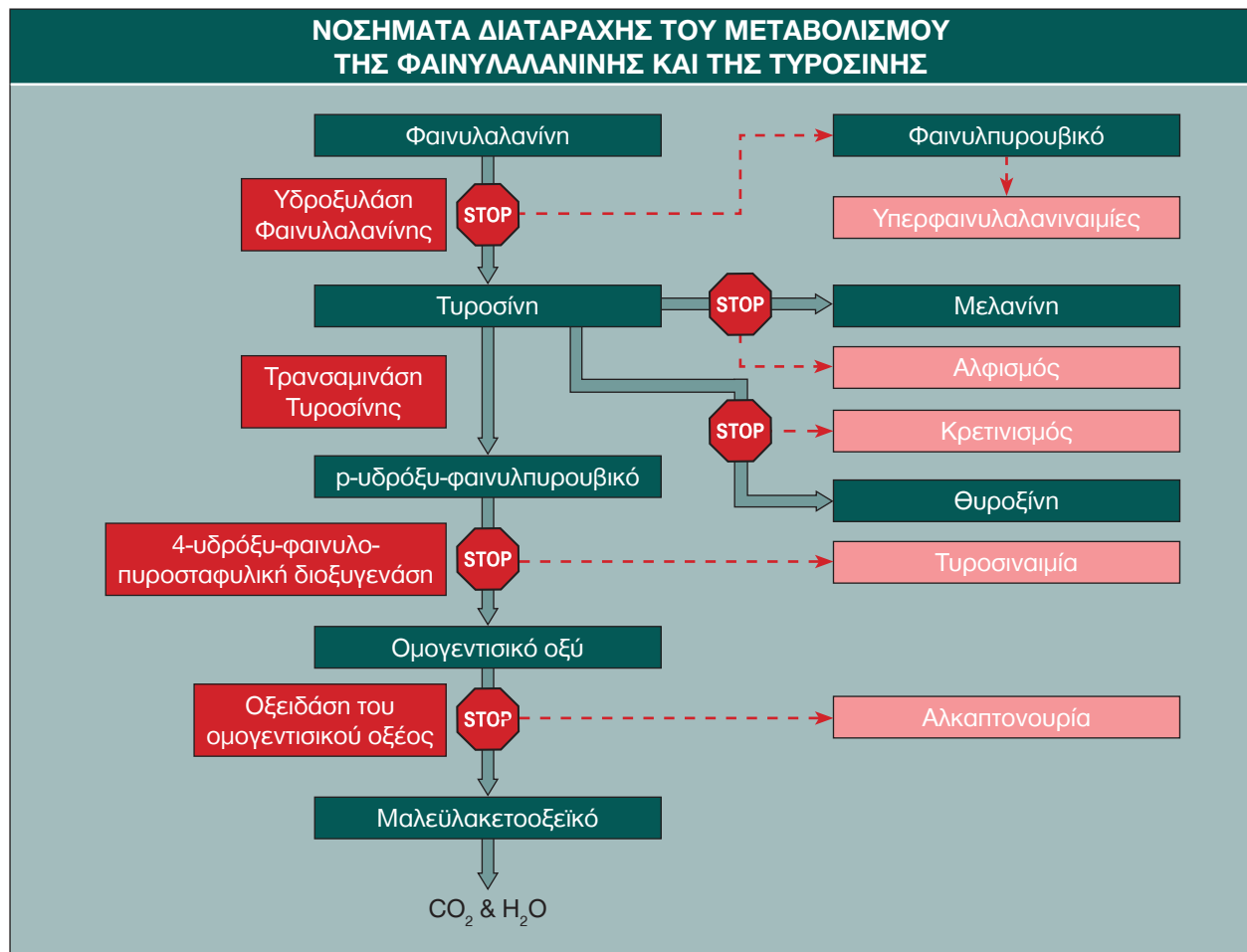
1. **Απλή παροδική υπερφαινυλαλανιναιμία:** Χαρακτηρίζεται από παροδική και αναστρέψιμη περιγενετική ανωριμότητα της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης. Η δραστηριότητα του ενζύμου αποκαθίσταται μόνη της (συνήθως στον 1<sup>ο</sup> μήνα ζωής)

2. **Απλή επίμονη υπερφαινυλαλανιναιμία (1:22.000 γεννήσεις):** Χαρακτηρίζεται από μικρή ανεπάρκεια του ενζύμου υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης (τιμές φαινυλαλανίνης αίματος νηστείας 4-10 mg/dl)

3. **Κλασσική φαινυλκετονουρία (1:17.000 γεννήσεις):** Χαρακτηρίζεται από μέτρια ως μεγάλη ανεπάρκεια της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης. Αναλόγως των τιμών φαινυλαλανίνης αίματος νηστείας, διακρίνεται σε ελαφριά φαινυλκετονουρία (11-15 mg/dl), μέτρια (16-20 mg/dl) και βαριά (>20 mg/dl) φαινυλκετονουρία

4. **Άτυπη ή κακοήθης φαινυλκετονουρία (1:2.500.000 γεννήσεις):** Προκαλείται από ανεπάρκεια της δραστηριότητας του ενζύμου αναγωγή της δεϋδροπεριδίνης (DHPR) ή αδυναμία σύνθεσης της  $BH_4$ .

Η κλασσική φαινυλκετονουρία αποτελεί την συχνότερη υπερφαινυλαλανιναιμία και το συχνότερο νόσημα του μεταβολισμού των αμινοξέων. Η αδυναμία του φυσιολογικού μεταβολισμού της φαινυλαλανίνης προς τυροσίνη



Εικόνα 43.10: Νοσήματα Διαταραχής του Μεταβολισμού της Φαινυλαλανίνης και της Τυροσίνης.

προκαλεί εκτροπή του μεταβολικού μονοπατιού προς την τρανσαμίνωση της σε φαινυλπυρουβικό, η συσσώρευση του οποίου αποτελεί το αίτιο πρόκλησης νοητικής υστέρησης των νεογνών με φαινυλκετονουρία<sup>(3)</sup>.

Η διάγνωση γίνεται με την διενέργεια του Guthrie Screening Test, το οποίο διενεργείται σε όλα τα νεογνά και το οποίο χρησιμοποιείται για τον ποσοτικό έλεγχο των επιπέδων της φαινυλαλανίνης του αίματος. Το τεστ γίνεται την 3η-5η μέρα μετά την γέννηση, όταν και έχει εγκατασταθεί η φυσιολογική διατροφή του παιδιού και διενεργείται με τον διαποτισμό μια κάρτας από προσροφητικό χαρτί με μια σταγόνα αίματος η οποία λαμβάνεται με σκαριφισμό της πτέρνας του νεογνού.

Ο στόχος της θεραπείας είναι η αποτροπή της υπερβολικής συσσώρευσης φαινυλαλανίνης στο αίμα και περιλαμβάνει τον διατροφικό περιορισμό τροφίμων πλούσιων σε φαινυλαλανίνη εφ' όρου ζωής. Η δίαιτα πρέπει να ξεκινήσει όσο το δυνατό πιο σύντομα μετά την γέννηση του πάσχοντος παιδιού (οπωσδήποτε στο πρώτο 3μηνο της ζωής του) για την αποφυγή μόνιμης νευρολογικής βλάβης.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η άτυπη/κακοήθης φαινυλκετονουρία, λόγω διαφορετικού παθοφυσιολογικού μηχανισμού, απαιτεί διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση. Πιο συγκεκριμένα, η διαταραχή στην παραγωγή ή την ανακύκλωση της  $BH_4$  (λόγω ανεπάρκειας της δραστηκότητας του ενζύμου αναγωγή της δεϋδροπεριδίνης) προκαλεί εκτός της διαταραχής της μετατροπής της φαινυλαλανίνης σε τυροσίνη, διαταραχή και σε άλλα μεταβολικά μονοπάτια, καθώς η  $BH_4$  δρα ως συμπράγοντας για τις υδροξυλάσες της τυροσίνης και της τρυπτοφάνης, απαραίτητες για την σύνθεση νευροδιαβιαστών και κατεχολαμινών. Ως εκ τούτου, η δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε φαινυλαλανίνη δεν αρκεί, αλλά απαιτείται χορήγηση πρόδρομων ουσιών των νευροδιαβιαστών (DOPA και 5-υδροξυτρυπτοφάνης) και υποκατάσταση με  $BH_4$  (καθημερινά σε μικρές δόσεις). Όλα τα παιδιά με υπερφαινυλαλανιναιμία ελέγχονται για την πιθανότητα κακοήθους φαινυλκετονουρίας.

## Τυροσιναιμίες (Tyrosinosis)

Αποτελούν μεταβολικά νοσήματα, που προκύπτουν ως αποτέλεσμα διαταραχής του οξειδωτικού καταβολισμού της τυροσίνης. Διακρίνουμε τρεις τύπους τυροσιναιμίας, οι οποίοι αντιστοιχούν στην μετάλλαξη τριών διαφορετικών ενζύμων στο μονοπάτι του οξειδωτικού καταβολισμού της τυροσίνης:

- 1. Τυροσιναιμία τύπου I (η συχνότερη):** διαταραχή δραστηκότητας της υδρολάσης του ακετοξικού φουμαρυλίου
- 2. Τυροσιναιμία τύπου II:** ανεπάρκεια του ενζύμου τρανσαμίνωσης της τυροσίνης

### 3. Τυροσιναιμία τύπου III: έλλειψη του ενζύμου 4-υδροξυφαινυλο-πυροσταφυλική διοξυγενάση.

Ο επιπολασμός της τυροσιναιμίας τύπου I είναι 1:100.000 γεννήσεις και χαρακτηρίζεται από προοδευτική ηπατική νόσο, νεφρική σωληναριακή δυσλειτουργία και κρίσεις που μοιάζουν με αυτών της πορφύρας. Η τυροσιναιμία τύπου II αποτελεί την δεύτερη πιο συχνή τυροσιναιμία, αν και συνολικά αποτελεί εξαιρετικά σπάνιο μεταβολικό νόσημα, με μόλις 150 περιγραφείσες περιπτώσεις. Τα κλινικά συμπτώματα προκαλούνται λόγω εναπόθεσης κρυστάλλων τυροσίνης στο δέρμα, τους οφθαλμούς και το ΚΝΣ.

## Αλκαπτονουρία

Αποτελεί αυτοσωμικό υπολειπόμενο μεταβολικό νόσημα, οφειλόμενο σε ανεπάρκεια της οξειδάσης του ομογεντισικού οξέος<sup>(13)</sup>. Η ενζυμική αυτή ανεπάρκεια οδηγεί σε άθροιση ομογεντισικού οξέος σε διάφορα όργανα και ιστούς, προκαλώντας την διάχυτη κυανόμαυρη χρώση του δέρματος που χαρακτηρίζει την νόσο. Ο επιπολασμός κυμαίνεται μεταξύ 1 και 9 ανά 1.000.000 γεννήσεις. Η διάγνωση της νόσου συμβαίνει συνήθως κατά τη ενήλικη ζωή<sup>(14)</sup>, όταν και εμφανίζονται τα συμπτώματα από το μυοσκελετικό (ωχρονοτική αρθροπάθεια)<sup>(13,15)</sup>, αν και η ομογεντισική οξουρία μπορεί να αναγνωριστεί από την βρεφική ηλικία (βάφονται σκούρες οι πάνες μετά την νυκτερινή ούρηση). Η δυσκολία της πρώιμης διάγνωσης της νόσου οφείλεται στις ιδιαίτερες χημικές ιδιότητες του ομογεντισικού οξέος. Πιο συγκεκριμένα, το ομογεντισικό οξύ είναι άχρωμο σε διάλυμα, αλλά όταν εκτεθεί στον ατμοσφαιρικό αέρα, ιδιαίτερα με την παρουσία αλκαλίων, οξειδώνεται σε έγχρωμο πολυμερές υλικό, το οποίο ευθύνεται για την σκούρα χροιά των ούρων. Ως εκ τούτου, τα όξινα ούρα μπορεί να μην σκουρύνουν ακόμα και μετά από πολλές ώρες παραμονής τους στον ατμοσφαιρικό αέρα. Αντιθέτως, σε αλκαλικό pH ούρων το ομογεντισικό οξύ οξειδώνεται σε έγχρωμο πολυμερές υλικό και προσδίδει χαρακτηριστική χροιά στα ούρα. Πέραν της ωχρονοτικής αρθροπάθειας, συμπτώματα εμφανίζονται από πληθώρα συστημάτων, απόρροια της εναπόθεσης του ομογεντισικού οξέος σε αυτά.

Η διάγνωση της αλκαπτονουρίας γίνεται από την κλινική εικόνα (σκουρόχροα ούρα, κυανόχρονες κηλίδες σκληρού), τα ακτινολογικά ευρήματα της ωχρονοτικής αρθροπάθειας και επισφραγίζεται με την ανεύρεση αυξημένων ποσοτήτων ομογεντισικού οξέος στα ούρα.

Η νόσος δεν έχει συγκεκριμένη θεραπεία. Έχει δοκιμαστεί η χορήγηση αντιοξειδωτικών (π.χ. NAC, Βιταμίνη C)<sup>(16)</sup>, τα οποία αναστέλλουν τον πολυμερισμό του ομογεντισικού οξέος και παραγόντων που επιδρούν στο μεταβολικό μονοπάτι της φαινυλαλανίνης-τυροσίνης (π.χ. νιτισινόνη)<sup>(17)</sup>.

## Οφθαλμοδερματικός αλφισμός (ΟΔΑ, Oculocutaneous Albinism - OCA)

Ο οφθαλμοδερματικός αλφισμός αποτελεί μια ετερογενή ομάδα από γενετικές διαταραχές, οι οποίες χαρακτηρίζονται από μείωση της έντασης της μελάγχρωσης του δέρματος και των οφθαλμών λόγω μερικής ή ολικής απουσίας της μελανίνης στην επιδερμίδα, τους τριχικούς θυλάκους και τους οφθαλμούς<sup>(18)</sup>. Ο επιπολασμός ανέρχεται σε 1:20.000 γεννήσεις, αν και σε ορισμένες περιοχές της Αφρικής μπορεί να είναι πολύ υψηλότερος (1:1.500).

Κλασικά, διακρίνουμε τέσσερις υποτύπους οφθαλμοδερματικού αλφισμού (ΟΔΑ1, ΟΔΑ2, ΟΔΑ3, ΟΔΑ4), οι οποίοι μεταβιβάζονται κατά τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Από τους τέσσερις υποτύπους, οι τρεις πρώτοι (ΟΔΑ1-3) χαρακτηρίζονται από διαταραχή στην λειτουργία της τυροσινάσης (έλλειψη, μείωση ή διαταραχή στην φυσιολογική της λειτουργία), γεγονός που προκαλεί διαταραχή στην μελανινογένεση. Την τελευταία δεκαετία και ως αποτέλεσμα εξέλιξης των μοριακών τεχνικών περιγράφηκαν ακόμη τρεις υπότυποι οφθαλμοδερματικού αλφισμού (ΟΔΑ5-7), οι οποίοι δεν οφείλονται σε διαταραχή του μεταβολισμού της τυροσίνης (Πίνακας 43.1).

Οι πάσχοντες από οφθαλμοδερματικό αλφισμό διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιθετικών ακανθοκυτταρικών νοσημάτων δέρματος, τα οποία αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας.

## Βιολογικός ρόλος Φαινυλαλανίνης και Τυροσίνης

Ο βιολογικός ρόλος της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης μπορεί να διακριθεί σε δύο μεγάλες υποκατηγορίες<sup>(1,2)</sup>:

- στην πρωτεϊνοσύνθεση (το συνολικό ημερήσιο turnover πρωτεϊνών του οργανισμού περιλαμβάνει 13,8 gr φαινυλαλανίνης και 11,1 gr τυροσίνης περίπου)<sup>(3)</sup>
- στην συμμετοχή τους ως πρόδρομα μόρια στην σύνθεση μιας μεγάλης κατηγορίας μεταβολιτών με σημαντικό ρόλο για την διατήρηση της ομοιοστασίας του οργανισμού. Πιο συγκεκριμένα:
  - Αποτελούν πρόδρομα μόρια για την βιοσύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών και μέσω αυτών συμβάλλουν στην:
    - ρύθμιση του βασικού μεταβολικού ρυθμού,
    - ρύθμιση της καρδιαγγειακής λειτουργίας (αύξηση καρδιακής παροχής, μείωση των

περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, αύξηση του όγκου παλμού και ευόδωση της απαντητικότητας των κυττάρων στις κατεχολαμίνες, ασκώντας έτσι συνεργική δράση στην καρδιακή λειτουργία (θετική ινότροπη και χρονότροπη δράση),

- ρύθμιση της ανάπτυξης του ΚΝΣ κατά την ενδομήτριο ζωή (ανάπτυξη των νευρώνων του φλοιού του εγκεφάλου και της παρεγκεφαλίδας και επαρκής μυελινοποίηση των νευρικών ινών),
- ρύθμιση του ενδιάμεσου μεταβολισμού (Μεταβολισμός υδατανθράκων: αύξηση της απορρόφησης γλυκόζης από τον γαστρεντερικό σωλήνα, αύξηση της γλυκογονόλυσης και της νεογλυκογένεσης στο ήπαρ και της χρησιμοποίησης της γλυκόζης από τα λιπώδη, ηπατικά και μυϊκά κύτταρα / Μεταβολισμός πρωτεϊνών: αναβολική δράση / Μεταβολισμός λίπους: λιπόλυση, οξειδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, αύξηση της ηπατικής πρόσληψης χοληστερόλης,
- ρύθμιση της σκελετικής ανάπτυξης και ωρίμανσης με τρόπο ανάλογο της αυξητικής ορμόνης,
- ρύθμιση της γαστρεντερικής λειτουργίας μέσω ρύθμισης της κινητικότητας του εντέρου.

- Αποτελούν πρόδρομα μόρια για την βιοσύνθεση των κατεχολαμινών (αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη και ντοπαμίνη) και μέσω αυτών συμβάλλουν στην ρύθμιση σημαντικών μεταβολικών και καρδιαγγειακών λειτουργιών. Οι μεταβολικές και καρδιαγγειακές δράσεις των κατεχολαμινών προκύπτουν μέσω της σύνδεσής τους με ειδικούς υποδοχείς, οι οποίοι διακρίνονται σε τρεις επιμέρους κατηγορίες (Πίνακας 43.2):

- α αδρενεργικοί υποδοχείς (α1, α2)
- β αδρενεργικοί υποδοχείς (β1, β2, β3)
- ντοπαμινεργικοί υποδοχείς (D1-like, D2-like)

Εκτός της επίδρασης στο καρδιαγγειακό σύστημα και τον μεταβολισμό, η κύρια δράση της ντοπαμίνης αφορά στο ΚΝΣ, όπου δρώντας ως νευροδιαβιβαστής εμπλέκεται στην ρύθμιση μιας ποικιλίας λειτουργιών, όπως η κινητοποίηση (motivation), η νοητική και γνωστική λειτουργία, το συναίσθημα, η κινητική δραστηριότητα και η νευροενδοκρινική λει-

## ΚΛΑΣΣΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΦΘΑΛΜΟΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΑΛΦΙΣΜΟΥ

Υπότυπος	Γονιδιακή μετάλλαξη	Αιτιοπαθογενετικός Μηχανισμός	Κλινική εικόνα
ΟΔΑ 1	<b>ΟΔΑ1-A</b> Γονίδιο TYR (απουσία ενζυμικής δραστηριότητας της τυροσινάσης)	Παντελής έλλειψη της τυροσινάσης, με αποτέλεσμα την διαταραχή της μελανογένεσης	Αποτελεί την πιο σοβαρή μορφή ΟΔΑ, καθώς χαρακτηρίζεται από πλήρη απουσία τυροσινάσης και πλήρη έκφραση του φαινοτύπου του αλφισμού <sup>(19)</sup> . Είναι αρνητικός στην τυροσινάση. Λόγω πλήρους απουσίας μελανίνης από το δέρμα ή τους οφθαλμούς, οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν λευκά μαλλιά, λευκό δέρμα και μπλε ίριδες σε όλη την διάρκεια ζωής <sup>(19)</sup> .
	<b>ΟΔΑ1-B</b> Γονίδιο TYR (μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα της τυροσινάσης)	Μειωμένη δραστικότητα της τυροσινάσης, με αποτέλεσμα την διαταραχή της μελανογένεσης	Τα άτομα με ΟΔΑ1-B μπορεί να εμφανίσουν με την ηλικία αύξηση στην χρωστική στο δέρμα, στα μαλλιά και στους οφθαλμούς, καθώς η τυροσινάση δεν είναι πλήρως απύσα, αλλά χαρακτηρίζεται από μειωμένη δραστικότητα <sup>(18,19)</sup> . Έτσι, είναι δυνατόν να γεννηθούν οι πάσχοντες με λευκά μαλλιά, τα οποία με την ηλικία γίνονται ξανθά. Οι ίριδες έχουν μπλε χρώμα, αν και είναι δυνατόν να είναι και καφέ χρώματος.
	<b>ΟΔΑ1-MP (αλφισμός ελάχιστης χρωστικής)</b> Γονίδιο TYR (μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα της τυροσινάσης)	Μειωμένη δραστικότητα της τυροσινάσης, με αποτέλεσμα την διαταραχή της μελανογένεσης	Παρόμοια εικόνα με τον ΟΔΑ1-B
	<b>ΟΔΑ1-TP (αλφισμός εξαρτώμενος από την θερμοκρασία)</b> Γονίδιο TYR (Διαταραχή λειτουργίας της τυροσινάσης)	Διαταραχή δραστικότητας της τυροσινάσης (Σε θερμοκρασία 37°C, η δραστικότητά της είναι στο ¼ της φυσιολογικής)	Εξαιρετικά σπάνια μορφή ΟΔΑ1. Η κλινική εικόνα στην γέννηση προσομοιάζει αυτής του ΟΔΑ1. Με την πάροδο της ηλικίας, το δέρμα και τα μαλλιά αποκτούν σχεδόν φυσιολογική χρωστική, σε αντίθεση με τον οφθαλμό. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι η ευαίσθητη στην θερμότητα τυροσινάση έχει περίπου το 1/4 της δραστηριότητας της φυσιολογικής τυροσινάσης στους 37°C. Καθώς η θερμοκρασία του εμβρύου είναι υψηλή, η ευαίσθητη στην θερμότητα τυροσινάση εμφανίζει χαμηλή δραστικότητα. Με την αύξηση της ηλικίας η θερμοκρασία του δέρματος πέφτει, με αποτέλεσμα αυξημένη δραστικότητα της ευαίσθητης στην θερμοκρασία τυροσινάσης, ενώ στον οφθαλμό που είναι θερμότερος η δραστικότητα της τυροσινάσης παραμένει χαμηλή <sup>(19)</sup> .

<b>ΟΔΑ 2</b>	Γονίδιο OCA 2 (Γονίδιο P)	Το γονίδιο P ενέχεται στην παραγωγή μιας πρωτεΐνης 110KDa, η οποία σχετίζεται με τις μεμβράνες των μελανοσωμάτων. Ο ακριβής ρόλος της δεν είναι ακόμα γνωστός, αν και θεωρείται ότι συμμετέχει στην μεταφορά της τυροσινάσης <sup>(19-21)</sup> .	Αποτελεί την συνθετικότερη μορφή οφθαλμοδερματικού αλφισμού στους ανθρώπους (50%) <sup>(20,21)</sup> . Ασθενείς με ΟΔΑ2 δεν προσβάλλονται τόσο σοβαρά όσο ασθενείς με ΟΔΑ1. Η χρωστική αυξάνεται με την ηλικία, οδηγώντας στην εμφάνιση μελανοκυτταρικών σπλών ή ευμεγεθών αστεροειδών εφελίδων <sup>(2,3)</sup> . Επίσης, βελτιώνεται η οπτική οξύτητα με την αύξηση της ηλικίας.
<b>ΟΔΑ 3</b>	Γονίδιο TRP-1	Η πρωτεΐνη TRP-1 σταθεροποιεί την δράση της τυροσινάσης στην οδό παραγωγής της μελανίνης <sup>(19)</sup> . Ως εκ τούτου, αν και η τυροσινάση εμφανίζεται σε φυσιολογικές ποσότητες, παρουσιάζει μειωμένη δραστηριότητα.	Ο φαινότυπος του ΟΔΑ3 έχει περιγραφεί μόνο στους Αφρικανούς και στους Αφρο-αμερικανούς και χαρακτηρίζεται από χαλκέρυθρο χρώμα δέρματος και μαλλιών, μέτρια ικανότητα για μαύρισμα και μπλε-γκρι ίριδες <sup>(19)</sup> .
<b>ΟΔΑ 4</b>	Γονίδιο της πρωτεΐνης MATP (membrane associated transporter protein) <sup>(22,23)</sup>	Άγνωστος ρόλος στην μελανογένεση <sup>(22,23)</sup>	Παρόμοια κλινική εικόνα με τον ΟΔΑ2
<b>ΟΔΑ 5</b>	Δεν έχει καθοριστεί το υπεύθυνο γονίδιο. Εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 4 (4q24)	Άγνωστος ρόλος στην μελανογένεση <sup>(24)</sup>	Έχει περιγραφεί μόνο μια περίπτωση στην βιβλιογραφία <sup>(24)</sup> σε μια οικογένεια στο Πακιστάν. Οι πάσχοντες εμφάνιζαν ξανθό χρώμα μαλλιών, πλήρη απουσία μελανίνης στο δέρμα και διαταραχή της οπτικής οξύτητας (κυμαίνονταν μεταξύ 6/18 έως 3/60).
<b>ΟΔΑ 6</b>	Γονίδιο SLC24A5	Κωδικοποιεί μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη μεταφοράς, με άγνωστο ρόλο στην μελανογένεση <sup>(24)</sup>	Έχουν περιγραφεί ελάχιστες περιπτώσεις στην βιβλιογραφία <sup>(24)</sup> . Ξανθά-καστανά μαλλιά, λευκό χρώμα δέρματος, καφέ ίριδες σημαντικά πιο ανοικτού χρώματος εν συγκρίσει με τους γονείς.
<b>ΟΔΑ 7</b>	Γονίδιο C10orf11	Άγνωστος ρόλος στην μελανογένεση. Πιθανά, συμμετέχει στην διαφοροποίηση των μελανοκυττάρων <sup>(24)</sup> .	Νυσταγμός, καστανό χρώμα μαλλιών και χρώμα δέρματος σημαντικά πιο ανοικτού χρώματος, εν συγκρίσει με τους γονείς

Πίνακας 43.1: Ταξινόμηση, αποπαθογένεση και κλινική εικόνα οφθαλμοδερματικού αλφισμού.

τουργία <sup>(25)</sup>. Οι δράσεις αυτές επάγονται μέσω των ίδιων υποδοχέων που επάγουν τις μεταβολικές και καρδιαγγειακές δράσεις. Μέχρι στιγμής, έχουν αναγνωριστεί πέντε κύριες κατηγορίες υποδοχέων ντοπαμίνης: D1, D2, D3, D4 και D5. Κάθε τύπος υποδοχέα ποικίλλει ελαφρώς στην γενετική ακολουθία που κωδικοποιεί τον υποδοχέα. Οι υποδοχείς D1 και D5 είναι μέλη της οικογένειας υποδοχέων ντοπαμίνης τύπου D1 (D1-like), ενώ οι υποδοχείς D2, D3 και D4 είναι μέλη της οικογένειας

τύπου D2 (D2-like) <sup>(26-29)</sup>. Οι υποδοχείς D1 και D5 είναι γενικά διεγερτικοί και αυξάνουν τα ενδοκυττάρια cAMP, ενώ οι υποδοχείς D2, D3 και D4 είναι γενικά ανασταλτικοί, μειώνοντας τα ενδοκυττάρια επίπεδα της cAMP.

3. Αποτελούν πρόδρομα μόρια για την βιοσύνθεση της μελανίνης και μέσω αυτής συμβάλουν στην φωτοπροστασία του δέρματος και των οφθαλμών. Επιπροσθέτως, η νευρομελανίνη δεσμεύει, αποθηκεύει, προστατεύει και



## ΕΙΔΗ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΩΝ ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΩΝ

Υποδοχέας Κατεχολαμινών	Βιολογική δράση
<b>α1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σύσπασση αγγειακών και λοιπών λείων μυϊκών ινών</li> <li>• Αύξηση της γλυκογονόλυσης και της νεογλυκογένεσης</li> </ul>
<b>α2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σύσπασση αγγειακών λείων μυϊκών ινών</li> <li>• Μείωση της έκκρισης ινσουλίνης και γλυκαγόνης</li> <li>• Μείωση της έκκρισης νορεπινεφρίνης</li> <li>• Μείωση της λιπόλυσης</li> </ul>
<b>β1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Θετική ινότροπη και χρονότροπη δράση στην καρδιά</li> <li>• Αύξηση της έκκρισης ρενίνης</li> <li>• Αύξηση της λιπόλυσης</li> <li>• Αύξηση θερμιδογένεσης</li> </ul>
<b>β2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Χάλαση αγγειακών, βρογχικών και άλλων λείων μυϊκών ινών</li> <li>• Αύξηση της γλυκογονόλυσης και της νεογλυκογένεσης</li> <li>• Αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης και γλυκαγόνης</li> <li>• Αύξηση της λιπόλυσης</li> </ul>
<b>β3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αύξηση της κινητικότητας του εντέρου</li> <li>• Αύξηση της λιπόλυσης</li> </ul>
<b>D1-like (D1,D5)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αγγειοδιαστολή</li> <li>• Νατριούρηση</li> </ul>
<b>D2-like (D2,D3,D4)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μειωμένη έκκριση νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης</li> </ul>

Πίνακας 43.2: Είδη και βιολογικές δράσεις των υποδοχέων των κατεχολαμινών.

απελευθερώνει ελεύθερη ντοπαμίνη, ρυθμίζει τον ενεργό οξειδοαναγωγικό σίδηρο και, εξουδετερώνει μια σειρά από πιθανά τοξικά μεταλλικά κατιόντα (ψευδάργυρος, χαλκός, μαγγάνιο, υδράργυρος, μόλυβδος και κάδμιο) και χημικά προϊόντα και διαδραματίζει έναν πιθανό ρόλο στην πρόληψη της νευροεκφύλισης<sup>(11,12)</sup>.

mg φαινυλαλανίνης και 1.228 mg τυροσίνης ανά 100 gr).

Μια ιδιαίτερη διατροφική πηγή φαινυλαλανίνης αποτελεί η ασπαρτάμη (**Εικόνα 43.11**). Η ασπαρτάμη αποτελεί μεθυλεστέρα του διπεπτιδίου, ασπαρτικού οξέος και φαινυλαλανίνης, που χρησιμοποιείται ως ολιγοθερμιδικό γλυκαντικό πρόσθετο στα τρόφιμα. Η ευρεία χρήση της ασπαρτάμης ως γλυκαντικό πρόσθετο οφείλεται στο ότι διαθέτει πολύ έντονη γλυκαντική δράση (200 φορές γλυκύτερη από την ζάχαρη) και ως εκ τούτου απαιτούνται πολύ μικρές ποσότητες, αντισταθμίζοντας το γεγονός ότι παρέχει 4 θερμίδες ανά γραμμάριο. Εξαιτίας αυτής της ιδιότητας συχνά προτείνεται ως υποκατάστατο ζάχαρης σε άτομα που θέλουν να μειώσουν ή να διατηρήσουν το βάρος τους ή που πάσχουν από ΣΔ<sup>(30-33)</sup>. Οι τροφές και τα ροφήματα στις οποίες χρησιμοποιείται ως γλυκαντικό πρόσθετο η ασπαρτάμη είναι αυτές για τις οποίες δεν απαιτείται θέρμανση για την κατανάλωσή τους (καρμέλες, δημητριακά, σιρόπια για καφέ, παγωτά, ανθρακούχα αναψυκτικά, υποκατάστατα γέυματος, μπάρες κ.λ.π.), καθώς η θέρμανσή της προκαλεί την αποδόμησή της σε επιμέρους συστατικά, τα οποία δεν διαθέτουν γλυκαντική δράση (ασπαρτικό οξύ, φαινυλαλανίνη, δικετοπιπεραζίνη (DKP) και μεθανόλη).

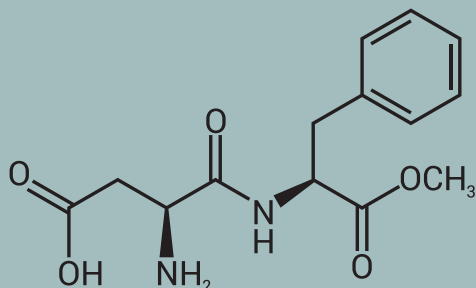
Παρά το γεγονός ότι στην καταναλωτική συνείδηση η

## Φαινυλαλανίνη, Τυροσίνη και Διατροφή

### Διατροφικές πηγές Φαινυλαλανίνης και Τυροσίνης

Πλούσιες διατροφικές πηγές φαινυλαλανίνης και τυροσίνης αποτελούν οι τροφές φυτικής ή ζωικής προελεύσεως με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη, όπως είναι το βόειο και χοιρινό κρέας, η γαλοπούλα, το κοτόπουλο, το ψάρι, τα γαλακτοκομικά, οι ξηροί καρποί, τα όσπρια, τα δημητριακά και οι σπόροι. Η μεγαλύτερη περιεκτικότητα φαινυλαλανίνης και τυροσίνης ανευρίσκεται στο μοσχαρίσιο φιλέτο (1.351 mg φαινυλαλανίνης και 1.297 mg τυροσίνης ανά 100 gr), ακολουθούμενη από το στήθος κοτόπουλου (1.294 mg φαινυλαλανίνης και 1.155 mg τυροσίνης ανά 100 gr) και την χοιρινή μπριζόλα (1.288

### ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΑΣΠΑΡΤΑΜΗΣ



**Εικόνα 43.11: Χημική δομή ασπαρτάμης.** Η ασπαρτάμη αποτελεί μεθυλεστέρα του διπεπτιδίου, ασπαρτικού οξέος και φαινυλαλανίνης και ένα εκ των εκτενέστερα μελετημένων πρόσθετων τροφίμων που έχουν εγκριθεί από τον FDA.

χρήση της ασπαρτάμης ως γλυκαντικού πρόσθετου συνοδεύεται από αύξηση του κινδύνου καρκίνου, τόσο ο FDA <sup>(34)</sup> όσο και η EFSA <sup>(35)</sup> έχουν καταλήξει ότι η ασπαρτάμη δεν είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο. Μάλιστα, ο FDA έχει περιγράψει την ασπαρτάμη ως «ένα από τα εκτενέστερα μελετημένα πρόσθετα τροφίμων που έχει εγκρίνει» <sup>(34)</sup>, ενώ η ασφάλεια κατανάλωσης της ασπαρτάμης έχει αξιολογηθεί κατ' επανάληψη από την Ευρωπαϊκή Αρχή Ασφάλειας Τροφίμων (EFSA 2006, 2009, 2011), καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι «δεν υπάρχει καμία επιστημονική τεκμηρίωση βάσει της οποίας θα πρέπει να αναθεωρηθούν οι προηγούμενες αξιολογήσεις της που κατέληξαν στο ότι η ασπαρτάμη δεν είναι καρκινογόνος ή γενετοξική» <sup>(35)</sup>.

#### Συμπληρώματα διατροφής Φαινυλαλανίνης και Τυροσίνης

Πέραν των τροφών, διατροφική πρόσληψη φαινυλαλανίνης και τυροσίνης μπορεί να γίνει και μέσω των συμπληρωμάτων. Οι συνήθειες δόσεις φαινυλαλανίνης (ως L-Φαινυλαλανίνη) και τυροσίνης (ως L-Τυροσίνη) που ανευρίσκονται στα συμπληρώματα διατροφής είναι 500 mg, αντίστοιχα.

Σε ό,τι αφορά την φαινυλαλανίνη, πέραν της L-μορφής, κυκλοφορεί και ως D-φαινυλαλανίνη (DPA) και DL-φαινυλαλανίνη (DLPA). Το στερεοϊσομερές D-φαινυλαλανίνη παράγεται εργαστηριακά είτε ως μοναδικό εναντιομερές είτε ως ρακεμικό μίγμα και δεν συμμετέχει στην πρωτεϊνοσύνθεση, αν και μικρές ποσότητες ανευρίσκονται σε πρωτεΐνες επεξεργασμένων τροφίμων. Οι βιολογικές ιδιότητες της D-φαινυλαλανίνης παραμένουν εν πολλοίς άγνωστες, αν και φαίνεται ότι διαθέτει φαρμακολογική δράση έναντι του υποδοχέα της νιασίνης 2 <sup>(36)</sup>.

Η DL-φαινυλαλανίνη (DLPA, DL-PhenylAlanine) αποτελεί το ρακεμικό μίγμα D- και L-φαινυλαλανίνης και κυκλοφορεί ευρέως ως συμπλήρωμα διατροφής με

υποτιθέμενη αναλγητική και αντικαταθλιπτική δράση. Η αναλγητική δράση της DL-φαινυλαλανίνης έχει προταθεί ότι οφείλεται στην αναστολή της αποδόμησης της εγκεφαλίνης από την καρβοξυπεπτιδάση A <sup>(37,38)</sup>, ενώ ο προτεινόμενος μηχανισμός της αντικαταθλιπτικής δράσης της αφορά στον ρόλο της L-φαινυλαλανίνης ως πρόδρομο μόριο στην βιοσύνθεση των νευροδιαβιβαστών νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης (δείτε: Φαινυλαλανίνη στην Κλινική Πράξη).

#### Διατροφικές συστάσεις Φαινυλαλανίνης και Τυροσίνης

Η φαινυλαλανίνη μαζί με την ισολευκίνη, λευκίνη, λυσίνη, μεθειονίνη, θρεονίνη, τρυπτοφάνη, βαλίνη και ιστιδίνη αποτελούν απαραίτητα αμινοξέα και πρέπει να λαμβάνονται μέσω της διατροφής για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού. Ως εκ τούτου, για τα αμινοξέα αυτά υφίστανται συγκεκριμένες διατροφικές απαιτήσεις, η περιγραφή των οποίων απαιτεί τον καθορισμό διατροφικών συστάσεων. Η στενή συσχέτιση του μεταβολισμού της φαινυλαλανίνης με αυτόν της τυροσίνης οδήγησε στον καθορισμό διατροφικών συστάσεων αθροιστικά και για τα δύο αμινοξέα, καθώς σε μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε τυροσίνη, έως το 50% της διατροφικής προσλαμβανόμενης φαινυλαλανίνης τρέπεται σε τυροσίνη στον οργανισμό, ενώ σε μια δίαιτα πλούσια σε τυροσίνη οι ανάγκες του οργανισμού σε φαινυλαλανίνη μπορούν να μειωθούν έως 50%.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η EFSA δεν έχει προβεί στον καθορισμό διατροφικών συστάσεων για την φαινυλαλανίνη και την τυροσίνη. Ωστόσο, στα πλαίσια καθορισμού των διατροφικών συστάσεων της πρωτεϊνικής πρόσληψης <sup>(39)</sup>, η EFSA χρησιμοποίησε την μέση απαίτηση (Mean Requirement) για την φαινυλαλανίνη και την τυροσίνη, όπως αυτή καθορίστηκε το 2007 από τους WHO / FAO / UNU (World Health Organization / Food and Agriculture Organization of the United Nations / United Nations University) <sup>(40)</sup> (**Πίνακας 43.3**).

Εν αντιθέσει με την EFSA, το Ινστιτούτο Ιατρικής (Institute of Medicine) στις Ηνωμένες Πολιτείες έχει καθορίσει τόσο την μέση εκτιμώμενη απαίτηση (EAR) όσο και την συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) για την φαινυλαλανίνη και την τυροσίνη <sup>(41)</sup> (**Πίνακας 43.4**).

#### Φαινυλαλανίνη και Τυροσίνη στην κλινική πράξη

Η χρήση τόσο της φαινυλαλανίνης όσο και της τυροσίνης στην κλινική πράξη αφορά σε νοσολογικές οντότητες, στην παθοφυσιολογία των οποίων εμπλέκονται οι μεταβολίτες που παράγονται στον κοινό μεταβολικό τους δρόμο (κατεχολαμίνες, θυροξίνη, μελανίνη).

### ΜΕΣΗ ΑΠΑΙΤΗΣΗ ΦΑΙΝΥΛΑΛΑΝΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΥΡΟΣΙΝΗΣ (WHO / FAO / UNU, 2007)

Ηλικία	6 μηνών	1-2 ετών	3-10 ετών	11-14 ετών	15-18 ετών	>18 ετών
<b>Μέση Απαίτηση (Mean Requirement) για Φαινυλαλανίνη και Τυροσίνη (mg/kg ΣΒ/ημέρα)</b>	59	40	30	30	28	25

Πηγή: WHO/FAO/UNU (World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations/United Nations University), 2007. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation, WHO Technical Report Series, No 935. Geneva

Πίνακας 43.3: Μέση απαίτηση Φαινυλαλανίνης και Τυροσίνης, σύμφωνα με τον WHO/FAO/UNU.

### ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΦΑΙΝΥΛΑΛΑΝΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΥΡΟΣΙΝΗΣ (IoM)

Ηλικία	0-6 μηνών	7-12 μηνών	1-3 ετών	4-8 ετών	9-13 ετών	14-18 ετών	>19 ετών	Κύηση	Γαλουχία
<b>Μέση Εκτιμώμενη Απαίτηση (EAR) Φαινυλαλανίνης και Τυροσίνης (mg/kg ΣΒ/ημέρα)</b>		58	41	33	Αγόρια	Αγόρια	27	36	41
					33	31			
					Κορίτσια	Κορίτσια			
					31	28			
<b>Συνιστώμενη Ημερήσια Διαιτητική Πρόσληψη (RDA) Φαινυλαλανίνης και Τυροσίνης (mg/kg ΣΒ/ημέρα)</b>	807*	84	54	41	Αγόρια	Αγόρια	33	44	51
					41	38			
					Κορίτσια	Κορίτσια			
					38	35			

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI))

Πηγή: IoM (Institute of Medicine), 2005. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, 1467 cholesterol, protein and amino acids. National Academies Press, Washington D.C

Πίνακας 43.4: Διατροφικές συστάσεις Φαινυλαλανίνης και Τυροσίνης (μέση εκτιμώμενη απαίτηση (EAR) & συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA), σύμφωνα με το Institute of Medicine.

## Φαινυλαλανίνη στην κλινική πράξη

### Κατάθλιψη

Η δυννητικά θεραπευτική δράση της φαινυλαλανίνης στην κατάθλιψη βασίζεται τόσο στην παραγωγή ντοπαμίνης μέσω του μεταβολικού μονοπατιού της τυροσίνης όσο και στην ηπατική της αποκαρβοξυλίωση σε φαινυλαιθυλαμίνη (Phenylethylamine - PEA) <sup>(3)</sup>. Η PEA αυξάνει τα εξωκυτάρια επίπεδα της ντοπαμίνης, ασκεί νοραδρενεργική δράση και δράση ανταγωνιστή επί των υποδοχέων GABA(B) <sup>(8)</sup>, ενώ σε πάσχοντες από κατάθλιψη περιγράφει χαμηλά επίπεδα PEA πλάσματος και ούρων <sup>(42,43)</sup>.

Η συμπληρωματική χορήγηση φαινυλαλανίνης στην κατάθλιψη χρονολογείται ήδη από την δεκαετία του '70 <sup>(44)</sup>, αν και οι διεξαχθείσες ελεγχόμενες μελέτες για την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας είναι αρκετά περιορισμένες. Σε μια πιο πρόσφατη ανασκόπηση του 1995, η αντικαταθλιπτική δράση της φαινυλαλανίνης ήταν ασθενής αλλά δυννητικά χρήσιμη, ειδικά όταν χορηγείτο ως συμπλήρωμα των συνταγογραφούμενων αντικαταθλιπτικών (αναστολείς MAO) <sup>(42)</sup>. Στην ίδια ανασκόπηση περιγράφηκε αντίστοιχο όφελος και με την χορήγηση PEA <sup>(42)</sup>.

Οι συνήθεις δόσεις φαινυλαλανίνης στους ενήλικες με κατάθλιψη κυμαίνονται μεταξύ 1–10 gr ημερησίως,

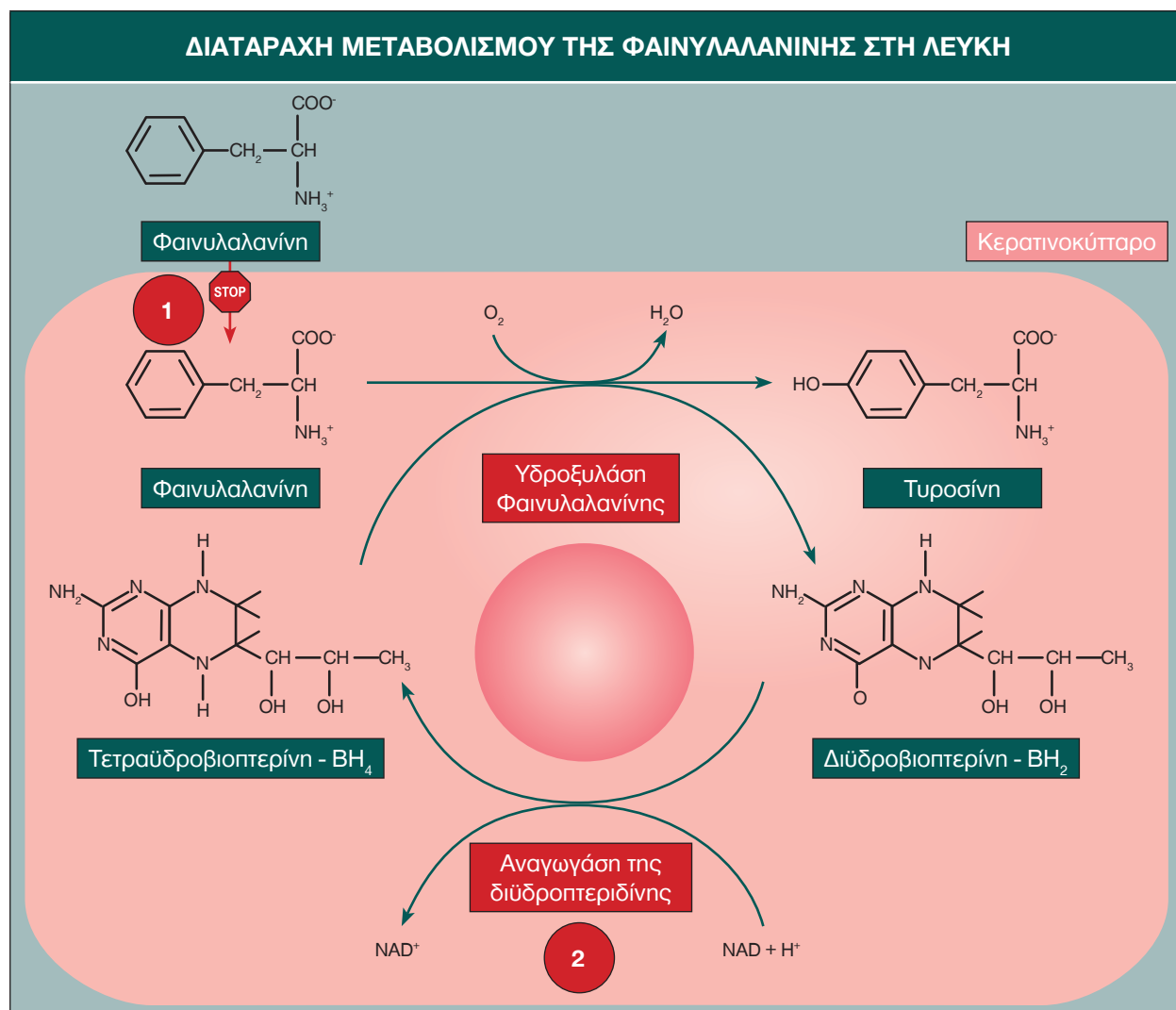
γεγονός που μεταφράζεται σε 11,6–116 mg / kg ΣΒ / ημέρα.

### Λεύκη

Αν και η ακριβής αιτιολογία της λεύκης παραμένει εν πολλοίς άγνωστη, ένας από τους προτεινόμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς αφορά στην διαταραχή του μεταβολισμού της φαινυλαλανίνης στα μελανοκύτταρα, καθώς σε ασθενείς με λεύκη έχει περιγραφεί τόσο διαταραχή της πρόσληψης της φαινυλαλανίνης από τα κερατινοκύτταρα και μελανοκύτταρα <sup>(45)</sup> όσο και διαταραχή της μετατροπής της φαινυλαλανίνης σε τυροσίνη (λόγω χαμηλής δραστηριότητας της αναγωγής της διϋδροπεριδίνης - **Εικόνα 43.12**) <sup>(45-47)</sup>.

Με βάση αυτόν τον μηχανισμό έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες, οι οποίες εξέτασαν την κλινική

αποτελεσματικότητα της χορήγησης φαινυλαλανίνης σε πάσχοντες από λεύκη. Οι μελέτες αυτές διεξήχθησαν τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά πάσχοντα από λεύκη και αφορούσαν στην χορήγηση φαινυλαλανίνης από του στόματος σε δόσεις που κυμαίνονταν μεταξύ 50 <sup>(49-52)</sup> και 100 <sup>(53-55)</sup> mg / kg ΣΒ ημερησίως, σε συνδυασμό με UVA φωτοθεραπεία και τοπική εφαρμογή γέλης φαινυλαλανίνης <sup>(53)</sup> ή προπιονικής κλομπεταζόλης <sup>(54)</sup>. Το ποσοστό επίτευξης επαναμελάγχρωσης στους πάσχοντες ήταν αρκετά υψηλό, καθώς κυμαίνονταν μεταξύ 41%-95% των συμμετεχόντων, αυξανόταν με την πάροδο του χρόνου, ενώ και η αγωγή ήταν αρκετά ανεκτή <sup>(56)</sup>. Αξίζει να επισημανθεί, ωστόσο, ότι η χορήγηση φαινυλαλανίνης ως μονοθεραπεία δεν είχε την ίδια κλινική αποτελεσματικότητα εν συγκρίσει με τον συνδυασμό φαινυλαλανίνης - UVA, καταδεικνύοντας πιθανή συνεργική δράση της UVA ακτινοβολίας και της φαινυλαλανίνης σε κυτταρικό επίπεδο <sup>(53,56)</sup>.



**Εικόνα 43.12:** Προτεινόμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός διαταραχής του μεταβολισμού της Φαινυλαλανίνης στην λεύκη.

**1:** διαταραχή της πρόσληψης της φαινυλαλανίνης από τα κερατινοκύτταρα και μελανοκύτταρα, **2:** χαμηλή δραστηριότητα της αναγωγής της διϋδροπεριδίνης.

### Αναλγητική δράση

Τόσο η D-<sup>(57-59)</sup> όσο και η DL-φαινυλαλανίνη<sup>(60)</sup> φαίνεται ότι διαθέτουν ισχυρή αναλγητική δράση, η οποία επάγεται μέσω του ενδογενούς συστήματος ελέγχου του πόνου (endogenous analgesia system - EAS). Πιο συγκεκριμένα, τόσο η D- όσο και η DL-φαινυλαλανίνη αυξάνουν την δράση των εγκεφαλινών, οι οποίες μαζί με τις δυνορφίνες και τις ενδορφίνες αποτελούν τα ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια του οργανισμού. Τα ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια ενεργοποιούν το σύστημα αναλγησίας, με αποτέλεσμα την τροποποίηση του πόνου, καθώς:

1. αποτελούν κύριες νευροδιαβιβαστικές ουσίες του συστήματος αναλγησίας
2. αναστέλλουν, μέσω των υποδοχέων τους, τους ανασταλκικούς ενδιάμεσους νευρώνες του συστήματος αναλγησίας, αυξάνοντας έτσι την διεγερσιμότητά του συστήματος αναλγησίας.

Ειδικότερα οι εγκεφαλίνες, μέσω αναστολής των διαύλων ασβεστίου της κυτταρικής μεμβράνης των προσαγωγών νευρικών ινών πόνου τύπου C και Αδ, αναστέλλουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, προκαλώντας προσυναπτική αναστολή της διαβίβασης των αλγογόνων ερεθισμάτων στα οπίσθια κέρατα του ωπιαίου μυελού.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η D- και η DL-φαινυλαλανίνη αυξάνουν την δράση των εγκεφαλινών δεν έχει καθοριστεί, εικάζεται όμως ότι αναστέλλουν τον καταβολισμό τους, πιθανώς μέσω αναστολής της καρβοξυπεπτιδάσης Α<sup>(59)</sup>.

Η επίδραση της D- και της DL-φαινυλαλανίνης επί του ενδογενούς συστήματος ελέγχου του πόνου μέσω της αύξησης των εγκεφαλινών βρίσκει δυναμική εφαρμογή σε καταστάσεις χρόνιου άλγους καθώς και σε νοσήματα, τα οποία συνοδεύονται από ανεπάρκεια ενδογενών οπιοειδών, όπως η κατάθλιψη, η σχιζοφρένεια κλπ.<sup>(58-60)</sup> Παρά την ύπαρξη ωστόσο ορισμένων προκλινικών δεδομένων σε πάσχοντες από χρόνια άλγος, που περιγράφουν ένα ποσοστό απόκρισης που κυμαίνεται από 32% έως 75%, τα αποτελέσματα των διεξαχθεισών μελετών είναι αντικρουόμενα<sup>(57)</sup>.

Πρέπει να επισημανθεί ότι οι βιβλιογραφικές αναφορές που αφορούν στην κλινική αποτελεσματικότητα της D- και η DL-φαινυλαλανίνης είναι αρκετά περιορισμένες, με την πλειονότητα αυτών να αφορούν στην δεκαετία του '80<sup>(58-59)</sup>. Η ύπαρξη ωστόσο ενός αποδεδειγμένου μηχανισμού δράσης επί του ενδογενούς συστήματος ελέγχου του πόνου καθιστά την D- και την DL-φαινυλαλανίνη ως μόρια, γύρω από τα οποία αξίζει να διεξαχθεί εκτεταμένη έρευνα για τον ακριβή καθορισμό ή/και την ενίσχυση των φαρμακολογικών δράσεών τους<sup>(60)</sup>.

### Τυροσίνη στην κλινική πράξη

Οι κλινικές εφαρμογές της τυροσίνης αφορούν στην βελτίωση φυσιολογικών λειτουργιών, οι οποίες διαταράσσονται λόγω της διαταραχής της σύνθεσης των κατεχολαμινών, απόρροια είτε της γήρανσης (θερμορύθμιση) είτε στρεσογόνων παραγόντων (γνωστική λειτουργία).

#### Βελτίωση θερμορύθμισης στους ηλικιωμένους κατόπιν έκθεσης στο ψύχος

Ένας από τους σημαντικότερους ομοιοστατικούς μηχανισμούς που αφορούν στην θερμορύθμιση είναι η κινητοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ως απάντηση στην απόκλιση της θερμοκρασίας του πυρήνα του σώματος από τα προκαθορισμένα όρια. Ο πυρήνας αποτελεί το θερμικό διαμέρισμα του σώματος, που αποτελείται από τους ιστούς με την μεγαλύτερη παροχή αίματος και το οποίο διατηρεί ομοιόμορφη σταθερή θερμοκρασία, υψηλότερη αυτής των υπόλοιπων διαμερισμάτων.

Επί αύξησης της θερμοκρασίας του πυρήνα προκαλείται προτριχοειδική αγγειοδιαστολή, αυξάνοντας την ροή του αίματος προς την περιφέρεια και εφίδρωση, με τελικό αποτέλεσμα την αποβολή θερμότητας και την επάνοδο της θερμοκρασίας του πυρήνα στα φυσιολογικά όρια. Αντιθέτως, επί μείωσης της θερμοκρασίας κάτω από ένα προκαθορισμένο όριο οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που αυξάνουν την θερμοκρασία περιλαμβάνουν το ρίγος και την θερμογένεση, που δεν σχετίζεται με το ρίγος και την αγγειοσύσπαση. Αυτοί οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί στοχεύουν στην αποκατάσταση και διατήρηση της θερμοκρασίας του πυρήνα μέσα σε στενά όρια ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ) παρά τις μεγάλες διακυμάνσεις στην θερμοκρασία του περιβάλλοντος (ομοιοθερμία).

Η αγγειοσύσπαση λόγω του ψύχους αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους μηχανισμούς διατήρησης της θερμοκρασίας του οργανισμού, συμβαίνει στις αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις και ελέγχεται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (κεντρικοί  $\alpha_1$  αδρενεργικοί υποδοχείς και τοπικοί  $\alpha_2$  υποδοχείς).

Η αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος προϋποθέτει επάρκεια τυροσίνης για την διατήρηση των αυξημένων αναγκών βιοσύνθεσης και απελευθέρωσης των κατεχολαμινών. Η αυξημένη και παρατεταμένη βιοσύνθεση των κατεχολαμινών, ωστόσο, μπορεί να προκαλέσει εξάντληση των αποθεμάτων τυροσίνης<sup>(61-63)</sup>, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του ομοιοστατικού μηχανισμού της αγγειοσύσπασης λόγω του ψύχους. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να είναι εμφανέστερο στους ηλικιωμένους, στους οποίους η διαθέσιμη τυροσίνη για την βιοσύνθεση των κατεχολαμινών μειώνεται περαιτέρω

λόγω οξειδωτικού και νιτροζωτικού στρες<sup>(64-66)</sup>. Επιπροσθέτως, η γήρανση συνοδεύεται από μειωμένη αγγειοσύσπαση λόγω ψύχους<sup>(67-69)</sup>, λόγω αμβλείας νοραδρενεργικής απόκρισης<sup>(70,71)</sup>, αυξάνοντας την πιθανότητα υποθερμίας ακόμη και σε μικρές πτώσεις της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος.

Όλα τα παραπάνω, σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι η τοπική έγχυση διαλύματος ΒΗ<sub>4</sub> στο δέρμα ηλικιωμένων ομαλοποίησε την αγγειοσύσπαση λόγω ψύχους<sup>(71)</sup>, οδήγησαν στην διεξαγωγή μελετών για την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της από του στόματος χορήγησης τυροσίνης στην βελτίωση της αντίδρασης αγγειοσύσπασης των ηλικιωμένων στο ψύχος<sup>(72,73)</sup>. Σε αυτές, η από του στόματος χορήγηση 150 mg/kg L-τυροσίνης σε ηλικιωμένους οδήγησε στην βελτίωση της αντίδρασης αγγειοσύσπασης λόγω του ψύχους<sup>(72,73)</sup> και στην διατήρηση της θερμοκρασίας του πυρήνα του σώματος<sup>(73)</sup>.

Μάλιστα, η αγγειοσύσπαση και η διατήρηση της θερμοκρασίας του πυρήνα προσομοιάζε αυτές νεότερων σε ηλικία ενηλίκων, καταδεικνύοντας την τυροσίνη ως μια ασφαλή και αποτελεσματική συμπληρωματική αγωγή για την πρόληψη της υποθερμίας στους ηλικιωμένους, κατόπιν έκθεσης στο ψύχος<sup>(73)</sup>.

#### **Πρόληψη της βραχυπρόθεσμης διαταραχής της γνωστικής λειτουργίας σε νοπτικά απαιτητικές καταστάσεις και σε καταστάσεις στρες**

Ως πρόδρομο βιοχημικά μόριο της ντοπαμίνης και της νορεπινεφρίνης, η τυροσίνη καθίσταται απαραίτητη σε καταστάσεις οι οποίες συνοδεύονται από αυξημένη βιοσύνθεση και απελευθέρωση των συγκεκριμένων κατεχολαμινών στο ΚΝΣ<sup>(74)</sup>. Τέτοιες είναι η εξωγενής έκθεση σε στρεσογόνα ερεθίσματα (ιδιαίτερα καταστάσεις φυσικού στρες, όπως η έκθεση σε ψύχος, σε ήπια υποξία, σε παρατεταμένη έλλειψη ύπνου κ.λ.π.)<sup>(75)</sup> και νοπτικά απαιτητικές καταστάσεις<sup>(74,76-79)</sup>. Η μείωση των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο που συνοδεύει τις καταστάσεις αυτές, προκαλεί μια σταδιακή μείωση της γνωστικής λειτουργίας και νοπτικής επίδοσης.

Σε αυτές τις καταστάσεις η χορήγηση τυροσίνης (2-20 gr ημερησίως) σε υγιείς νέους ενήλικες φαίνεται ότι προλαμβάνει την βραχυπρόθεσμη έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας που προκύπτει ως απόρροια της εξάντλησης των κατεχολαμινών στο ΚΝΣ μέσω της αναπλήρωσής τους<sup>(74-79)</sup>.

Δεν έχει καθοριστεί το εάν η αποκατάσταση των κατεχολαμινών αφορά πρωτίστως στην νορεπινεφρίνη στον υπομέλανα τόπο, η οποία εμπλέκεται σε λειτουργίες όπως η προσοχή, ή στην ντοπαμίνη στις προμετωπιαίες

& ραβδωτές περιοχές, η οποία εμπλέκεται στην μνήμη εργασίας ή και στις δυο<sup>(74)</sup>. Το όφελος από την χορήγηση της τυροσίνης στις ανωτέρω μελέτες παρουσίαζε σημαντικές διακυμάνσεις, γεγονός που οφείλεται πιθανόν στην ύπαρξη γενετικής ποικιλομορφίας, η οποία αντικατοπτρίζεται σε διαφορές στο επίπεδο του μεταβολισμού των κατεχολαμινών μεταξύ των συμμετεχόντων, επηρεάζοντας έτσι την αποτελεσματικότητα χορήγησης της τυροσίνης<sup>(80,81)</sup>.

Αξίζει να επισημανθεί ότι η χορήγηση τυροσίνης δεν συνοδεύεται από αποκατάσταση των επιπέδων των κατεχολαμινών σε νευροψυχιατρικές παθήσεις, στις οποίες τα επίπεδά τους είναι υποβέλτιστα λόγω διαταραχής στην σύνθεση ή/και τον μεταβολισμό τους (π.χ. νόσος Parkinson)<sup>(82)</sup>.

## **Ασφάλεια λήψης Φαινυλαλανίνης και Τυροσίνης**

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες Φαινυλαλανίνης**

Οι συνθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες λήψης φαινυλαλανίνης αφορούν στο γαστρεντερικό και το ΚΝΣ και περιλαμβάνουν επιγαστραλγία, ναυτία, έμετο, δυσκοιλιότητα, ζάλη, κεφαλαλγία, αϋπνία, άγχος και υπομανία<sup>(83)</sup>. Σε άτομα που λαμβάνουν αντιψυχωσική αγωγή μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης ή να προκληθεί επιδείνωση της όψιμης δυσκινησίας<sup>(84)</sup>.

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες Τυροσίνης**

Η τυροσίνη είναι γενικά πολύ καλά ανεκτή ακόμη και σε ημερήσιες δόσεις 150 mg/kg ΣΒ, έως 3 μήνες συνεχόμενης χορήγησης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες λήψης τυροσίνης είναι σπάνιες και περιλαμβάνουν επιγαστραλγία, ναυτία, κεφαλαλγία, αρθραλγίες και κόπωση<sup>(74)</sup>. Στην βιβλιογραφία ανευρίσκεται μια αναφορά για αύξηση των σακκαδικών κινήσεων του οφθαλμού σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια, στους οποίους χορηγήθηκε τυροσίνη<sup>(85)</sup>.

### **Αντενδείξεις**

#### **Αντενδείξεις χορήγησης Φαινυλαλανίνης**

Η λήψη της φαινυλαλανίνης αντενδείκνυται σε πάσχοντες από φαινυλκετονουρία.

#### **Αντενδείξεις χορήγησης Τυροσίνης**

Η λήψη της τυροσίνης αντενδείκνυται σε πάσχοντες από διαταραχές του οξειδωτικού καταβολισμού της τυροσίνης (τυροσιναιμία I, II, III και αλκαπτονουρία).

## Προφυλάξεις

### Προφυλάξεις χορήγησης Φαινυλαλανίνης

Η χορήγηση φαινυλαλανίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσική αγωγή πρέπει να γίνεται με προσοχή, καθώς μπορεί να αυξηθεί η πιθανότητα εμφάνισης ή να προκληθεί επιδείνωση της όψιμης δυσκινησίας <sup>(84)</sup>. Επίσης, σε άτομα που λαμβάνουν αναστολείς MAO η χορήγηση φαινυλαλανίνης πρέπει να γίνεται με προσοχή, καθώς μπορεί να προκληθεί υπερτασική κρίση <sup>(86,88)</sup>.

### Προφυλάξεις χορήγησης Τυροσίνης

Η χορήγηση τυροσίνης σε άτομα που λαμβάνουν αναστολείς MAO πρέπει να γίνεται με προσοχή, καθώς μπορεί να προκληθεί υπερτασική κρίση. Επίσης, πάσχοντες από υπερθυρεοειδισμό πρέπει να λαμβάνουν τυροσίνη υπό ιατρική σύσταση και παρακολούθηση της θυρεοειδικής τους λειτουργίας, λόγω της συμμετοχής της τυροσίνης στην βιοσύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών <sup>(87)</sup>.

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

### Φαινυλαλανίνη

Η διατροφική πρόσληψη φαινυλαλανίνης δεν αντενδείκνυται στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Αντιθέτως, η χορήγηση της φαινυλαλανίνης ως συμπληρώματος διατροφής συνιστάται να αποφεύγεται τόσο κατά την διάρκεια της κύησης, καθώς αυξάνει η πιθανότητα εμφάνισης δυσπλασιών (προσώπου, νευρικού και καρδιαγγειακού συστήματος), όσο και κατά την διάρκεια της γαλουχίας, λόγω έλλειψης

στοιχείων σχετικά με την μακροχρόνια ασφάλεια χορήγησης <sup>(86)</sup>.

### Τυροσίνη

Η διατροφική πρόσληψη τυροσίνης δεν αντενδείκνυται στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Αντιθέτως, η χορήγηση της τυροσίνης ως συμπληρώματος διατροφής συνιστάται να αποφεύγεται τόσο κατά την διάρκεια της κύησης, όσο και κατά την διάρκεια της γαλουχίας, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την μακροχρόνια ασφάλεια χορήγησης <sup>(87)</sup>.

## Αλληλεπιδράσεις

### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις Φαινυλαλανίνης

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις της φαινυλαλανίνης περιγράφονται στον **Πίνακα 43.5**.

Η σημαντικότερη και πιο σοβαρή φαρμακευτική αλληλεπίδραση της φαινυλαλανίνης είναι η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ή/και η επιδείνωση της όψιμης δυσκινησίας σε άτομα που λαμβάνουν αγωγή με αντιψυχωσικά. Η όψιμη δυσκινησία εκδηλώνεται κλινικά με ακούσιες, συνεχείς, σχεδόν ρυθμικές κινήσεις της γλώσσας, των χειλέων, των περιστοματικών μυών και της γνάθου και αποτελεί σπάνια αλλά κλασική ανεπιθύμητη ενέργεια των αντιψυχωσικών. Η ακριβής παθοφυσιολογία της όψιμης δυσκινησίας δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή. Εκτιμάται ότι ο μακροχρόνιος φαρμακευτικός αποκλεισμός των υποδοχέων ντοπαμίνης D2 από τα αντιψυχωσικά οδηγεί σε βιολογικές μεταβολές, που καθιστούν τους υποδοχείς ντοπαμίνης D1 υπερευαίσθητους (Dopamine receptor Super Sensitivity). Καθώς οι υποδοχείς ντοπαμίνης D1

### ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΟΥΝ ΜΕ ΤΗΝ ΦΑΙΝΥΛΑΛΑΝΙΝΗ

Φάρμακο	Αλληλεπίδραση
L-Dopa	Η συγχορήγηση φαινυλαλανίνης με L-Dopa μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της συμπτωματολογίας της νόσου του Parkinson.
Βακλοφαίνη	Η φαινυλαλανίνη μειώνει την απορρόφηση της βακλοφαίνης.
Αναστολείς MAO	Η συγχορήγηση φαινυλαλανίνης με αναστολείς MAO μπορεί να προκαλέσει υπερτασική κρίση.
Αντιψυχωσικά	Η συγχορήγηση φαινυλαλανίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσική αγωγή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ή να επιδεινώσει την όψιμη δυσκινησία.

Πίνακας 43.5: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις Φαινυλαλανίνης.

## ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΟΥΝ ΜΕ ΤΗΝ ΤΥΡΟΣΙΝΗ

Φάρμακο	Αλληλεπίδραση
L-Dopa	Η τυροσίνη μειώνει την απορρόφηση της L-Dopa και ως εκ τούτου μπορεί να μειώσει την δράση της.
Θυροξίνη	Η τυροσίνη συμμετέχει στην σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών και ως εκ τούτου η συγχορήγησή της σε άτομα που λαμβάνουν θυροξίνη μπορεί θεωρητικά να αυξήσει το φαρμακολογικό αποτέλεσμα και την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.
Αναστολείς MAO	Η συγχορήγηση τυροσίνης με αναστολείς MAO μπορεί να προκαλέσει υπερτασική κρίση.

Πίνακας 43.6: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις Τυροσίνης.

βρίσκονται κατεχοκίνη σε περιοχές του εγκεφάλου που ρυθμίζουν την κινητικότητα, η υπερευαισθησία τους έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση ακούσιων κινήσεων. Ως εκ τούτου, σε καταστάσεις που αυξάνεται η δράση ντοπαμίνης στους ήδη υπερευαίσθητους υποδοχείς (όπως σε απόσυρση του φαρμάκου, οπότε και αυξάνεται ο αριθμός των διαθέσιμων υποδοχέων, ή σε χορήγηση φαινυλαλανίνης, οπότε και αυξάνεται η ποσότητα της διαθέσιμης ντοπαμίνης), αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης ή επιδεινώνεται η όψιμη δυσκινησία <sup>(84)</sup>.

**Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις Τυροσίνης**

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις της τυροσίνης περιγράφονται στον **Πίνακα 43.6**.

Η σημαντικότερη και πιο σοβαρή φαρμακευτική αλληλεπίδραση της τυροσίνης είναι η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης υπερτασικής κρίσης σε άτομα που λαμβάνουν αναστολείς MAO. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι ο ακόλουθος: μια μικρή ποσότητα τυροσίνης μετατρέπεται στον εντερικό βλεννογόνο σε τυραμίνη με την επίδραση της οξειδάσης της τυραμίνης <sup>(88)</sup>. Η τυραμίνη αποτελεί ένα εμμέσως δρών συμπαθη-

τικομιμπτικό, το οποίο ανευρίσκεται φυσιολογικά και σε αρκετά τρόφιμα, όπως τυριά (ιδιαίτερα τα υπερωρίμα), φρούτα (αβοκάντο και μπανάνες), αλκοολούχα ποτά (κόκκινα κρασιά, λικέρ, μπύρα), ψάρια (ρέγκες, χαβιάρι, γαρίδες), αλλαντικά (λουκάνικα, σαλάμι), φάβα και σάλτσα σόγιας και το οποίο καταβολίζεται στο έντερο και το ήπαρ από την MAO (Μονοαμινοοξειδάση) <sup>(88)</sup>. Επί αναστολής της MAO, αναστέλλεται ο μεταβολισμός της, με αποτέλεσμα την αύξηση των συγκεντρώσεών της στο πλάσμα, η οποία προκαλεί αυξημένη ελευθέρωση της νορεπινεφρίνης και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης υπερτασικής κρίσης <sup>(88)</sup>.

Ο κίνδυνος αυτός αν και υπαρκτός είναι σημαντικά μικρότερος σε συγχορήγηση φαινυλαλανίνης και αναστολέων MAO.

**Αλληλεπιδράσεις Τυροσίνης με μικροθρεπτικά συστατικά**

Ο μεταβολισμός της τυροσίνης μπορεί να επηρεαστεί από το status σιδήρου του οργανισμού, καθώς η ανεπάρκεια του σιδήρου προκαλεί διαταραχή της λειτουργικότητας της υδροξυλάσης της τυροσίνης <sup>(1)</sup>.

**Βιβλιογραφία**

- Gerald Litwack, Human Biochemistry 2018, Chapter: Metabolism of Amino Acids. (pp.359-394).
- N. V. Bhagavan, Chung-Eun Ha Essentials of Medical Biochemistry: With Clinical Cases. Chapter 15: Protein and Amino Acid Metabolism.
- Munro, H. N. (1976). Absorption and metabolism of amino acids with special emphasis on phenylalanine. Journal of Toxicology and Environmental Health, 2(1), 189–206.
- Miller, L. L. 1962. The role of the liver and the non-hepatic tissues in the regulation of free amino acid levels in the blood. In Amino acid pools, ed. J.T. Holden, pp. 708-721. Amsterdam: Elsevier.
- Kaufman, S. 1974. Properties of the protein-dependent aromatic amino acid hydroxylases. In Aromatic amino acids in the brain, pp. 85-108. CIBA Foundation Symposium 22. Amsterdam:Elsevier
- Stein, W. H., Beam, A. G. and Moore, S. 1954. The amino acid content of the blood and urine in Wilson's disease. J. Clin. Invest. 33:410-419.
- Woolf, L. I. 1951. Excretion of conjugated phenyl acetic acid in phenylketonuria. Biochem. J.49:ix-x.
- Nutritional and Herbal Therapies for Children and Adolescents. A Handbook for Mental Health Clinicians. Pages 141-187
- Cao, Wei; Zhou, Xuhao; McCallum,



- Naneke C.; Hu, Ziyang; Ni, Qing Zhe; Kapoor, Utkarsh; Heil, Christian M.; Cay, Kristine S.; Zand, Tara; Mantanona, Alex J.; Jayaraman, Arthi (2021-02-09). "Unraveling the Structure and Function of Melanin through Synthesis". *Journal of the American Chemical Society*
10. Shimizu's Textbook of Dermatology, Chapter 1: Structure and Function of the Skin page 10. First published 2007. ISBN:978-4-521-67921-1
  11. Κώτση Αικατερίνη, Ουζούνογλου Βασιλική, Ταφλαμπά Ιωάννα. Το οξειδωτικό στρες στη γηραιά μέλαινα ουσία και στην αιτιολογία της νόσου του Parkinson. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών Τμήμα Βιολογίας
  12. Double KL (2006). "Functional effects of neuromelanin and synthetic melanin in model systems". *J Neural Transm.* 113 (6): 751–756.
  13. B N La Du Jr. Alcaptonuria and ochronotic arthritis. *Mol Biol Med.* 1991 Feb;8(1):31-8.
  14. P A Cooper. Alkaptonuria with ochronosis. *Proc R Soc Med.* 1951 Nov;44(11):917.
  15. J J Bunim et al. Alcaptonuria; clinical staff conference at the National Institutes of Health. *Ann Intern Med.* 1957 Dec;47(6):1210-24.
  16. Eva Morava et al. Reversal of clinical symptoms and radiographic abnormalities with protein restriction and ascorbic acid in alkaptonuria. *Ann Clin Biochem.* 2003 Jan;40(Pt 1):108-11.
  17. Wendy J Introne et al. A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria. *Mol Genet Metab.* 2011 Aug;103(4):307-14
  18. Biswas S, Lloyd IC. Oculocutaneous albinism. *Arch Dis Child.* 80:565-569, 1999
  19. Carden S, Boissy R, Schoettker et al. Albinism: modern molecular diagnosis. *Br J Ophthalmol.* 82:189-195, 1998
  20. Oetting WS, Garrett SS, Brott M, King RA. P gene mutations associated with oculocutaneous albinism type II (OCA2). *Hum Mutat.* 25:323, 2005
  21. Toyofuku K, Valencia JC, Kushimoto T et al. The etiology of Oculocutaneous albinism (OCA) type II: the pink protein modulates the processing and transport of tyrosinase. *Pigment Cell Res.* 15:217-224, 2002
  22. Rundshagen U, Zuhlke C, Opitz S et al. Mutations in the MATP gene in five German patients affected by oculocutaneous albinism type 4. *Hum Mutat.* 23:106-110, 2004
  23. Graf J, Hodgson R, van Daal A. Single nucleotide polymorphisms in the MATP gene are associated with normal human pigmentation variation. *Hum Mutat.* 25:278-284, 2005
  24. Rare Disease Database: Oculocutaneous Albinism/ <https://rare-diseases.org/rare-diseases/oculocutaneous-albinism/>
  25. Carlsson A, 2001. A paradigm shift in brain research. *Science* 294:1021–1024.
  26. Cools AR, Van Rossum JM, 1976. Excitation-mediating and inhibition-mediating dopamine-receptors: a new concept towards a better understanding of electrophysiological, biochemical, pharmacological, functional and clinical data. *Psychopharmacologia* 45 (3): 243–254
  27. Kebabian JW, Petzold GL, Greengard P, 1972. Dopamine-sensitive adenylyl cyclase in caudate nucleus of rat brain, and its similarity to the 'dopamine receptor'. *Proc Nat Acad Sci USA.* 69:2145–2149
  28. Spano PF, Govoni S, Trabucchi M, 1978. Studies on the pharmacological properties of dopamine receptors in various areas of the central nervous system. *Adv Biochem Psychopharmacol* 19:155–165
  29. Ellenbroek BA, Homberg J, Verheij M, Spooen W, van den Bos R, Martens G, 2014. "Alexander Rudolf Cools (1942-2013)". *Psychopharmacology* 231 (11): 2219–2222.
  30. Azad MB et al. "Nonnutritive sweeteners and cardio metabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies". *CMAJ.* 189 (28): E929–E939, July 2017.
  31. Rogers PJ et al. "Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies". *International Journal of Obesity.* 40 (3): 381–94, March 2016.
  32. Miller PE, Perez V. "Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies". *The American Journal of Clinical Nutrition.* 100 (3): 765–77, September 2014.
  33. Nonnutritive Sweeteners: Current Use and Health Perspectives. A Scientific Statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation.* 2012;126:509-519.
  34. Henkel, John (November–December 1999). "Sugar Substitutes: Americans Opt for Sweetness and Lite". *FDA Consumer.*
  35. Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). *EFSA Journal* 2013;11(12):3496.
  36. "D-phenylalanine: Biological activity". *The IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY.*
  37. "D-phenylalanine: Clinical data". *The IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY.*
  38. Christianson DW, Mangani S, Shoham G, Lipscomb WN "Binding of D-phenylalanine and D-tyrosine to carboxypeptidase A". *The Journal of Biological Chemistry.* 264 (22): 12849–53.
  39. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA).
  40. WHO/FAO/UNU (World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations/United Nations University), 2007. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation, WHO Technical Report Series, No 935. Geneva.
  41. IoM (Institute of Medicine), 2005. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, 1467 cholesterol, protein, and amino acids. National Academies Press, Washington D.C.
  42. H C Sabelli, J I Javaid. Phenylethylamine modulation of affect: therapeutic and diagnostic implications. *Neuropsychiatry Clin Neurosci.* Winter 1995;7(1):6-14.
  43. Marion E. Wolf, A.D. Mosnaim. Phenylethylamine in neuropsychiatric disorders. *General Pharmacology: The Vascular System.* Volume 14, Issue 4, 1983, Pages 385-390.
  44. Growdon J. H., Cohen, E. L., Wurtmann, R. J. (1977). Treatment of brain disease with dietary precursors of neurotransmitters. *Ann. Int. Med.* 86: 337-339.
  45. Karin U Schallreuter, Bhaven Chavan, Hartmut Rokos, Nigel Hibberts, Angela Panske, John M Wood. Decreased phenylalanine uptake and turnover in patients with vitiligo. *Mol Genet Metab.* 2005 Dec;86 Suppl 1:S27-33.
  46. K U Schallreuter, J M Wood, I Ziegler, K R Lemke, M R Pittelkow, N J Lindsey, M Gütlich. Defective tetrahydrobiopterin and catecholamine biosynthesis in the depigmentation disorder vitiligo. *Biochim Biophys Acta.* 1994 May 25;1226(2):181-92.
  47. K U Schallreuter, J M Wood, M R Pittelkow, M Gütlich, K R Lemke, W Rödl, N N Swanson, K Hitzemann, I Ziegler. Regulation of melanin biosynthesis in the human epidermis by tetrahydrobiopterin. *Science.* 1994 Mar 11;263(5152):1444-6.
  48. G R Kuiters, J M Hup, A H Siddiqui, R H Cormane. Oral phenylalanine loading and sunlight as source of UVA irradiation in vitiligo on the Caribbean Island of Curacao NA. *J Trop Med Hyg.* 1986 Jun;89(3):149-55.

49. B Thiele, G K Steigleder. Repigmentation treatment of vitiligo with L-phenylalanine and UVA irradiation. *Z Hautkr.* 1987 Apr 1;62(7):519-23.
50. R H Cormane, A H Siddiqui, W Westerhof, R B Schutgens. Phenylalanine and UVA light for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol Res.* 1985;277(2):126-30.
51. A H Siddiqui, L M Stolk, R Bhaggoe, R Hu, R B Schutgens, W Westerhof. L-phenylalanine and UVA irradiation in the treatment of vitiligo. *Dermatology.* 1994;188(3):215-8.
52. G R Kuiters, J M Hup, A H Siddiqui, R H Cormane. Oral phenylalanine loading and sunlight as source of UVA irradiation in vitiligo on the Caribbean Island of Curacao NA. *J Trop Med Hyg.* 1986 Jun;89(3):149-55.
53. C Antoniou, H Schulpis, T Michas, A Katsambas, N Frajls, S Tsagaraki, J Stratigos. Vitiligo therapy with oral and topical phenylalanine with UVA exposure. *Int J Dermatol.* 1989 Oct;28(8):545-7.
54. Francisco Camacho, José Mazuecos. Oral and topical L-phenylalanine, clobetasol propionate, and UVA/sunlight—a new study for the treatment of vitiligo. *J Drugs Dermatol.* 2002 Sep;1(2):127-31.
55. C H Schulpis, C Antoniou, T Michas, J Strarigos. Phenylalanine plus ultraviolet light: preliminary report of a promising treatment for childhood vitiligo. *Pediatr Dermatol.* 1989 Dec;6(4):332-5.
56. Brandon E Cohen, Nada Elbuluk, Euphemia W Mu, Seth J Orlow. Alternative Systemic Treatments for Vitiligo: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2015 Dec; 16(6):463-74.
57. N E Walsh, S Ramamurthy, L Schoenfeld, J Hoffman. Analgesic effectiveness of D-phenylalanine in chronic pain patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 1986 Jul;67(7):436-9.
58. S Ehrenpreis. Analgesic properties of enkephalinase inhibitors: animal and human studies. *Prog Clin Biol Res.* 1985;192:363-70.
59. S Ehrenpreis. D-phenylalanine and other enkephalinase inhibitors as pharmacological agents: implications for some important therapeutic application *Acupunct Electrother Res.* 1982;7(2-3):157-72.
60. A L Russell, M F McCarty. DL-phenylalanine markedly potentiates opiate analgesia - an example of nutrient/pharmaceutical up-regulation of the endogenous analgesia system. *Med Hypotheses.* 2000 Oct;55(4):283-8.
61. Fernstrom JD (1983). Role of precursor availability in control of monoamine biosynthesis in brain. *Physiol Rev* 63,484–546.
62. Weiner N, Lee FL, Dreyer E & Barnes E (1978). The activation of tyrosine hydroxylase in noradrenergic neurons during acute nerve stimulation. *Life Sci* 22, 1197–1215.
63. Lovenberg W, Bruckwick EA & Hanbauer I (1975). ATP, cyclic AMP, and magnesium increase the affinity of rat striatal tyrosine hydroxylase for its cofactor. *Proc Natl Acad Sci USA* 72, 2955–2958.
64. Kochman A, Koska C & Metodiewa D (2002). Sub molecular adventures of brain tyrosine: what are we searching for now? *Amino Acids* 23, 95–101.
65. Reiter CD, Teng RJ & Beckman JS (2000). Superoxide reacts with nitric oxide to nitrate tyrosine at physiological pH via peroxyxynitrite. *J Biol Chem* 275, 32460–32466.
66. Blanchard-Fillion B, Souza JM, Friel T, Jiang GC, Vrana K, Sharov V, Barron L, Schoneich C, Quijano C, Alvarez B, Radi R, Przedborski S, Fernando GS, Horwitz J & Ischiropoulos H (2001). Nitration and inactivation of tyrosine hydroxylase by peroxyxynitrite. *J Biol Chem* 276, 46017–46023.
67. Kenney WL & Armstrong CG (1996). Reflex peripheral vasoconstriction is diminished in older men. *J Appl Physiol* 80, 512–515.
68. Lang JA, Holowatz LA & Kenney WL (2009). Local tetrahydrobiopterin administration augments cutaneous vasoconstriction in aged humans. *J Physiol* 587, 3967–3974.
69. Thompson CS & Kenney WL (2004). Altered neurotransmitter control of reflex vasoconstriction in aged human skin. *J Physiol* 558, 697–704.
70. Thompson CS, Holowatz LA & Kenney WL (2005). Cutaneous vasoconstrictor responses to norepinephrine are attenuated in older humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288, R1108–R1113.
71. Lang JA, Holowatz LA & Kenney WL (2010). Localized tyrosine or tetrahydrobiopterin supplementation corrects the age-related decline in cutaneous vasoconstriction. *J Physiol* 588, 1361–1368.
72. James A. Lang and Kevin A. Smaller. Oral L-tyrosine supplementation augments the vasoconstriction response to whole-body cooling in older adults. *Exp Physiol* 102.7 (2017) pp 835–844.
73. James A. Lang et al Oral L-Tyrosine Supplementation Improves Core Temperature Maintenance in Older Adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* October 2019 .
74. Bryant J Jongkees, Bernhard Hommel, Simone Kühn, Lorenza S, Colzato. Effect of tyrosine supplementation on clinical and healthy populations under stress or cognitive demands—A review. *J Psychiatr Res.* 2015 Nov;70:50-7.
75. Simon N Young. L-tyrosine to alleviate the effects of stress? *J Psychiatry Neurosci.* 2007 May;32(3):224.
76. Steenbergen, L., Sellaro, R., Hommel, B., & Colzato, L.S. (2015). Tyrosine promotes cognitive flexibility: evidence from proactive vs. reactive control during task switching performance. *Neuropsychologia*, 69, 50-55.
77. Thomas, J. R., Lockwood, P. A., Sing, A., & Deuster, P. A. (1999). Tyrosine improves working memory in a multitasking environment. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 64, 495–500.
78. Colzato, L. S., Jongkees, B. J., Sellaro, R., van den Wildenberg, W., & Hommel, B. (2014). Eating to stop: Tyrosine supplementation enhances inhibitory control but not response execution. *Neuropsychologia*, 62, 398-402.
79. Colzato, L. S., Jongkees, B., Sellaro, R. & Hommel B (2013). Working memory reloaded: Tyrosine repletes updating in the N-Back task. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 7, 200.
80. Lorenza S Colzato, Laura Steenbergen, Roberta Sellaro, Ann-Kathrin Stock, Larissa Arning, Christian Beste. Effects of l-Tyrosine on working memory and inhibitory control are determined by DRD2 genotypes: A randomized controlled trial. *Cortex.* 2016 Sep;82:217-224.
81. Bryant J. Jongkees, Bernhard Hommel, Lorenza S. Colzato. People are different: tyrosine's modulating effect on cognitive control in healthy humans may depend on individual differences related to dopamine function. *Front Psychol.* 2014; 5: 1101.
82. Zhu, Y.Z., Zhang, J., Zeng, Y.J., 2012. Overview of tyrosine hydroxylase in Parkinson's disease. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 11, 350e358.
83. George Kapalka. Nutritional and Herbal Therapies for Children and Adolescents. 1st Edition. A Handbook for Mental Health Clinicians.
84. D M Mosnik, B Spring, K Rogers, S Baruah. Tardive dyskinesia exacerbated after ingestion of phenylalanine by schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology.* 1997 Feb;16(2):136-46.
85. Deutsch, S.I., Rosse, R.B., Schwartz, B.L., Banay-Schwartz, M., McCarthy, M.F., Johri, S.K., 1994. L-tyrosine pharmacotherapy of schizophrenia: preliminary data. *Clin. Neuropharmacol.* 17, 53e62.
86. <https://www.rxlist.com/phenylalanine/supplements.htm>.
87. <https://www.rxlist.com/tyrosine/supplements.htm>.
88. Jacquelyn L Bainbridge, Robert Lee Page 2nd, J Mark Ruscin. Elucidating the mechanism of action and potential interactions of MAO-B inhibitors. *Neurol Clin.* 2008 Aug;26(3 Suppl):S85-96, vi.



## 44. Αμινοξέα Διακλαδισμένης Αλύσου (Branched-Chain Amino Acids, BCAAs)

### Εισαγωγή

Τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου (BCAAs) περιλαμβάνουν την βαλίνη, την λευκίνη και την ισολευκίνη. Η πλευρική αλυσίδα των BCAAs παρουσιάζει διακλάδωση, γεγονός στο οποίο οφείλεται η ονοματολογία τους. Πιο συγκεκριμένα, η βαλίνη διαθέτει ως πλευρική αλυσίδα μια ισοπρότυλο ομάδα ( $R=(CH_3)_2CH-$ ) με διακλάδωση στον β-άνθρακα, η λευκίνη μια ισοβούτυλο ομάδα ( $R=(CH_3)_2CHCH_2-$ ) με διακλάδωση στον γ-άνθρακα και η ισολευκίνη μια δευτεροταγή βούτυλο ομάδα ( $R=CH_3CH_2CH(CH_3)-$ ) με διακλάδωση στον β-άνθρακα <sup>(1)</sup> (**Εικόνα 44.1**). Πέραν της διακλαδωμένης δομής των πλευρικών αλυσίδων, η χημική τους δομή (αλκυλομάδες) ταξινομεί τα BCAAs στα μη πολικά, υδρόφοβα αμινοξέα. Οι πλευρικές αλυσίδες των τριών BCAAs διαφέρουν στο μέγεθος, στην δομή και στον βαθμό υδροφοβίας και κατά συνέπεια ενσωματώνονται και λειτουργούν με διαφορετικό τρόπο στις διάφορες μοριακές δομές.

Τα BCAAs αποτελούν τα αφθονότερα εκ των απαραίτητων αμινοξέων, καθώς οι περισσότερες πρωτεΐνες που προσλαμβάνονται με την διατροφή τα περιέχουν περίπου σε ποσοστό 15%-20%. Το ποσοστό αυτό αντιστοιχεί στο 35% των ημερησίων αναγκών σε απαραίτητα αμινοξέα <sup>(2)</sup>.

Πέραν της συμμετοχής τους στην σύνθεση αζωτούχων

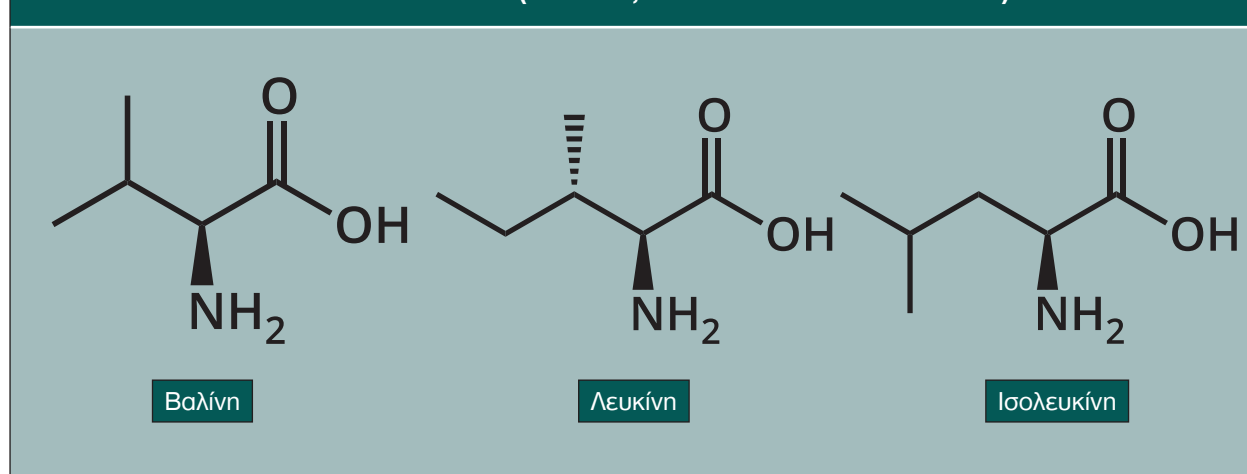
ενώσεων, τα BCAAs δρουν και ως μόρια σηματοδότησης σε σηματοδοτικά μονοπάτια, τα οποία συμμετέχουν στην ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων, στην σύνθεση των πρωτεϊνών, στην εντερική υγεία και στην ανοσιακή απόκριση. Το σημαντικότερο εξ αυτών είναι το σηματοδοτικό μονοπάτι mTORC1 (μηχανιστικός στόχος της ραπαμυκίνης) <sup>(3)</sup>.

Επιπροσθέτως, πληθώρα δεδομένων της τελευταίας δεκαετίας υποστηρίζουν ότι τα BCAAs και οι μεταβολίτες τους θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως πιθανοί βιοδείκτες νοσημάτων, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, ο καρκίνος και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, καθώς τα νοσήματα αυτά συνδέονται στενά με τον καταβολισμό και την ομοιοστασία των BCAAs. Ως εκ τούτου, η βελτιστοποίηση της διατροφικής πρόσληψης των BCAAs θα μπορούσε να έχει θετική επίδραση σε παραμέτρους που σχετίζονται παθοφυσιολογικά με τα νοσήματα αυτά <sup>(3)</sup>.

### Μεταβολισμός των BCAAs

Ο μεταβολισμός των BCAAs εμφανίζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς παρουσιάζει ορισμένα μοναδικά χαρακτηριστικά (π.χ. δεν μεταβολίζονται στο ήπαρ). Επίσης, ασκώντας κεντρικό ρυθμιστικό ρόλο σε πολλαπλά επίπεδα στην ομοιοστασία του οργανισμού (σύνθεση των πρωτεϊνών στους μύς, έκκριση της ινσουλίνης, μεταβολισμός των αμινοξέων στον εγκέφαλο κλπ.), έχει ως αποτέλεσμα να υφίσταται σημαντικές διαφοροποιήσεις σε μια πληθώρα παθολογικών καταστάσεων. Το γεγονός αυτό μάλιστα υποδηλώνει έναν δυνητικό ρόλο στην χρήση των BCAAs ως βιοδεικτών σε μια πληθώρα νοσημάτων, τα οποία εμπλέκονται στον μεταβολισμό τους.

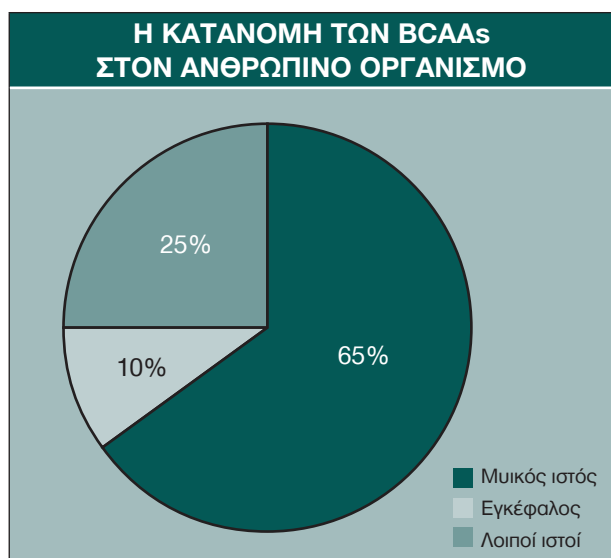
#### ΔΟΜΗ ΤΩΝ BCAAs (ΒΑΛΙΝΗ, ΙΣΟΛΕΥΚΙΝΗ ΚΑΙ ΛΕΥΚΙΝΗ)



**Εικόνα 44.1: Χημική δομή των BCAAs (Βαλίνη, Ισολευκίνη και Λευκίνη).** Τα BCAAs (Αμινοξέα Διακλαδισμένης Αλύσου) παρουσιάζουν διακλάδωση στην πλευρική τους αλυσίδα, γεγονός στο οποίο οφείλεται η ονοματολογία τους. Η βαλίνη διαθέτει ως πλευρική αλυσίδα μια ισοπρότυλο ομάδα ( $R=(CH_3)_2CH-$ ) με διακλάδωση στον β-άνθρακα, η λευκίνη μια ισοβούτυλο ομάδα ( $R=(CH_3)_2CHCH_2-$ ) με διακλάδωση στον γ-άνθρακα και η ισολευκίνη μια δευτεροταγή βούτυλο ομάδα ( $R=CH_3CH_2CH(CH_3)-$ ) με διακλάδωση στον β-άνθρακα.

## Η κατανομή των BCAAs στον ανθρώπινο οργανισμό

Η κατανομή των BCAAs μετά την απορρόφησή τους από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου είναι χαρακτηριστική, καθώς το 65% του συνολικού ποσοστού εισέρχεται στον μυϊκό ιστό, το 10% στον εγκέφαλο και το υπόλοιπο 25% στους άλλους ιστούς, με το μεγαλύτερο ποσοστό να αφορά στο έντερο (Εικόνα 44.2).



Εικόνα 44.2: Η κατανομή των BCAAs στον ανθρώπινο οργανισμό.

Στους ιστούς χρησιμοποιούνται, στα πλαίσια σύνθεσης πρωτεϊνών, ως σηματοδοτικά μόρια ή ως υποστρώματα για την παραγωγή ενέργειας. Το μεγαλύτερο μέρος της πρωτεϊνοσύνθεσης λαμβάνει χώρα στους μύς, με το 1/3 των μυϊκών πρωτεϊνών να συνίσταται από BCAAs<sup>(4)</sup>.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η είσοδος των BCAAs στο ΚΝΣ, καθώς διέρχονται ταχύτατα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό διαμέσου του ειδικού μεταφορέα των L-αμινοξέων, που βρίσκεται στο τοίχωμα των τριχοειδών. Ο ίδιος μεταφορέας χρησιμοποιείται και από τα αρωματικά αμινοξέα (AAA), όπως είναι η τρυπτοφάνη, η φαινυλαλανίνη και η τυροσίνη, με αποτέλεσμα ο ανταγωνισμός τους να επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα των αμινοξέων αυτών στο ΚΝΣ και ως εκ τούτου τις βιολογικές λειτουργίες που εξαρτώνται από αυτά, όπως η σύνθεση των νευροδιαβιβαστών.

## Καταβολισμός των BCAAs

Τα BCAAs, που δεν χρησιμοποιούνται ως δομικοί λίθοι για την σύνθεση των πρωτεϊνών, καταβολίζονται. Εν αντιθέσει με τα υπόλοιπα αμινοξέα, ο καταβολισμός των BCAAs λαμβάνει χώρα κυρίως σε εξωηπατικούς ιστούς, με τους μύς να αποτελούν το κύριο σημείο

καταβολισμού τους και τον μυϊκό καταβολισμό τους να αποτελεί τον πλέον καλά μελετημένο μεταβολικό δρόμο<sup>(3)</sup>. Εκτός από τους μύς, τα BCAAs καταβολίζονται σε μικρότερο βαθμό στον λιπώδη ιστό, στους νεφρούς και στον εγκέφαλο.

Ο καταβολισμός των BCAAs περιλαμβάνει δύο στάδια:

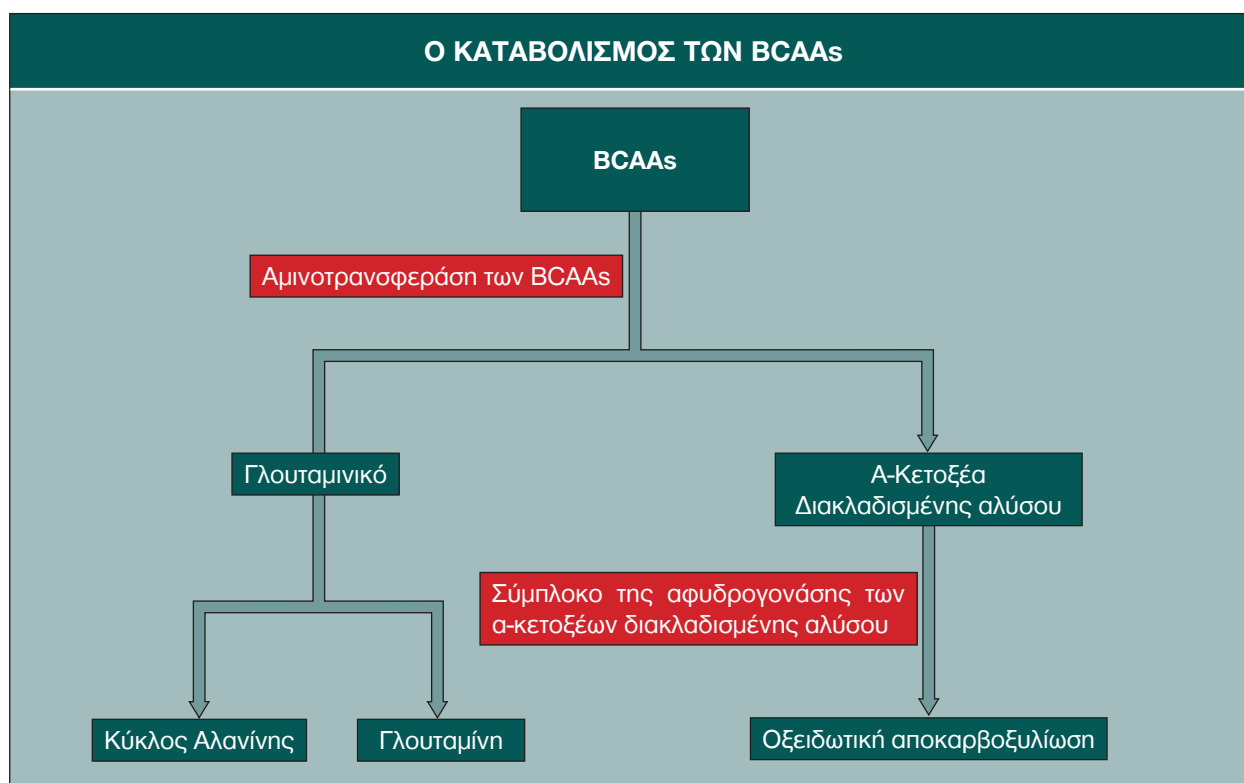
1. τη μεταφορά της αμινομάδας τους στο α-κετογλουταρικό (τρανσαμίνωση) για το σχηματισμό γλουταμινικού και των αντίστοιχων τριών α-κετοξέων διακλαδισμένης αλύσου (BCKAs: Branched-Chain Keto Acids - για την λευκίνη το α-κετοϊσοκαπροϊκό οξύ, για την βαλίνη το α-κετοϊσοβαλερικό οξύ και για την ισολευκίνη το α-κετο-β-μεθυλοβαλερικό οξύ). Η τρανσαμίνωση των BCAAs καταλύεται από την αμινοτρανσφεράση των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου (Branched-Chain Amino Acid Aminotransferases - BCAT)<sup>(3)</sup>
2. την αποικοδόμηση των ανθρακικών σκελετών τους (οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση των α-κετοξέων διακλαδισμένης αλύσου) με την δράση του συμπλόκου της αφυδρογονάσης των α-κετοξέων διακλαδισμένης αλύσου (Branched-Chain α-keto Acid Dehydrogenase enzyme complex - BCKD) (Εικόνα 44.3).

## Τρανσαμίνωση των BCAAs

Το πρώτο στάδιο στον καταβολισμό των BCAAs είναι η μεταφορά της αμινομάδας τους στο α-κετογλουταρικό (τρανσαμίνωση) για τον σχηματισμό γλουταμινικού. Η τρανσαμίνωση των BCAAs καταλύεται από την αμινοτρανσφεράση των BCAAs (Branched-Chain Amino Acid Aminotransferases - BCAT)<sup>(3)</sup> και, εκτός του γλουταμινικού, οδηγεί στα αντίστοιχα τρία α-κετοξέα διακλαδισμένης αλύσου (BCKAs: Branched-Chain Keto Acids - για την λευκίνη το α-κετοϊσοκαπροϊκό οξύ, για την βαλίνη το α-κετοϊσοβαλερικό οξύ και για την ισολευκίνη το α-κετο-β-μεθυλοβαλερικό οξύ). Η τρανσαμίνωση των BCAAs αποτελεί μια αναστρέψιμη αντίδραση, η οποία απαιτεί την παρουσία φωσφορικής πυριδοξάλης.

Διακρίνουμε δύο ισοένζυμα της αμινοτρανσφεράσης: το ένα βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα (BCATc) και το άλλο στα μιτοχόνδρια (BCATm). Στο ήπαρ η μιτοχονδριακή αμινοτρανσφεράση των BCAA (BCATm) απουσιάζει ή εκφράζεται σε χαμηλά επίπεδα σε σχέση με τους υπόλοιπους ιστούς, γεγονός που εξηγεί γιατί ο καταβολισμός των BCAAs δεν ξεκινά στο ήπαρ.

Καθώς η τρανσαμίνωση των BCAAs αποτελεί μια αναστρέψιμη βιοχημική αντίδραση, η κατεύθυνσή της καθορίζεται από τις αλλαγές της συγκέντρωσης των BCAAs και BCKAs καθώς και από την διαθεσιμότητα των δοτών και των δεκτών αζώτου. Συνήθως, η απαμί-



Εικόνα 44.3: Ο καταβολισμός των BCAAs.

νωση των BCAAs σε BCKAs συμβαίνει στους μυς, ενώ η αμίνωση των BCKAs σε BCAAs λαμβάνει χώρα σε άλλους ιστούς, ιδίως στο ήπαρ, τα νεφρά και τα εντεροκύτταρα.

Το γλουταμινικό που σχηματίζεται στους μυς ακολουθεί στην συνέχεια δύο μεταβολικούς δρόμους: τον κύκλο γλυκόζης-αλανίνης ή την σύνθεση γλουταμίνης.

**Κύκλος γλυκόζης-αλανίνης:** ο συγκεκριμένος μεταβολικός δρόμος περιλαμβάνει την απαμίνωση του γλουταμινικού προς το πυροσταφυλικό για τον σχηματισμό αλανίνης, η οποία στη συνέχεια απελευθερώνεται στο αίμα. Το ήπαρ απορροφά την αλανίνη, απομακρύνει το άζωτο, το οποίο εισέρχεται στον κύκλο της ουρίας και μετατρέπει το προκύπτον πυροσταφυλικό σε γλυκόζη, ολοκληρώνοντας έτσι τον κύκλο της γλυκόζης-αλανίνης (Εικόνα 44.4).

**Σύνθεση γλουταμίνης:** ο δεύτερος μεταβολικός δρόμος περιλαμβάνει την μετατροπή του γλουταμινικού σε γλουταμίνη, με την δράση της συνθετάσης της γλουταμίνης. Η γλουταμίνη λειτουργεί επίσης ως μη τοξικός μεταφορέας αμμωνίας από τους ιστούς στο ήπαρ για απόσυρση ως ουρία.

Τόσο ο κύκλος γλυκόζης-αλανίνης όσο και η σύνθεση της γλουταμίνης αποτελούν δύο απαραίτητα μεταβολικά μονοπάτια για την απομάκρυνση του αζώτου από

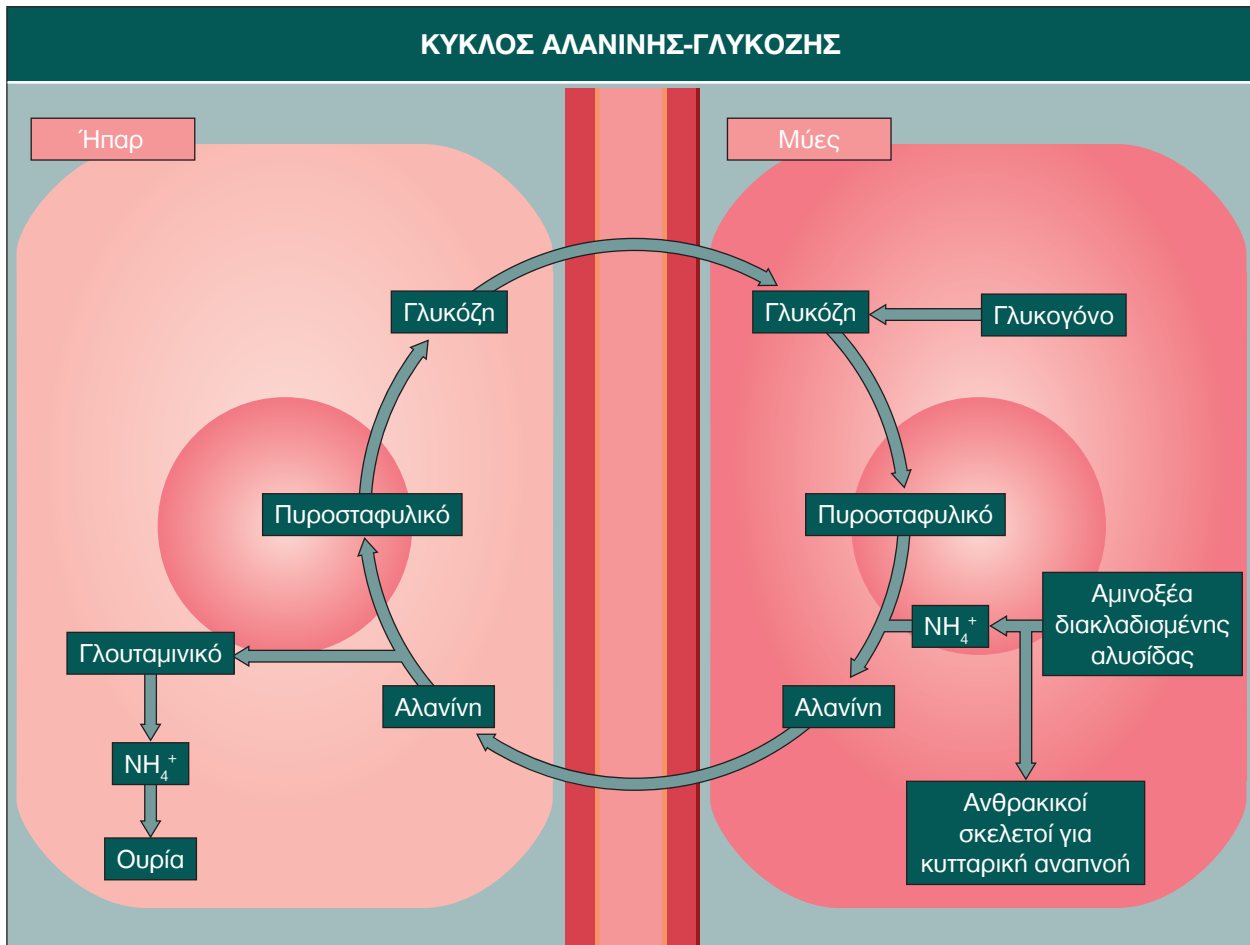
τους μυς, καθώς αυτοί στερούνται των ενζύμων του κύκλου της ουρίας. Έτσι, απαιτούνται εναλλακτικές μορφές μεταφοράς του αζώτου στο ήπαρ, όπου και θα μετατραπεί σε ουρία.

Το γεγονός ότι το πρώτο στάδιο του μεταβολισμού των BCAAs δεν λαμβάνει χώρα στο ήπαρ έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία αύξησή τους στο πλάσμα, κατόπιν κατανόησης ενός γεύματος πλούσιου σε πρωτεΐνες και την άμεση διαθεσιμότητά τους για τους εξωπαπικούς ιστούς.

#### Οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση των α-κετοξέων διακλαδισμένης αλύσου

Το δεύτερο στάδιο στον καταβολισμό των BCAAs αφορά στην αποικοδόμηση των ανθρακικών σκελετών τους (οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση των α-κετοξέων διακλαδισμένης αλύσου) με την δράση του συμπλόκου της αφυδρογονάσης των α-κετοξέων διακλαδισμένης αλύσου (Branched-Chain α-keto Acid Dehydrogenase enzyme complex - BCKD)<sup>(9)</sup>.

Η BCKD εκφράζεται σε πληθώρα ιστών, με την δραστηριότητά της όμως να παρουσιάζει σημαντική διασπορά, αναλόγως του ιστού: είναι πολύ υψηλή στο ήπαρ, ενδιάμεση στους νεφρούς, τα ανοσοκύτταρα και την καρδιά και χαμηλή στους μυς, τον λιπώδη ιστό και τον εγκέφαλο.



Εικόνα 44.4: Κύκλος αλανίνης-γλυκόζης.

Η οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση των α-κετοξέων διακλαδισμένης αλυσού αποτελεί μια μη αναστρέψιμη βιοχημική αντίδραση και οδηγεί στην παραγωγή γλυκόζης, κετονοσωμάτων ή ενέργειας μέσω του κύκλου του Krebs.

Αναλυτικότερα και τα τρία α-κετοξέα μεταβολίζονται από το BCKD, απελευθερώνοντας σε κάθε περίπτωση την καρβοξυλομάδα υπό μορφή  $\text{CO}_2$  και παράγοντας το αντίστοιχο ακυλο-CoA παράγωγο για κάθε αμινοξύ (για την λευκίνη το ισοβαλερύλο-CoA, για την βαλίνη το ισοβουτύρυλο-CoA και για την ισολευκίνη το α-μεθυλβουτύρυλο-CoA). Εν συνεχεία, οι μεταβολίτες αυτοί μέσω ενδιάμεσων ενζυμικών βημάτων τρέπονται σε ακετυλο-CoA και ηλεκτρυλο-CoA, τα οποία εισέρχονται στον κύκλο του Krebs (Εικόνα 44.5).

Η BCKD αποτελεί ένα ενζυμικό σύμπλοκο της εσωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων, η δραστηριότητα της οποίας ρυθμίζεται με έναν κύκλο φωσφορυλίωσης και αποφωσφορυλίωσης:

- όταν η BCKD φωσφορυλιώνεται από μία ειδική

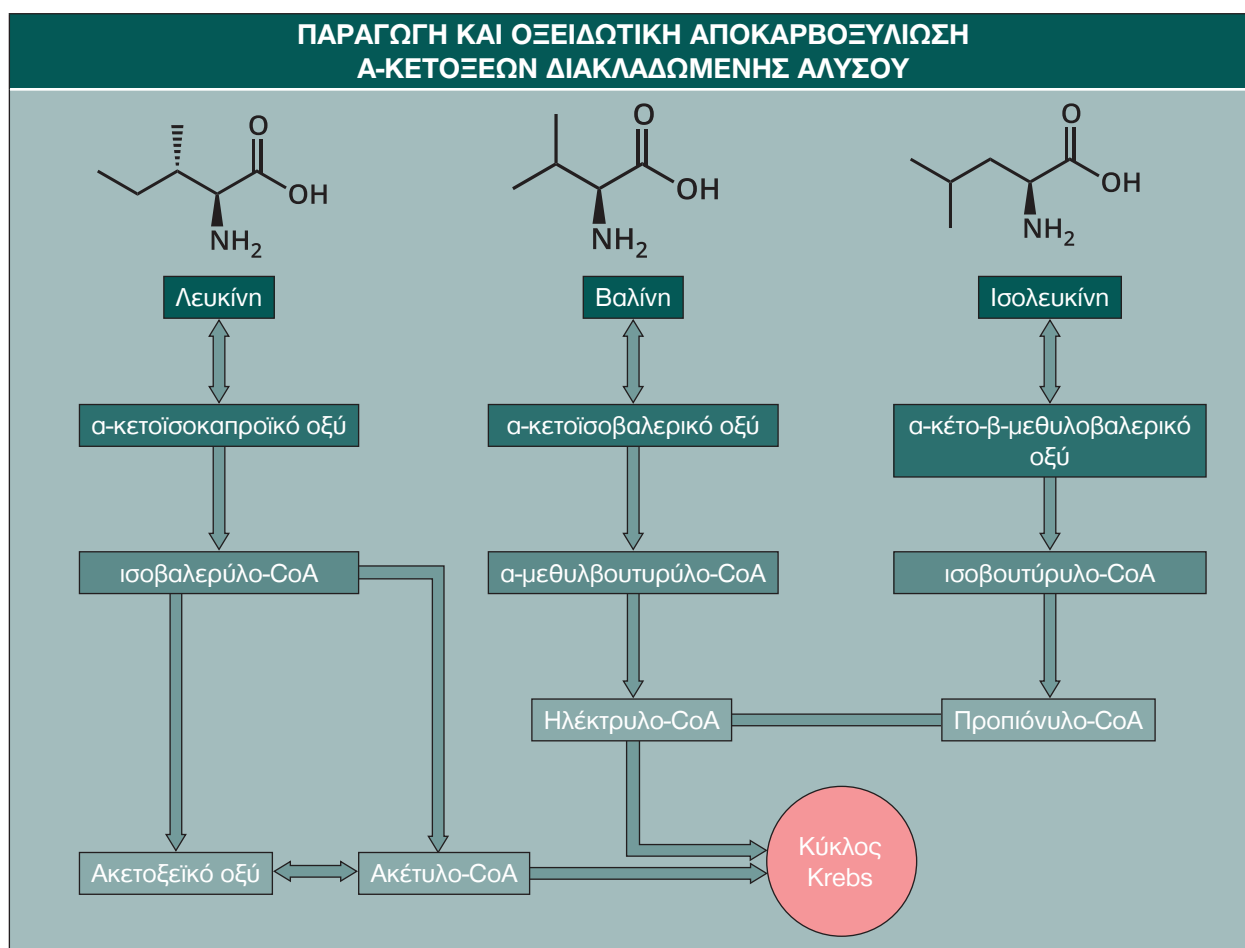
κινάση (κινάση της BCKD), αδρανοποιείται, ενώ

- όταν αποφωσφορυλιώνεται από μία ειδική φωσφατάση (φωσφατάση της BCKD), ενεργοποιείται.

Η δράση της κινάσης της BCKD ρυθμίζεται κυρίως από το α-κετοϊσοκαπροϊκό και σε μικρότερο ποσοστό από τα άλλα δύο κετοξέα. Τα α-κετοξέα αναστέλλουν την δράση της κινάσης της BCKD, ενεργοποιώντας την BCKD, ενώ, όταν η συγκέντρωσή τους είναι χαμηλή, το σύμπλοκο της BCKD αδρανοποιείται.

Με αυτόν τον μηχανισμό, όταν υπάρχει περίσσεια BCAA, ενεργοποιείται η BCKD για τον καταβολισμό τους, αποτρέποντας έτσι την συσσώρευσή τους, ενώ, όταν η συγκέντρωσή τους είναι χαμηλή, διατηρούνται τα επίπεδά τους σταθερά για να χρησιμοποιηθούν στην σύνθεση των πρωτεϊνών <sup>(11)</sup>.

Το γεγονός ότι η δράση της κινάσης της BCKD ρυθμίζεται κυρίως από το α-κετοϊσοκαπροϊκό, εξηγεί το «παράδοξο της λευκίνης», δηλαδή την μείωση των επιπέδων της βαλίνης και της ισολευκίνης, κατόπιν χορήγησης υψηλών ποσοτήτων λευκίνης <sup>(11-13)</sup>.



Εικόνα 44.5: Παραγωγή και οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση α-κετοξέων διακλαδωμένης αλύσου.

## Συσχέτιση του μεταβολισμού των BCAAs με την ινσουλίνη

Ο μεταβολισμός των BCAAs βρίσκεται σε στενή συνάφεια με τα επίπεδα ινσουλίνης του οργανισμού.

Στην μεταγευματική περίοδο, τα αμινοξέα (κυρίως η λευκίνη), τα οποία απορροφώνται από το λεπτό έντερο, αυξάνουν την παραγωγή και έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας, η οποία αυξάνει την είσοδο των BCAAs στους μύς, αναστέλλει την γλυκονεογένεση στο ήπαρ και προάγει την σύνθεση γλυκογόνου στο ήπαρ και τους μύς. Στην κατάσταση αυτή παρατηρείται εκροή αμινοξέων από τον μυϊκό ιστό και κυρίως γλουταμίνης<sup>(6-8)</sup>. Η γλουταμίνη που εξέρχεται από τους μύς συντίθεται από το γλουταμινικό, το οποίο προκύπτει από τον καταβολισμό των BCAAs, καθώς η είσοδος των BCAAs στους μύς έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηκότητας του ενζύμου συνθετάσης της γλουταμίνης, που καταλύει την συγκεκριμένη συνθετική οδό.

Στην μεταπορροφητική κατάσταση, η μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης, που ακολουθεί την μείωση των

επιπέδων γλυκόζης του αίματος, συνοδεύεται από την αύξηση της έκκρισης γλυκαγόννης. Η γλυκαγόννη συμβάλλει στην ομοιοστασία της γλυκόζης μέσω αύξησης της γλυκογονόλυσης στο ήπαρ. Η μείωση του ηπατικού γλυκαγόνου προκαλεί αύξηση της ηπατικής γλυκονεογένεσης, η οποία με την σειρά της προκαλεί απελευθέρωση των γλυκογενετικών υποστρωμάτων κυρίως από τους σκελετικούς μύς (αλανίνη, γλουταμίνη, γαλακτικό) και δευτερευόντως από τον λιπώδη ιστό (γλυκερόλη). Έτσι, στην μεταπορροφητική κατάσταση παρατηρείται απελευθέρωση αμινοξέων από τον σκελετικό μυ, με την αλανίνη και την γλουταμίνη να αποτελούν το 60%-80% του συνόλου των αμινοξέων που απελευθερώνονται<sup>(9)</sup>. Η συντριπτική πλειοψηφία της αλανίνης και της γλουταμίνης που απελευθερώνονται από τους μύς κατά την μεταπορροφητική κατάσταση προέρχονται από «de novo» σύνθεση και όχι από πρωτεόλυση. Πιο συγκεκριμένα, η κύρια πηγή αζώτου για την σύνθεσή τους προέρχεται από την απαμίνωση των BCAAs<sup>(10)</sup>. Οι ανθρακικοί σκελετοί που παραμένουν μετά την απαμίνωσή τους (με την μορφή των α-κετοξέων διακλαδισμένης αλύσου) υπόκεινται σε οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση στο ήπαρ με την δράση της BCKD<sup>(3)</sup>, οδηγώντας στην παρα-



γωγή γλυκόζης, κετονοσωμάτων ή ενέργειας μέσω του κύκλου του Krebs.

## Συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού των BCAAs

Οι συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού των BCAAs αποτελούν συνολικά σχετικά συχνά συγγενή μεταβολικά νοσήματα, καθώς η συχνότητά τους ανέρχεται σε 1:10.000 γεννήσεις. Στην πλειονότητά τους οφείλονται σε ανεπαρκή δραστηριότητα των ενζύμων που μετέχουν στον ενδιάμεσο μεταβολισμό των BCAAs και περιλαμβάνουν:

1. την νόσο με οσμή ούρων ως από σφένδαμο,
2. την υπερλευκιναιμία-ισολευκιναιμία,
3. την υπερβαλιναιμία,
4. την ισοβαλερική οξυαιμία,
5. την 3-μεθυλοκροτωνυλογλυκιναιμία,
6. την πολλαπλή ανεπάρκεια καρβοξυλάσης,
7. την 3-μεθυλογλουτακονική οξυουρία,
8. την 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρική οξυαιμία,
9. την γλουταρική οξυαιμία τύπου II,
10. την προπιονική οξυαιμία,
11. την μεθυλομυλονική οξυαιμία,
12. την 2-μεθυλακετοξική οξυουρία,
13. και την μεθακριλική οξυουρία.

Οι συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού των BCAAs εκδηλώνονται κλινικά λίγο μετά την γέννηση με δυσκολία στην σίτιση, εμετούς, κετοξέωση, σπασμούς, κώμα και χωρίς την κατάλληλη θεραπεία είναι θανατηφόρες <sup>(14)</sup>.

Το πλέον γνωστό συγγενές νόσημα του μεταβολισμού των BCAAs είναι η νόσος με οσμή ούρων ως από σφένδαμο (Maple Syrup Urine Disease - MSUD). Αποτελεί σπάνιο συγγενές νόσημα του μεταβολισμού των BCAA (1:185.000 γεννήσεις), που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε ανεπάρκεια του ενζύμου της BCKD. Η ανεπάρκεια της BCKD έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία αποκαρβοξυλίωσης των κετοξέων και συσσώρευση των BCAAs και των αντίστοιχων κετοξέων στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο. Η αυξημένη νεφρική απέκκρισή της περίσσειας των BCAAs προσδίδει στα ούρα την χαρακτηριστική οσμή του σφενδάμου, στην οποία οφείλεται η ονομασία της νόσου <sup>(15)</sup>. Το ενδιαφέρον γύρω από την συγκεκριμένη νόσο οφείλεται στο ότι οι λειτουργικές διαταραχές που προκαλούνται στον εγκέφαλο των ασθενών αυτών από τις υψηλές συγκεντρώσεις των BCAAs και των αντίστοιχων κετοξέων στο πλάσμα βοηθούν στην εξαγωγή συμπερασμάτων για τις πιθανές επιπτώσεις από την χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων BCAAs σε φυσιολογικά άτομα <sup>(16)</sup>.

Η κλινική εικόνα της MSUD, πέραν της χαρακτηριστι-

κής οσμής των ούρων, περιλαμβάνει πτωχή σίτιση, λήθαργο, εμετούς, ποικίλης βαρύτητας ψυχοκινητική καθυστέρηση, κρίσεις επιληψίας, προοδευτική εγκεφαλοπάθεια και κεντρικού τύπου αναπνευστική ανεπάρκεια, εφόσον δεν αντιμετωπιστεί. Διακρίνουμε πέντε επιμέρους επικαλυπτόμενους φαινοτυπικά υποτύπους της νόσου, αναλόγως της κλινικής εικόνας:

1. την κλασική μορφή MSUD,
2. την ενδιάμεση μορφή MSUD,
3. την διαλείπουσα μορφή MSUD,
4. την MSUD, που απαντά στην χορήγηση θειαμίνης,
5. την MSUD, που συνδυάζεται με ανεπάρκεια της υποομάδας E3.

Ο χρόνος εμφάνισης, η βαρύτητα των νευρολογικών συμπτωμάτων και η πρόγνωση της νόσου εξαρτάται από τον βαθμό ανεπάρκειας του ενζύμου και την αντίστοιχη αύξηση των κετοξέων και των BCAAs στο πλάσμα <sup>(17)</sup>. Οι μηχανισμοί πρόκλησης της νευρολογικής βλάβης σε πάσχοντες από MSUD είναι πολλαπλοί, εξαρτώνται από τα επίπεδα των BCAAs στο πλάσμα και περιλαμβάνουν:

1. διαταραχές της μυελίνωσης στον εγκέφαλο, λόγω διαταραχής του φυσιολογικού μεταβολισμού των νευρικών κυττάρων <sup>(18,19)</sup>,
2. και την πρόκληση εγκεφαλικού οιδήματος, λόγω διαταραχής της ενδοκυττάριας ωσμωτικότητας, διαταραχής της ενδοκυττάριας σύνθεσης πρωτεϊνών και συνυπάρχουσας υπονατριαιμίας <sup>(20)</sup>.

## Διαταραχές του μεταβολισμού των BCAAs σε παθολογικές καταστάσεις

**Ηπατική Νόσος:** όπως προαναφέρθηκε, το ήπαρ δεν καταβολίζει απευθείας τα BCAAs λόγω της μειωμένης έκφρασης της μιτοχονδριακής αμινοτρανσφεράσης των BCAAs (BCATm). Εντούτοις, εμπλέκεται στο δεύτερο στάδιο του μεταβολισμού των BCAAs, στην αποκαρβοξυλίωση των διακλαδισμένων α-κετοξέων τους, με την επίδραση της BCKD <sup>(21)</sup>. Επιπροσθέτως, ο κεντρικός ρόλος του ήπατος στον ανθρώπινο μεταβολισμό μπορεί να επηρεάσει και εμμέσως τον μεταβολισμό των BCAAs. Ως εκ τούτου, παθολογικές καταστάσεις που επηρεάζουν την ηπατική λειτουργία επηρεάζουν και τον φυσιολογικό μεταβολισμό των BCAAs.

Στην οξεία ηπατική νόσο παρατηρείται διπλασιασμός του επιπέδου των BCAAs στο πλάσμα λόγω:

1. της καταστροφής των ηπατοκυττάρων και απελευθέρωσης των ενδοηπατικών πρωτεϊνών,
2. και της μείωσης της δραστηριότητας της BCKD του

ήπατος (κατά 50% περίπου), με αποτέλεσμα αδυναμία του καταβολισμού τους.

Επομένως, σε πάσχοντες από οξεία ηπατική βλάβη η χορήγηση των BCAAs αντενδείκνυται, καθώς προκαλεί υπεραμμωναιμία και ηπατική εγκεφαλοπάθεια <sup>(22,23)</sup>.

Αντιθέτως, στην χρόνια ηπατική νόσο παρατηρείται έως και 100% αύξηση της δραστηριότητας της ηπατικής BCKD, η οποία οδηγεί σε μείωση του επιπέδου των BCAAs στην κυκλοφορία. Στην μείωση του επιπέδου συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες που συνοδεύουν την χρόνια ηπατική νόσο, όπως οι αυξημένες αναβολικές ανάγκες, η ελαττωμένη διατροφική πρόσληψη, η υπεραμμωναιμία και η υπερινσουλιναίμία <sup>(22-25)</sup>.

**Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια:** σε πάσχοντες από ΧΝΑ παρατηρούνται πολλαπλές διαταραχές στον μεταβολισμό των αμινοξέων, συμπεριλαμβανομένων των BCAAs και των κετοξέων τους, οι συγκεντρώσεις των οποίων παρουσιάζουν σημαντική πτώση. Η μείωση του επιπέδου των BCAAs στην κυκλοφορία προκαλείται ως απόρροια πολλαπλών μηχανισμών που συνοδεύουν την παθοφυσιολογία της ΧΝΑ:

1. Η μεταβολική οξέωση, που συνοδεύει την νεφρική ανεπάρκεια, αυξάνει τον μυϊκό καταβολισμό των BCAAs <sup>(26-28)</sup>.
2. Στους νεφρούς αυξάνεται η οξειδωση των BCAAs στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, με σκοπό την παραγωγή διπτανθρακικών μέσω της παραγωγής αμμωνίας.

Επίσης, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση παρατηρείται αύξηση του καταβολισμού των BCAAs και απώλειά τους κατά την διύλιση <sup>(29)</sup>.

**Καρκίνος:** σε πάσχοντες από καρκίνο, οι συγκεντρώσεις των BCAAs και των κετοξέων τους παρουσιάζουν σημαντική πτώση, παρά το γεγονός της αυξημένης πρωτεόλυσης που συνοδεύει την καρκινική καχεξία. Η πτώση αυτή επάγεται από πολλαπλούς μηχανισμούς που αφορούν στην παθοφυσιολογία της νόσου και περιλαμβάνουν:

1. την επαγομένη από τις κυτταροκίνες αύξηση της δραστηριότητας της ηπατικής BCKD <sup>(30)</sup>,
2. τις αυξημένες ανάγκες των νεοπλασματικών κυττάρων σε γλουταμίνη, οι οποίες καλύπτονται από την αυξημένη σύνθεση γλουταμίνης μέσω της απαμίωσης των BCAAs <sup>(31)</sup>,
3. και την αυξημένη χρήση των BCAAs στα πλαίσια της σύνθεσης πρωτεϊνών από τα ταχέως αναπτυσσόμενα νεοπλασματικά κύτταρα.

**Διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων:** η ισχυρή ρυθμιστική επίδραση της ινσουλίνης στον μεταβολισμό των BCAAs σε φυσιολογικές συνθήκες καθιστά αναμενόμενη την διαταραχή του μεταβολισμού τους σε καταστάσεις έλλειψης της ινσουλίνης ή αντίστασης του ιστού στην δράση της ορμόνης.

Σε πάσχοντες από αντίσταση στην ινσουλίνη και σε πάσχοντες από ΣΔΙΙ τα επίπεδα των BCAAs στο πλάσμα ανευρίσκονται αυξημένα <sup>(32-34)</sup>, καθώς μειώνεται η είσοδος τους στους μυς. Επίσης, η διαταραχή της ομοιοστασίας της ινσουλίνης προκαλεί μικρότερη καταστολή της πρωτεόλυσης, οδηγώντας έτσι στην αυξημένη εκροή αμινοξέων από το σκελετικό μυ <sup>(32)</sup>, ενώ φαίνεται ότι μειώνεται και η δραστηριότητα της BCKD στο ήπαρ και τον λιπώδη ιστό.

Σύμφωνα με μελέτες σε παχύσαρκους και υπέρβαρους ασθενείς, τα αυξημένα επίπεδα BCAAs στο πλάσμα σχετίζονται γραμμικά με τον δείκτη HOMA <sup>(37)</sup>, ενώ σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη η αύξηση των επιπέδων BCAAs του πλάσματος αποτελεί δείκτη για την μελλοντική ΣΔΙΙ <sup>(38-40)</sup>. Μάλιστα, σε μια εξ αυτών τα αυξημένα επίπεδα των BCAAs παρείχαν προγνωστική αξία εμφάνισης ΣΔΙΙ έως και 12 χρόνια μετά την αρχική εξέταση <sup>(39)</sup>.

**Διαταραχές κύκλου ουρίας (Urea cycle disorders - UCD):** εκτός από την αύξηση των επιπέδων αμμωνίας και ουρίας, ένα συνηθισμένο εύρημα σε ασθενείς με UCD είναι η μείωση των επιπέδων BCAAs <sup>(41)</sup>. Αυτή προκύπτει στα πλαίσια της αυξημένης σύνθεσης γλουταμίνης, η οποία χρησιμοποιείται από τον οργανισμό για την αποτοξίνωση από την αμμωνία.

Επιπροσθέτως, στους ασθενείς αυτούς η θεραπεία με φαινυλβουτυρικό (φαινολοβουτυρική γλυκερόλη, φαινολοβουτυρικό νάτριο) προκαλεί μείωση του επιπέδου των BCAAs, λόγω αύξησης της δραστηριότητας της ηπατικής BCKD <sup>(42)</sup>.

**Λοιπές παθολογικές καταστάσεις:** σε μια πληθώρα λοιπών παθολογικών καταστάσεων, όπως το τραύμα, η βαριά λοίμωξη και το έγκαυμα, παρατηρείται αύξηση της δραστηριότητας της ηπατικής BCKD, η οποία οδηγεί σε μείωση του επιπέδου των BCAAs στην κυκλοφορία <sup>(43)</sup>. Ο ίδιος μηχανισμός εμπλέκεται εν μέρει και στην μείωση των BCAAs κατά την άσκηση <sup>(43)</sup>. Πρέπει ωστόσο να επισημανθεί ότι το τραύμα, η σήψη και το έγκαυμα αποτελούν καταστάσεις οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Απόκρισης (Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), στο οποίο τα επίπεδα των BCAAs μπορεί να παραμείνουν και αναλλοίωτα ή ακόμη και να ανευρεθούν αυξημένα, κάτι που εξαρτάται από τον επικρατούντα μεταβολικό μηχανισμό (δείτε: BCAAs στην Κλινική Πράξη).

## Βιολογικός ρόλος BCAAs

Ο βιολογικός ρόλος των BCAAs είναι εξαιρετικά σημαντικός (**Εικόνα 44.6**) και πηγάζει από <sup>(43)</sup>:

1. τη χρήση τους ως δομικά συστατικά για την σύνθεση των πρωτεϊνών,
2. τη χρήση τους ως υποστρώματα για την παραγωγή ενέργειας,
3. τη χρήση τους ως πρόδρομα μόρια σύνθεσης αλανίνης και γλουταμίνης,
4. τη χρήση τους ως σηματοδοτικά μόρια, τα οποία ρυθμίζουν σημαντικά σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται σε μεταβολικές και ανοσολογικές λειτουργίες. Το σημαντικότερο εξ αυτών των σηματοδοτικών μονοπατιών είναι το σηματοδοτικό μονοπάτι mTORC1 (σύμπλεγμα του στόχου της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά),
5. και τη συμμετοχή τους σε σημαντικούς ομοιοστατικούς μηχανισμούς στο ΚΝΣ.

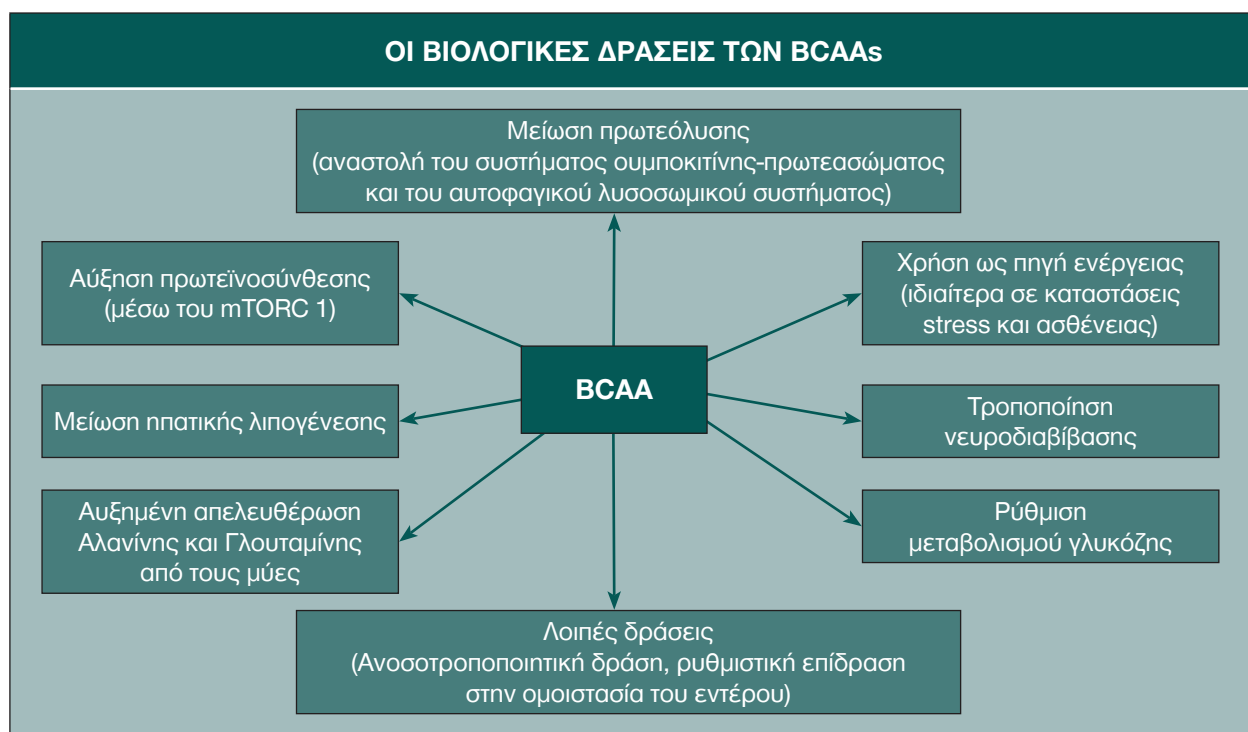
Αυτές οι βιολογικές δράσεις μεταφράζονται στην ρύθμιση της λειτουργίας μιας μεγάλης πληθώρας φυσιολογικών λειτουργιών, οι οποίες υπερβαίνουν κατά πολύ τον μεταβολικό τους ρόλο και στις οποίες συμμετέχουν συχνά περισσότεροι του ενός από τους ανωτέρω μηχανισμούς.

## Ρυθμιστική επίδραση των BCAAs επί του μεταβολισμού

### Ρυθμιστική επίδραση των BCAAs επί του μεταβολισμού των πρωτεϊνών

Τα BCAAs ασκούν κεντρικό ρόλο στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών, καθώς:

1. **Αποτελούν βασικά δομικά συστατικά των πρωτεϊνών:** ο ρόλος των BCAAs ως δομικών συστατικών των πρωτεϊνών είναι ο πλέον σημαντικός εν συγκρίσει με τα υπόλοιπα πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα, καθώς αποτελούν το 1/3 του συνόλου των μυϊκών πρωτεϊνών.
2. **Ασκούν διεγερτική επίδραση στην σύνθεση πρωτεϊνών:** η αναβολική επίδραση BCAAs στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών οφείλεται στην άμεση δράση τους ως σηματοδοτικά μόρια, με την λευκίνη να διαδραματίζει τον σημαντικότερο ρόλο. Πιο συγκεκριμένα, η λευκίνη διεγείρει την σύνθεση πρωτεϊνών τόσο άμεσα, μέσω της οδού σηματοδότησης mTORC1 <sup>(44)</sup>, όσο και έμμεσα, προκαλώντας αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης <sup>(45)</sup>.
3. **Ασκούν ανασταλτική επίδραση στην πρωτεόλυση:** η ανασταλτική επίδραση των BCAAs στην πρωτεόλυση προκαλείται κυρίως μέσω των μεταβολιτών τους, των BCKAs <sup>(46-48)</sup> και του υδρόξυ-μέ-



Εικόνα 44.6: Οι βιολογικές δράσεις των BCAAs.

θυλο-βουτυρικού οξέος (HMB) <sup>(49)</sup>. Το HMB αποτελεί μεταβολίτη του α-κετοϊσοκαπροϊκού οξέος στον μεταβολικό δρόμο της λευκίνης.

### Ρυθμιστική επίδραση των BCAAs επί του μεταβολισμού των λιπών και των υδατανθράκων

Τα BCAAs ασκούν ρυθμιστική επίδραση στον μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπών μέσω της οδού φωσφατιδυλοϊνσουλινόσιτόλης-3-κινάσης (PI3K) <sup>(50)</sup>.

Η συσχέτιση των BCAAs με τον μεταβολισμό των υδατανθράκων αποτελεί μια καλά επιβεβαιωμένη μεταβολική δράση. Συγκεκριμένα, τα BCAAs αυξάνουν την έκφραση των μεταφορέων γλυκόζης και της έκκρισης ινσουλίνης <sup>(45,51,52)</sup>, μειώνοντας τα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος. Παραδόξως όμως, νεότερες μελέτες συσχετίζουν την παρατεταμένη πρόσληψη BCAAs με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη, μέσω της ενεργοποίησης της οδού σηματοδότησης mTORC1 <sup>(53)</sup>.

Μέσω του ιδίου σηματοδοτικού μονοπατιού, τα BCAAs επηρεάζουν και τον μεταβολισμό του λίπους. Χαρακτηριστικά η στέρση BCAAs αναστέλλει την ηπατική λιπογένεση και αυξάνει την κινητοποίηση του λίπους στον λευκό λιπώδη ιστό <sup>(54)</sup>.

Η ανεπάρκεια BCAAs αλλάζει σημαντικά τον μεταβολισμό των λιπιδίων στον λευκό λιπώδη ιστό. Η στέρση λευχαιμίας μπορεί να καταστέλλει την ηπατική λιπογένεση και να αυξάνει την κινητοποίηση λίπους στον λευκό λιπώδη ιστό (WAT) και η ανεπάρκεια Val ή Ile έχει παρόμοια αποτελέσματα στην μείωση της μάζας λίπους.

### Βιολογικές δράσεις των BCAAs που επάγονται μέσω σύνθεσης Αλανίνης και Γλουταμίνης

Όπως προαναφέρθηκε, το πρώτο στάδιο στον καταβολισμό των BCAAs είναι η μεταφορά της αμινομάδας τους στο α-κετογλουταρικό (τρανσαμίνωση) για τον σχηματισμό γλουταμινικού. Το γλουταμινικό που σχηματίζεται στους μυς ακολουθεί στην συνέχεια δύο μεταβολικούς δρόμους: την σύνθεση γλουταμίνης ή τον κύκλο γλυκόζης-αλανίνης. Ως εκ τούτου, μια σημαντική υποκατηγορία των βιολογικών δράσεων των BCAAs οφείλονται εμμέσως στην σύνθεση της αλανίνης και της γλουταμίνης <sup>(55)</sup>, καθώς η μεν αλανίνη αποτελεί το κύριο γλυκονεογενετικό αμινοξύ, η δε γλουταμίνη είναι απαραίτητη σε πολλαπλές φυσιολογικές λειτουργίες, όπως για την φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, για την φυσιολογική νευροδιαβίβαση (κύκλος γλουταμίνης-γλουταμινικού), για την σύνθεση της γλουταθειόνης, για την ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας και την έκφραση των πρωτεϊνών θερμικού σοκ.

### Επίδραση των BCAAs στην λειτουργία του ανοσοποιητικού

Την τελευταία εικοσαετία, ένας μεγάλος όγκος δεδομένων συσχετίζουν τα BCAAs με την ανοσολογική λειτουργία. Πιο αναλυτικά:

1. Τα BCAAs αποτελούν τα κύρια αμινοξέα για την πρωτεϊνοσύνθεση στα ανοσοκύτταρα <sup>(56)</sup> και ως εκ τούτου συμμετέχουν στην σύνθεση των ανοσοσφαιρινών, των κυτταροκινών <sup>(57)</sup> και των αντιμικροβιακών πεπτιδίων <sup>(58)</sup>.
2. Τα ανοσοκύτταρα συμμετέχουν στον καταβολισμό των BCAAs, καθώς εκφράζουν το σύμπλοκο της αφυδρογονάσης των α-κετοξέων διακλαδισμένης αλύσου (BCKD), συμμετέχοντας στην οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση των α-κετοξέων διακλαδισμένης αλύσου, μια διαδικασία που χρησιμεύει στην κάλυψη των ενεργειακών τους αναγκών <sup>(56)</sup>.
3. Τα BCAAs αποτελούν δότες αζώτου για την σύνθεση της γλουταμίνης και ως εκ τούτου συμμετέχουν έμμεσα στην ρύθμιση της ανοσολογικής λειτουργίας <sup>(59-61)</sup>.

### Επίδραση των BCAAs στην λειτουργία του ΚΝΣ

Τα BCAAs συμμετέχουν άμεσα ή έμμεσα σε πολλές και σημαντικές βιολογικές λειτουργίες του ΚΝΣ, όπως η σύνθεση πρωτεϊνών, η παραγωγή ενέργειας, το ρυθμιστικό σύστημα διατήρησης της συγκέντρωσης του γλουταμινικού, η παραγωγή νευροδιαβιβαστών και κατεχολαμινών <sup>(62,63)</sup>.

#### Ανταγωνισμός με Αρωματικά Αμινοξέα

Η ρυθμιστική επίδραση στην παραγωγή των νευροδιαβιβαστών και κατεχολαμινών αποτελεί μια από τις σημαντικότερες βιολογικές επιδράσεις των BCAAs και προκύπτει ως απόρροια της κινητικής τους στον οργανισμό. Πιο συγκεκριμένα, τα BCAAs διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μέσω του ειδικού μεταφορέα των L-αμινοξέων, ο οποίος χρησιμοποιείται και από τα αρωματικά αμινοξέα (AAA), όπως είναι η τρυπτοφάνη, η φαινυλαλανίνη και η τυροσίνη.

Ο ανταγωνισμός των BCAAs με τα αρωματικά αμινοξέα για την είσοδο στο ΚΝΣ επηρεάζεται τόσο από την στάθμη τους στο πλάσμα όσο και από τα επίπεδα των ανταγωνιστών αμινοξέων <sup>(64-66)</sup>. Ως εκ τούτου, επί αύξησης των επιπέδων των BCAAs στο πλάσμα, επηρεάζεται η βιοδιαθεσιμότητα των AAAs στο ΚΝΣ και οι βιολογικές λειτουργίες που εξαρτώνται από αυτά, όπως η σύνθεση των νευροδιαβιβαστών και των κατεχολαμινών <sup>(66,67)</sup>.

Αντιθέτως, σε καταστάσεις αύξησης των AAAs ή/και ελάττωσης των επιπέδων των BCAAs, όπως συμβαίνει στην ηπατική κίρρωση, στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και στην έντονη σωματική άσκηση<sup>(13)</sup>, αυξάνεται η είσοδος των AAAs στον εγκέφαλο και η παραγωγή σεροτονίνης, ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης. Αυτή η βιοχημική διαταραχή συνδέεται παθοφυσιολογικά με την ανάπτυξη της ηπατικής και ουραιμικής εγκεφαλοπάθειας και με την εμφάνιση της κόπωσης, καταστάσεις στις οποίες τα BCAAs κατέχουν ένα δυνητικά θεραπευτικό ρόλο<sup>(13,66,68,69)</sup>. Ο ανταγωνισμός των BCAAs με τα AAAs αποτελεί επίσης τον κύριο μηχανισμό πίσω από την θεραπευτική τους δράση στην όψιμη δυσκινησία, την φαινυλκετονουρία, την μανία και την τραυματική εγκεφαλική βλάβη.

### Ρύθμιση μεταβολισμού γλουταμινικού

Εκτός του ανταγωνισμού με τα αρωματικά αμινοξέα για την είσοδο στο ΚΝΣ, εξαιρετικά σημαντικός είναι και ο ρόλος των BCAAs (και ιδιαίτερα της λευκίνης) στον μεταβολισμό του γλουταμινικού, καθώς προσφέρουν το 30%-50% των αμινοομάδων για την σύνθεση του γλουταμινικού στον εγκέφαλο<sup>(16)</sup>. Η ρύθμιση του μεταβολισμού του γλουταμινικού στο ΚΝΣ αποτελεί τον κύριο μηχανισμό πίσω από την αντιεπιληπτική τους δράση (δείτε: BCAAs στην Κλινική πράξη).

Αναλυτικότερα, το γλουταμινικό αποτελεί τον σημαντικότερο διεγερτικό νευροδιαβιβαστή του εγκεφάλου, επηρεάζοντας έναν μεγάλο αριθμό εγκεφαλικών λειτουργιών. Εκτός της νευροδιαβίβασης, η διατήρηση της ομοιοστασίας του και η ρύθμιση του μεταβολισμού του γλουταμινικού είναι απαραίτητη για την συναπτογένεση, την νευρογένεση και τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο των νευρώνων<sup>(70-72)</sup>.

Η ρύθμιση του μεταβολισμού του γλουταμινικού στον εγκέφαλο και της φυσιολογικής νευροδιαβιβαστικής του δράσης επιτυγχάνονται με:

1. τη διατήρηση χαμηλών επιπέδων γλουταμινικού στον ενδοσυναπτικό χώρο, έτσι ώστε να αποφεύγεται η υπερβολική διέγερση των μετασυναπτικών νευρώνων, που θα είχε ως αποτέλεσμα την εκφόρτισή τους,
2. και τη διατήρηση σταθερών των συνολικών αποθεμάτων του γλουταμινικού στον εγκέφαλο<sup>(16,71)</sup>.

Οι παραπάνω στόχοι επιτυγχάνονται με δύο σημαντικά βιοχημικά μονοπάτια: τον κύκλο γλουταμινικού–γλουταμίνης και τον κύκλο λευκίνης–γλουταμινικού.

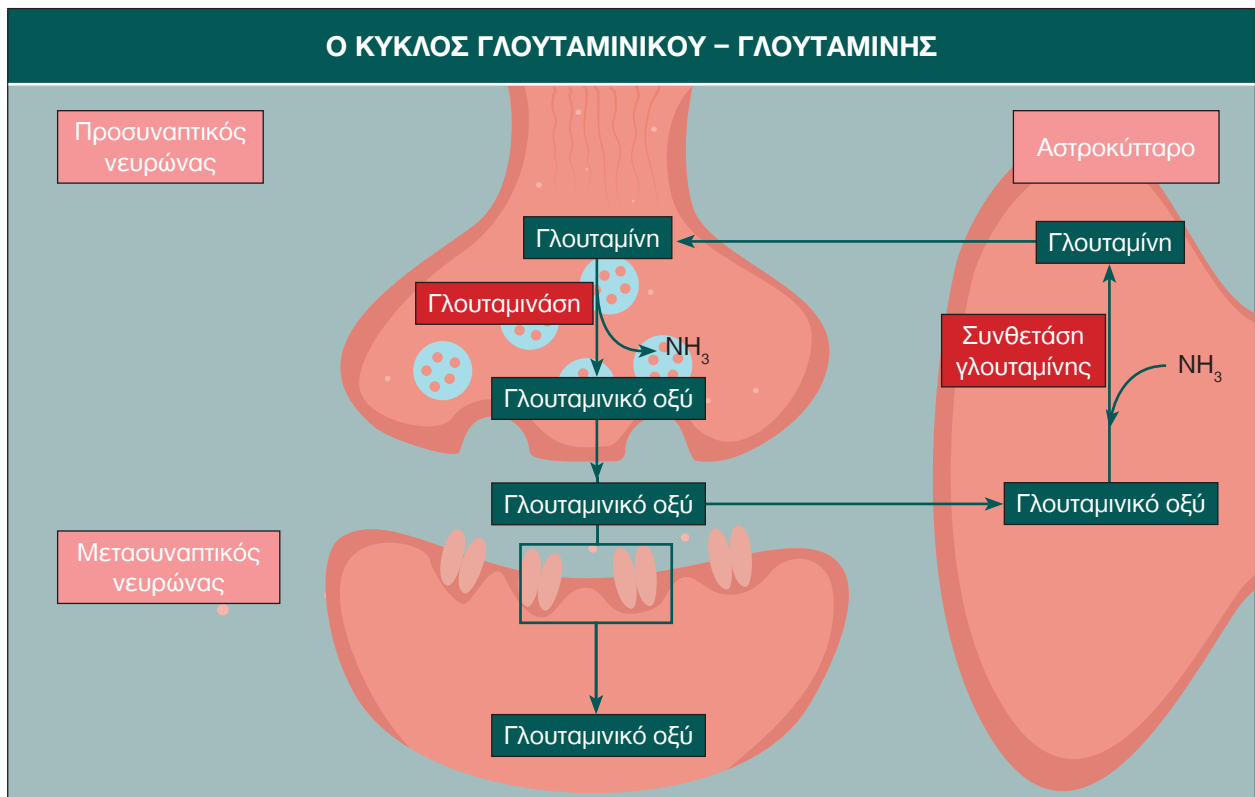
**Κύκλος γλουταμινικού–γλουταμίνης:** ο κύκλος γλουταμινικού–γλουταμίνης αποτελεί το σημαντικότερο ρυθμιστικό σύστημα για την διατήρηση των φυσιολογικών

επιπέδων γλουταμινικού στον ενδοσυναπτικό χώρο<sup>(73)</sup>. Συγκεκριμένα, ο κύριος μηχανισμός απομάκρυνσης του γλουταμινικού από τον ενδοσυναπτικό χώρο είναι η πρόσληψή του από τα αστροκύτταρα, τα οποία διαθέτουν ένα πυκνό σύστημα μεταφορέων του γλουταμινικού στην κυτταρική τους μεμβράνη. Για την διατήρηση της ομοιόστασης, θα πρέπει το γλουταμινικό που απελευθερώνεται στην νευρική σύναψη να αναπληρώνεται από τους νευρώνες. Αν όμως τα αστροκύτταρα απελευθέρωναν απευθείας γλουταμινικό στον εξωκυττάριο χώρο, θα υπήρχε αυξημένος κίνδυνος για εκφόρτιση των νευρώνων, λόγω της ταχείας αύξησης των επιπέδων του. Για τον λόγο αυτό, στα αστροκύτταρα το γλουταμινικό μετατρέπεται σε γλουταμίνη με την δράση της συνθετάσης της γλουταμίνης. Η γλουταμίνη που σχηματίζεται αποτελεί ανενεργό αμινοξύ (δεν διαθέτει δράση νευροδιαβιβαστή), απελευθερώνεται αρχικά από τα αστροκύτταρα στον ενδοσυναπτικό χώρο και προσλαμβάνεται εν συνεχεία από τους νευρώνες, όπου τρέπεται σε γλουταμινικό με την επίδραση της γλουταμινάσης<sup>(2,16,73)</sup>. Το παραγόμενο γλουταμινικό απελευθερώνεται με εξωκυττάρωση στον ενδοσυναπτικό χώρο, ολοκληρώνοντας τον κύκλο γλουταμινικού–γλουταμίνης (**Εικόνα 44.7**). Με τον τρόπο αυτό ρυθμίζονται και διατηρούνται σε σταθερά επίπεδα τα επίπεδα του γλουταμινικού στον ενδοσυναπτικό χώρο, αποφεύγοντας την υπερβολική διέγερση των μετασυναπτικών νευρώνων.

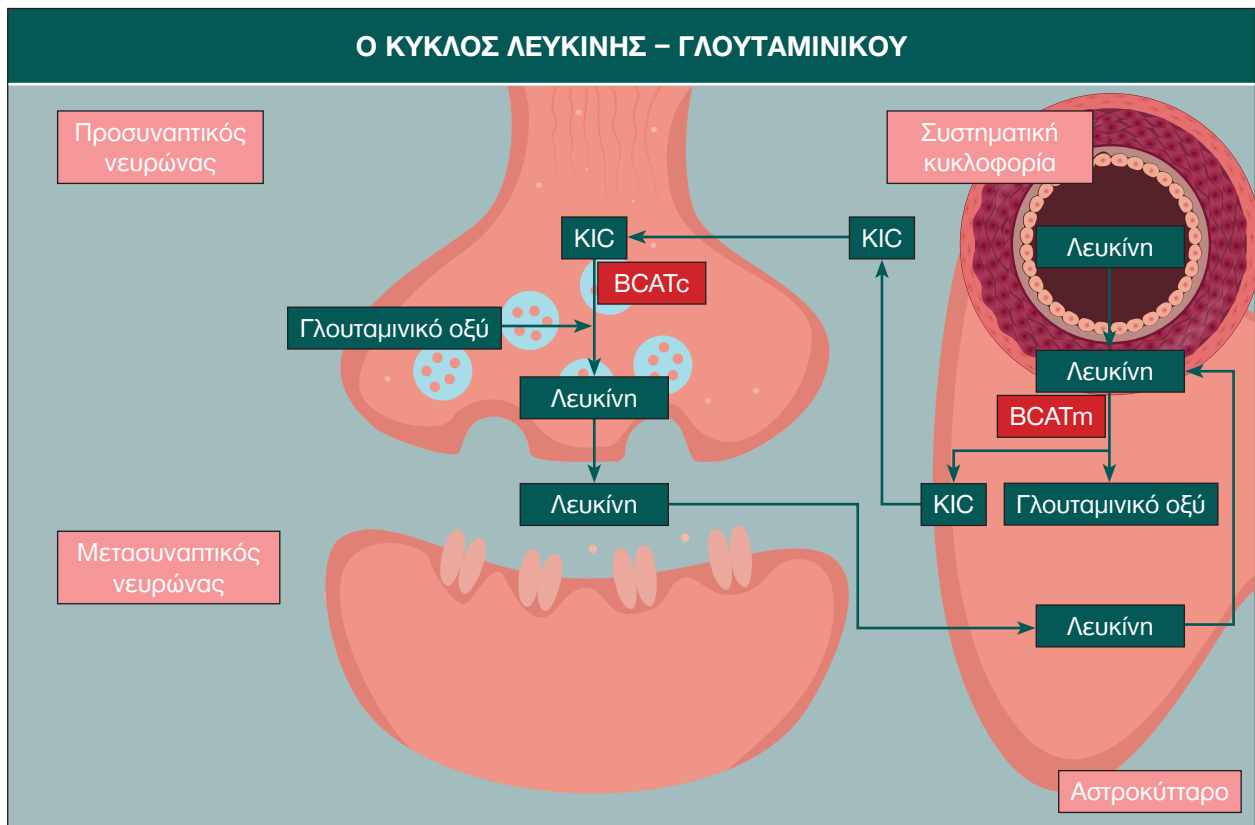
Τα BCAAs δρουν στον κύκλο γλουταμινικού–γλουταμίνης, συμμετέχοντας ως δότες των αμινοομάδων κατά την σύνθεση της γλουταμίνης από γλουταμινικό στα αστροκύτταρα.

**Κύκλος λευκίνης–γλουταμινικού:** ο κύκλος λευκίνης–γλουταμινικού αποτελεί ένα δεύτερο ρυθμιστικό σύστημα της ομοιοστασίας του γλουταμινικού. Σε αυτό, η είσοδος της λευκίνης στο ΚΝΣ ακολουθείται από τρανσαμίνωσή της στα αστροκύτταρα από την μιτοχονδριακή αμινοτρανσφεράση των BCAAs (BCATm) και παράγεται γλουταμινικό και α-κετοϊσοκαπροϊκό. Το γλουταμινικό τρέπεται σε γλουταμίνη και μαζί με το α-κετοϊσοκαπροϊκό απελευθερώνεται από τα αστροκύτταρα και προσλαμβάνεται από τους νευρώνες. Στα νευρικά κύτταρα το α-κετοϊσοκαπροϊκό μετατρέπεται ξανά σε λευκίνη από την κυτταροπλασματική αμινοτρανσφεράση των BCAAs (BCATc) των νευρικών κυττάρων, καταναλώνοντας γλουταμινικό, συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στην ρύθμιση της ομοιόστασης του γλουταμινικού, όταν τα επίπεδά του αυξάνονται<sup>(74,75)</sup>. Η παραγόμενη λευκίνη απελευθερώνεται στον ενδοσυναπτικό χώρο και προσλαμβάνεται από τα αστροκύτταρα, ολοκληρώνοντας τον κύκλο λευκίνης–γλουταμινικού (**Εικόνα 44.8**).

Εκτός των δύο ανωτέρω βιοχημικών κύκλων, τα BCAAs συμβάλλουν στην διατήρηση της ομοιόστασης του γλουταμινικού στον εγκέφαλο, μέσω της ρυθμιστικής

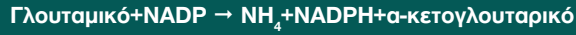


Εικόνα 44.7: Ο κύκλος γλουταμινικού-γλουταμίνης.



Εικόνα 44.8: Ο κύκλος λευκίνης-γλουταμινικού. ΚΙC: α-κετοϊσοκαπροϊκό.

τους δράσης επί της γλουταμινικής αφυδρογονάσης (GDH). Η GDH αποτελεί μιτοχονδριακό ένζυμο, που καταλύει την αντίδραση μετατροπής του γλουταμινικού σε αμμωνία και α-κετογλουταρικό, χρησιμοποιώντας NADP(H) και NAD(H) ως συνένζυμα:



Επί αύξησης των επιπέδων του γλουταμινικού, τα BCAAs ενεργοποιώντας την GDH, αυξάνουν την μετατροπή της περίσσειας του σε α-κετογλουταρικό, συμβάλλοντας έτσι στην διατήρηση σταθερών επιπέδων γλουταμινικού στον εγκέφαλο <sup>(76,77)</sup>. Μάλιστα, η λειτουργική ανεπάρκεια της GDH οδηγεί σε ελαττωμένο καταβολισμό του γλουταμινικού και στην συσσώρευσή του στον εγκέφαλο, έναν μηχανισμό που συνδέεται με την επιληπτογένεση <sup>(78,79)</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι πέραν της ρυθμιστικής τους επίδρασης επί της ομοιοστασίας του γλουταμινικού τα BCAAs επηρεάζουν την επιληπτογένεση και με άλλους μηχανισμούς (μέσω GABA-mediated μηχανισμών, μέσω της αύξησης των επιπέδων αμμωνίας στον εγκέφαλο, μέσω της ρυθμιστικής επίδρασης στον μεταβολισμό της γλυκόζης και μέσω της ενεργοποίησης του σηματοδοτικού μονοπατιού mTORC1) - (δείτε: BCAAs στην Κλινική Πράξη).

## Επίδραση των BCAAs στο έντερο

Ένα σημαντικό ποσοστό του συνόλου των BCAAs μεταβολίζεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου, αποτελώντας, μετά την γλουταμίνη και την ασπαράγινη, τα σημαντικότερα αμινοξέα για την φυσιολογική ομοιοστασία του εντέρου.

Συγκεκριμένα, τα εντεροκύτταρα εκφράζουν τόσο την BCAT όσο και την BCKD, με το 30% των παραγόμενων α-κετοξέων των BCAAs να υπόκεινται σε οξειδωτικό καταβολισμό στα εντεροκύτταρα, προκειμένου να χρησιμοποιηθούν για την κάλυψη των ενεργειακών τους αναγκών <sup>(80,81)</sup>.

Εκτός του μεταβολικού τους ρόλου, τα BCAAs διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην φυσιολογική ανάπτυξη του εντέρου, καθώς:

- Αυξάνουν την έκφραση των μεταφορέων των ουδέτερων αμινοξέων (ATB<sup>0,+</sup>, B<sup>0</sup>AT1, b<sup>0,+</sup>AT) <sup>(82)</sup> και των μεταφορέων των κατιονικών αμινοξέων στα εντεροκύτταρα, μέσω ρυθμιστικής επίδρασης στα σηματοδοτικά μονοπάτια PI3K/Akt/mTOR και ERK <sup>(83)</sup>, συμβάλλοντας εμμέσως στην απορρόφηση των μικροθρεπτικών συστατικών και την φυσιολογική ανάπτυξη του εντέρου επιδρούν στον αριθμό των καλυκοειδών κυττάρων και την λειτουργία τους (παραγωγή βλεννίνης) μέσω ενεργοποίησης του mTOR <sup>(84)</sup>.

- Ενισχύουν την δομή των στενών συνδέσεων (tight junction) <sup>(85)</sup>.

Τέλος, χρησιμοποιούνται μεταβολικά από τα εντερικά βακτήρια, συμβάλλοντας στην ρύθμιση της ομοιοστασίας και της ποικιλομορφίας του εντερικού μικροβιώματος <sup>(86)</sup>.

## BCAAs και Διατροφή

### Διατροφικές πηγές BCAAs

Πλούσιες διατροφικές πηγές BCAAs αποτελούν οι τροφές φυτικής ή ζωικής προελεύσεως με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη, όπως είναι το βόειο κρέας, η γαλοπούλα, το κοτόπουλο, τα ψάρια (ιδιαίτερα ο τόνος και ο σολομός), τα γαλακτοκομικά (ιδιαίτερα το γιαούρτι), οι ξηροί καρποί (ιδιαίτερα τα φιστίκια) και τα αβγά.

### Συμπληρώματα διατροφής BCAAs

Τα BCAAs στα συμπληρώματα διατροφής ανευρίσκονται είτε ως μόνα τους, είτε στα πλαίσια σκευασμάτων κόνεων πρωτεϊνών. Η ιδανική αναλογία Λευκίνης: Ισολευκίνης: Βαλίνης, όταν αυτές περιλαμβάνονται σε συμπληρώματα BCAAs είναι 2:1:1, καθώς η λευκίνη διαθέτει την ισχυρότερη αναβολική δράση επί της πρωτεϊνοσύνθεσης και επί της ενεργοποίησης του σηματοδοτικού μονοπατιού mTOR. Υψηλότερη αναλογία λευκίνης δεν συνοδεύεται από επιπλέον βιολογικό όφελος αντιθέτως μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο καταβολισμό της ισολευκίνης και της βαλίνης μέσω του «παραδόξου της λευκίνης» <sup>(11-13)</sup> (δείτε: Μεταβολισμός των BCAAs).

### Διατροφικές συστάσεις BCAAs

Τα BCAAs αποτελούν απαραίτητα αμινοξέα και πρέπει να λαμβάνονται μέσω της διατροφής για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού. Ως εκ τούτου, για τα αμινοξέα αυτά υφίστανται συγκεκριμένες διατροφικές απαιτήσεις, η περιγραφή των οποίων απαιτεί τον καθορισμό διατροφικών συστάσεων.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η EFSA δεν έχει προβεί στον καθορισμό διατροφικών συστάσεων για τα BCAAs. Ωστόσο, στα πλαίσια καθορισμού των διατροφικών συστάσεων της πρωτεϊνικής πρόσληψης <sup>(87)</sup>, η EFSA χρησιμοποίησε την μέση απαίτηση (Mean Requirement) για τα BCAAs, όπως αυτή καθορίστηκε το 2007 από τους WHO / FAO / UNU (World Health Organization / Food and Agriculture Organization of the United Nations / United Nations University) <sup>(88)</sup> (**Πίνακας 44.1**). Εν αντιθέσει με την EFSA, το Ινστιτούτο Ιατρικής (Institute of Medicine) στις Ηνωμένες Πολιτείες έχει καθορίσει τόσο την μέση εκτιμώμενη απαίτηση (EAR) όσο και την συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) για τα BCAAs <sup>(89)</sup> (**Πίνακας 44.2**).

**ΜΕΣΗ ΑΠΑΙΤΗΣΗ ΙΣΟΛΕΥΚΙΝΗΣ, ΛΕΥΚΙΝΗΣ ΚΑΙ ΒΑΛΙΝΗΣ (WHO / FAO / UNU, 2007)**

Ηλικία	6 μηνών	1-2 ετών	3-10 ετών	11-14 ετών	15-18 ετών	>18
<b>Μέση Απαίτηση (Mean Requirement) για την Ισολευκίνη (mg/kg ΣΒ/ημέρα)</b>	36	27	23	22	21	20
<b>Μέση Απαίτηση (Mean Requirement) για την Λευκίνη (mg/kg ΣΒ/ημέρα)</b>	73	54	44	44	42	39
<b>Μέση Απαίτηση (Mean Requirement) για την Βαλίνη (mg/kg ΣΒ/ημέρα)</b>	49	36	29	29	28	26

Πηγή: WHO/FAO/UNU (World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations/United Nations University), 2007. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation, WHO Technical Report Series, No 935. Geneva.

Πίνακας 44.1: Μέση απαίτηση Ισολευκίνης, Λευκίνης και Βαλίνης, σύμφωνα με τον WHO/FAO/UNU.

## BCAAs στην κλινική πράξη

### Κίρρωση ήπατος

Στην χρόνια ηπατική νόσο, όπως στην κίρρωση του ήπατος παρατηρείται έως και 100% αύξηση της δραστηριότητας της ηπατικής BCKD, η οποία οδηγεί σε μείωση του επιπέδου των BCAAs στην κυκλοφορία. Στην μείωση του επιπέδου των BCAAs συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες που συνοδεύουν την χρόνια ηπατική νόσο, όπως οι αυξημένες αναβολικές ανάγκες (δηλαδή η χρησιμοποίηση, κατά προτεραιότητα, των αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσού από τους σκελετικούς μυς), η ελαττωμένη διατροφική πρόσληψη, η υπεραμμοναιμία και η υπερινσουλιναίμια <sup>(22-25)</sup>.

Η μείωση του επιπέδου των BCAAs στην συστηματική κυκλοφορία, σε συνδυασμό με την αδυναμία του ήπατος να καταβολίσει τα αρωματικά αμινοξέα (AAA), προκαλεί ανισορροπία στον λόγο BCAAs/AAAs του πλάσματος. Η ανισορροπία αυτή αποτελεί χαρακτηριστικό βιοχημικό εύρημα και διαδραματίζει καθοριστικό παθοφυσιολογικό ρόλο στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια (λόγω της αυξημένης εισόδου των AAA στο ΚΝΣ) <sup>(90)</sup> και στην απώλεια μυϊκής μάζας <sup>(43)</sup> των κίρρωτικών ασθενών.

Έτσι, επί ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σταδίου III-IV, χρησιμοποιούνται εντερικά ή παρεντερικά διαλύματα με αυξημένη περιεκτικότητα σε BCAAs και χαμηλή σε αρωματικά αμινοξέα, με στόχο την αποκατάσταση του διαταραγμένου λόγου BCAAs/AAAs. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι, ενώ τα BCAAs βελτιώνουν την κλινική εικόνα της εγκεφαλοπάθειας και συμβάλλουν στην

διατήρηση της μυϊκής μάζας, δεν είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη επόμενων επεισοδίων <sup>(91)</sup> και δεν έχουν επίδραση στην επιβίωση <sup>(92)</sup>.

Εκτός του ρόλου των BCAAs στην βελτίωση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, σημαντικά δεδομένα προκύπτουν και για τον ρόλο τους στην πρόγνωση των κίρρωτικών ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση ήπατος. Η κατάσταση της θρέψης είναι κεφαλαιώδους σημασίας για τους ασθενείς αυτούς, καθώς επηρεάζει σημαντικά τόσο την νοσηρότητα όσο και την θνητότητα, ανεξάρτητα από το MELD score (Model For End-Stage Liver Disease) <sup>(93-95)</sup>. Για τον λόγο αυτό, ασθενείς που αναμένεται να μεταμοσχευτούν υποβάλλονται σε δίαιτα θετικού ισοζυγίου αζώτου σε μια προσπάθεια βελτίωσης της μυϊκής μάζας, προκειμένου να μπορέσουν να αντεπεξέλθουν στις μετεγχειρητικές ανάγκες και επιπλοκές.

Σε αυτούς τους ασθενείς η προσθήκη συμπληρωμάτων BCAAs στην διατροφή τους βελτιώνει την θνητότητα μετά την μεταμόσχευση. Ο μηχανισμός μείωσης της θνητότητας δεν είναι πλήρως κατανοητός. Πιθανόν να οφείλεται στην επίδραση των BCAAs στην πρωτεϊνοσύνθεση <sup>(96)</sup>, στην έκκριση του ηπατοκυτταρικού αυξητικού παράγοντα <sup>(86)</sup>, στην βελτίωση δεικτών ανοσολογικής λειτουργίας (όπως η δραστηριότητα των NK κυττάρων και η φαγοκυτταρική ικανότητα των ουδετερόφιλων) <sup>(97)</sup>, στην παραγωγή γλουταμίνης <sup>(96)</sup> και στην μείωση της πρωτεόλυσης <sup>(96)</sup>. Η συνέχιση της χορήγησης των BCAAs μετεγχειρητικά μειώνει επίσης τον χρόνο νοσηλείας <sup>(92)</sup>.

Επιπροσθέτως, η προσθήκη συμπληρωμάτων BCAAs



## ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΦΑΙΝΥΛΛΑΝΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΥΡΟΣΙΝΗΣ (IoM)

	Ηλικία	0-6 μηνών	7-12 μηνών	1-3 ετών	4-8 ετών	9-13 ετών	14-18 ετών	>19 ετών	Κύηση	Γαλουχία
Ισολευκίνη	EAR (mg/kg ΣΒ/ημέρα)		30	22	18	Αγόρια	Αγόρια	15	20	24
						18	17			
						Κορίτσια	Κορίτσια			
						17	16			
	RDA (mg/kg ΣΒ/ημέρα)	529*	43	28	22	Αγόρια	Αγόρια	19	25	30
						22	21			
						Κορίτσια	Κορίτσια			
						21	19			
Λευκίνη	EAR (mg/kg ΣΒ/ημέρα)		65	48	40	Αγόρια	Αγόρια	34	45	50
						40	38			
						Κορίτσια	Κορίτσια			
						38	35			
	RDA (mg/kg ΣΒ/ημέρα)	938*	93	63	49	Αγόρια	Αγόρια	42	56	62
						49	47			
						Κορίτσια	Κορίτσια			
						47	44			
Βαλίνη	EAR (mg/kg ΣΒ/ημέρα)		39	28	23	Αγόρια	Αγόρια	19	25	28
						23	22			
						Κορίτσια	Κορίτσια			
						22	20			
	RDA (mg/kg ΣΒ/ημέρα)	519*	58	37	28	Αγόρια	Αγόρια	24	31	35
						28	27			
						Κορίτσια	Κορίτσια			
						27	24			

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI))

Πηγή: IoM (Institute of Medicine), 2005. *Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, 1467 cholesterol, protein and amino acids*. National Academies Press, Washington D.C

Πίνακας 44.2: Διατροφικές συστάσεις Ισολευκίνης, Λευκίνης και Βαλίνης (μέση εκτιμώμενη απαίτηση (EAR) & συνιστώμενη ημερήσια διατροφική πρόσληψη (RDA), σύμφωνα με το Institute of Medicine.

στην διατροφή κίρρωτικών ασθενών, που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση ήπατος, βελτιώνει την ηπατική λειτουργία και μειώνει τις επιπλοκές της νόσου, όπως είναι η ρήξη κιστών οισοφάγου και η εκδήλωση ηπατοκυτταρικού καρκίνου<sup>(98)</sup>, αυξάνοντας έτσι το περιθώριο παραμονής τους σε λίστα μεταμόσχευσης<sup>(99)</sup>.

*\*\*\*Στην οξεία ηπατική βλάβη, εν αντιθέσει με την χρόνια, παρατηρείται αύξηση του επιπέδου των BCAAs στο πλάσμα λόγω:*

1. της καταστροφής των ηπατοκυττάρων και απελευθέρωσης των ενδοηπατικών πρωτεϊνών
2. της μείωσης της δραστηριότητας της BCKD του ήπατος (κατά 50% περίπου), με αποτέλεσμα αδυναμία του καταβολισμού τους.

*Επομένως, σε πάσχοντες από οξεία ηπατική βλάβη η χορήγηση των BCAAs αντενδείκνυται, καθώς προκαλεί υπεραμμωναιμία και ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Σε περίπτωση ωστόσο, στην οποία συνυπάρχει ή αυξάνεται ο κίνδυνος οξείας ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (όπως π.χ. στην οξεία (κεραυνοβόλο) ηπατική ανεπάρκεια, ως επιπλοκή της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας), η χορήγηση των BCAAs<sup>(100)</sup> μειώνει την επίπτωση ή/και αποβαίνει ωφέλιμη διαχείριση της οξείας ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.*

## Όψιμη δυσκινησία

Η όψιμη δυσκινησία αποτελεί μία από τις συχνότερες χρόνιες παρενέργειες των αντιψυχωσικών φαρμάκων. Σε αντίθεση με τις οξείες παρενέργειες των αντιψυχωσικών, μπορεί να εμφανιστεί ή να παραμείνει ακόμα και μετά την διακοπή τους. Παρά την επικρατούσα άποψη ότι εμφανίζεται κυρίως με τα κλασικά αντιψυχωσικά, η όψιμη μπορεί να εμφανιστεί και υπό αγωγή με άτυπα αντιψυχωσικά.

Κλινικά εκδηλώνεται με ακούσιες, ρυθμικά επαναλαμβανόμενες, στερεοτυπικές, χοριοαθετωσικές κινήσεις των σκελετικών μυών. Συνηθέστερα, αφορά σε κινήσεις της γλώσσας, των χειλέων, των περιστοματικών μυών και της γνάθου (επαναλαμβανόμενες μασπτικές κινήσεις, συσπάσεις και προβολή της γλώσσας, πλατάγισμα και σούφρωμα των χειλέων). Σπανιότερα, εκδηλώνεται με κινήσεις του κορμού ή/και των άκρων.

Η ακριβής παθοφυσιολογία της όψιμης δυσκινησίας δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή. Εκτιμάται ότι ο μακροχρόνιος φαρμακευτικός αποκλεισμός των υποδοχέων ντοπαμίνης  $D_2$  από τα αντιψυχωσικά οδηγεί σε βιολογικές μεταβολές, που καθιστούν τους υποδοχείς ντοπαμίνης  $D_1$  υπερευαίσθητους (Dopamine receptor Super Sensitivity). Καθώς οι υποδοχείς ντοπαμίνης  $D_1$  βρίσκονται κατεξοχήν σε περιοχές του εγκεφάλου που ρυθμίζουν την κινητικότητα (όπως στα βασικά γάγγλια),

η υπερευαίσθησία τους έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ακούσιων κινήσεων<sup>(101,102)</sup>.

Ο μηχανισμός, με τον οποίο τα BCAAs βοηθούν στην βελτίωση των συμπτωμάτων της όψιμης δυσκινησίας, περιλαμβάνει την ανταγωνιστική τους δράση επί της εισόδου των αρωματικών αμινοξέων στον εγκέφαλο, η οποία συνεπάγεται μείωση στην σύνθεση της ντοπαμίνης και ως εκ τούτου μείωση της διεγερτοτοξικότητας<sup>(66,103-105)</sup>. Οι διεξαχθείσες μελέτες αφορούσαν στην βραχυχρόνια χορήγηση των BCAAs σε παιδιά και ενήλικες με όψιμη δυσκινησία και συνοδεύτηκαν από σημαντική βελτίωση τόσο της βαρύτητας όσο και της συχνότητας των επαναλαμβανόμενων κινήσεων<sup>(103-105)</sup>. Η αποτελεσματικότητα των BCAAs, σε συνδυασμό με το εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας, τα καθιστούν ως μια δυναμική θεραπευτική επιλογή σε πάσχοντες από όψιμη δυσκινησία, καθώς έως σήμερα δεν έχει ανευρεθεί αποτελεσματική θεραπεία.

## Μυϊκή ατροφία

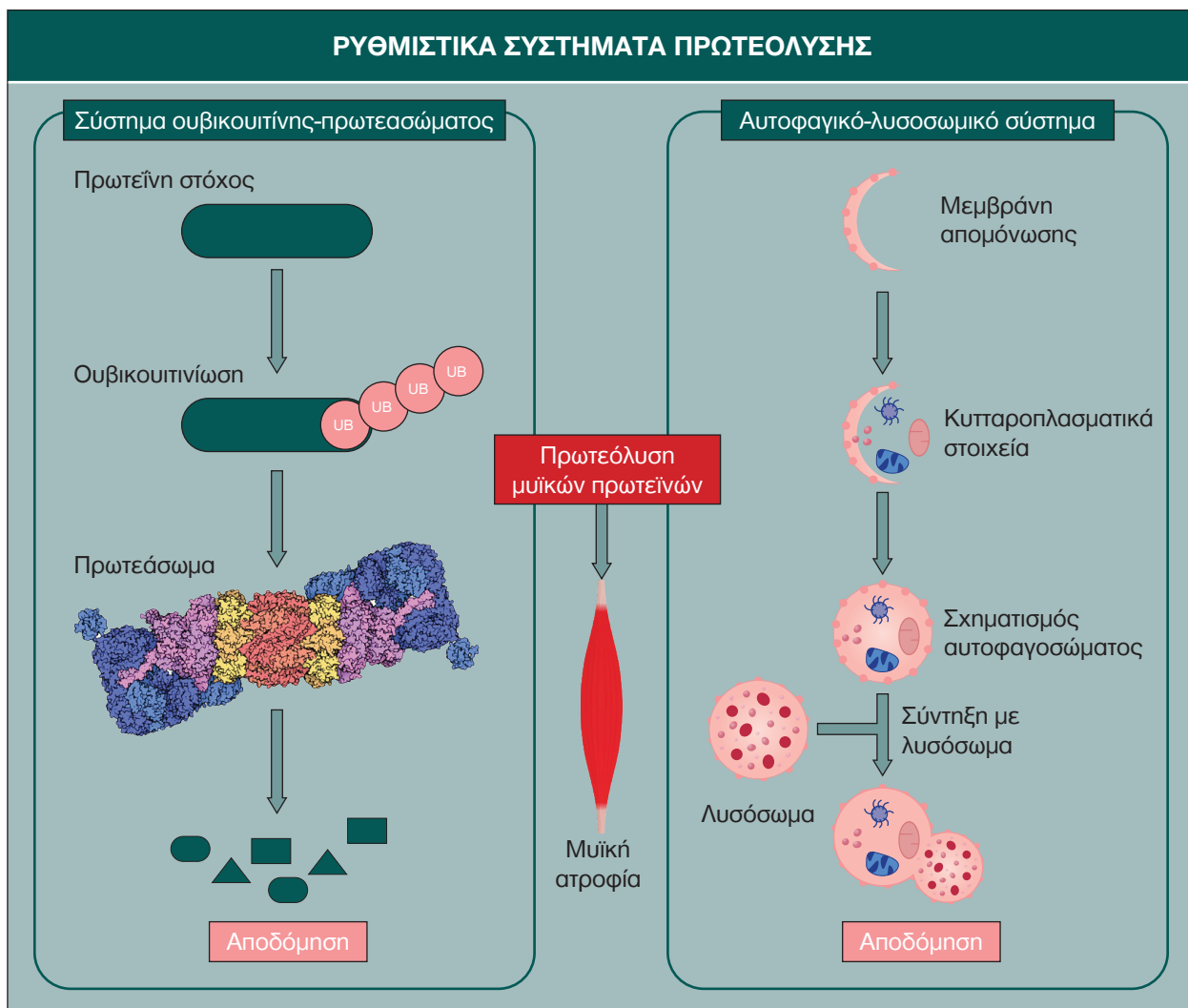
Ένας από τους σημαντικότερους μεταβολικούς ρόλους των BCAAs αποτελεί η ρυθμιστική τους επίδραση επί του μεταβολισμού των πρωτεϊνών, καθώς:

1. αποτελούν βασικά δομικά συστατικά των πρωτεϊνών
2. ασκούν διεγερτική επίδραση στην σύνθεση πρωτεϊνών τόσο άμεσα, μέσω της οδού σηματοδότησης mTORC1<sup>(44)</sup>, όσο και έμμεσα, προκαλώντας αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης<sup>(45)</sup>
3. ασκούν ανασταλτική επίδραση στην πρωτεόλυση. Η πρωτεόλυση ρυθμίζεται από δύο κύρια συστήματα (**Εικόνα 44.9**):
  - το σύστημα ουβικουπίνης-πρωτεασώματος και
  - το αυτοφαγικό-λυσosomal σύστημα.

Η ενεργοποίηση του mTORC1 μέσω των BCAAs ασκεί ανασταλτική δράση και στα δύο βιολογικά συστήματα, με αποτέλεσμα την μείωση της βαρύτητας της πρωτεόλυσης.

Ο ρυθμιστικός ρόλος των BCAAs επί του μεταβολισμού των πρωτεϊνών (και ιδιαίτερα στην αναστολή της πρωτεόλυσης), βρίσκει εφαρμογή στην αντιμετώπιση της μυϊκής ατροφίας. Η μυϊκή ατροφία, η οποία αποτελεί την μείωση του μεγέθους των μυών, δηλαδή της εγκάρσιας διατομής αυτών, αναλόγως του αιτίου διακρίνεται σε:

1. μυϊκή ατροφία λόγω ακινησίας ή έλλειψης βαρύτητας (Disuse Atrophy)
2. μυϊκή ατροφία στα πλαίσια καρκινικής καχεξίας (Cancer Induced Muscle Atrophy)



Εικόνα 44.9: Ρυθμιστικά συστήματα πρωτεόλυσης.

3. μυϊκή ατροφία, σχετιζόμενη με συστηματική φλεγμονή (Inflammation Associated Muscle Atrophy)
4. μυϊκή ατροφία, προκαλούμενη από γλυκοκορτικοειδή (Glucocorticoid Induced Muscle Atrophy)
5. μυϊκή ατροφία, σχετιζόμενη με γήρανση (πρωτοπαθής σαρκοπενία).

Κοινό παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό όλων των ειδών ατροφίας αποτελεί η αυξημένη πρωτεόλυση, η οποία αναλόγως του αιτίου προκαλείται με διαφορετικούς μηχανισμούς και συνοδεύεται από άλλου βαθμού μείωση της πρωτεϊνοσύνθεσης (Πίνακας 44.3).

Σε ζωικά πειραματικά μοντέλα, η χορήγηση BCAAs συνοδεύτηκε από πρόληψη και βελτίωση της μυϊκής ατροφίας, ανεξαρτήτως αιτίου <sup>(106-108)</sup>. Σε αντίστοιχες μελέτες σε ανθρώπους, η χορήγηση BCAAs συνοδεύτηκε από βελτίωση της βαρύτητας της μυϊκής ατροφίας

στα πλαίσια καρκινικής καχεξίας <sup>(109)</sup>, της μυϊκής ατροφίας που προκαλείται από γλυκοκορτικοειδή και της σχετιζόμενης με γήρανση μυϊκής ατροφίας, σε συνδυασμό με σωματική άσκηση <sup>(110-112)</sup>. Η αναντιστοιχία των ευρημάτων των διεξαχθέντων πειραμάτων πιθανόν οφείλεται στις διαφορές του μεταβολισμού των BCAAs σε ανθρώπους και ζώα <sup>(109)</sup>.

### Υπερμεταβολικές καταστάσεις συνοδευόμενες από σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS)

Σε μια μεγάλη κατηγορία υπερμεταβολικών καταστάσεων (όπως είναι η σήψη, το τραύμα και το έγκαυμα), που συνοδεύονται από Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Απόκρισης (SIRS), παρουσιάζονται σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα των BCAAs, απόρροια της

ΜΥΙΚΗ ΑΤΡΟΦΙΑ		
Είδη Μυϊκής ατροφίας	Αίτιο	Παθοφυσιολογικός μηχανισμός
<b>Μυϊκή ατροφία λόγω ακινησίας ή έλλειψης βαρύτητας (Disuse Atrophy)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Υποξία</li> <li>Στρες (αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών)</li> </ol>	Αύξηση πρωτεόλυσης λόγω μείωσης ενεργοποίησης του mTORC1, με αποτέλεσμα αυξημένη ενεργοποίηση των δύο συστημάτων της πρωτεόλυσης: της ουβικουιτίνης-πρωτεασώματος και του αυτοφαγικού-λυσosomal συστήματος
<b>Μυϊκή ατροφία στα πλαίσια καρκινικής καχεξίας (Cancer-Induced Muscle Atrophy) και σχετιζόμενη με συστηματική φλεγμονή (Inflammation-Associated Muscle Atrophy)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Μειωμένη διατροφική πρόσληψη</li> <li>Αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών</li> <li>Αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών</li> </ol>	Μείωση πρωτεϊνοσύνθεσης
	<ol style="list-style-type: none"> <li>Αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών</li> <li>Αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών</li> </ol>	Αύξηση πρωτεόλυσης λόγω μείωσης ενεργοποίησης του mTORC1, με αποτέλεσμα αυξημένη ενεργοποίηση των δύο συστημάτων της πρωτεόλυσης: της ουβικουιτίνης-πρωτεασώματος και του αυτοφαγικού-λυσosomal συστήματος
<b>Μυϊκή ατροφία προκαλούμενη από γλυκοκορτικοειδή (Glucocorticoid-Induced Muscle Atrophy)</b>	Επαγόμενη από τα γλυκοκορτικοειδή μείωση της πρωτεϊνοσύνθεσης και αύξησης της πρωτεόλυσης (λόγω μείωσης ενεργοποίησης του mTORC1, με αποτέλεσμα αυξημένη ενεργοποίηση των δύο συστημάτων της πρωτεόλυσης: της ουβικουιτίνης-πρωτεασώματος και του αυτοφαγικού-λυσosomal συστήματος)	
<b>Μυϊκή ατροφία σχετιζόμενη με γήρανση (πρωτοπαθής σαρκοπενία)</b>	Πολλαπλά αίτια (μείωση κινητικότητας, χρόνια νοσήματα που συνοδεύονται από αύξηση ελευθέρων ριζών και προφλεγμονωδών κυτταροκινών, μειωμένη διατροφική πρόσληψη κ.λ.π.), που προκαλούν μείωση της πρωτεϊνοσύνθεσης και αύξησης της πρωτεόλυσης	

Πίνακας 44.3: Είδη, αίτια και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μυϊκής ατροφίας.

παθοφυσιολογίας του συνδρόμου<sup>(43)</sup>. Συγκεκριμένα, το SIRS περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα νευροχημικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης παραγωγής κυτταροκινών, της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της παραγωγής κορτιζόλης. Οι διαταραχές αυτές προκαλούν σημαντικές μεταβολές στο μεταβολισμό, συμπεριλαμβανομένων της αντίστασης στην ινσουλίνη και της αυξημένης πρωτεόλυσης, με αποτέλεσμα σοβαρή μείωση της άπαχης μυϊκής μάζας του σώματος. Επί παραμονής της υπερμεταβολικής κατάστασης, ενδέχεται να προκληθεί πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατος.

Κεντρικό ρόλο στο SIRS διαδραματίζουν τα BCAAs, καθώς αποτελούν αφενός σημαντικό ενεργειακό υπόστρωμα για τους μυς<sup>(113-115)</sup>, αφετέρου δε πρόδρομα μόρια για την σύνθεση της γλουταμίνης<sup>(116)</sup>.

Η γλουταμίνη εμπλέκεται σε πληθώρα μηχανισμών που αφορούν στην φυσιολογική κυτταρική λειτουργία, στην φυσιολογική λειτουργία ιστών και οργάνων και στην λει-

τουργία του μεταβολισμού. Σε καταστάσεις υπερκαταβολισμού, όπως στο τραύμα, στο έγκαιμα, σε βαριές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της ενδοτοξαιμίας και της σήψης, προκαλείται βαθμιαία ελάττωση της γλουταμίνης του πλάσματος και των ιστών, η οποία είναι ανάλογη της βαρύτητας και της διάρκειας της νόσου και οφείλεται:

- στη διακοπή της ηπατικής σύνθεσης γλουταμίνης με ταυτόχρονη ραγδαία αύξηση του ηπατικού καταβολισμού της γλουταμίνης, η οποία χρησιμοποιείται στα πλαίσια παραγωγής γλυκόζης μέσω της γλυκονογένεσης,
- στη ραγδαία αύξηση της καταβολικής χρήσης της γλουταμίνης από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού,
- και στη ραγδαία αύξηση της καταβολικής χρήσης της γλουταμίνης από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου.

Αρχικά, ο οργανισμός αντιρροπεί την μείωση της γλου-

ταμίνης με αύξηση της μυϊκής σύνθεσης από τα BCAAs<sup>(116)</sup>. Η παράταση ωστόσο του υπερκαταβολικού στρες οδηγεί σε αδυναμία αναπλήρωσης των αυξημένων αναγκών και ανεπάρκεια γλουταμίνης. Αξίζει, μάλιστα, να αναφερθεί ότι η ανεπάρκεια γλουταμίνης αποτελεί ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα όσον αφορά στην θνησιμότητα των ασθενών που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας.

Εκτός της αυξημένης μεταβολικής χρήσης των BCAAs, άλλοι παράγοντες που μειώνουν τα επίπεδα των BCAAs στο SIRS είναι η μείωση της απορρόφησής τους από τον εντερικό βλεννογόνο, η μείωση της εισόδου τους στα μυϊκά κύτταρα και η αυξημένη εισοδός τους στο ήπαρ<sup>(117,118)</sup>.

Αξίζει να επισημανθεί, ωστόσο, ότι το SIRS αποτελεί μια δυναμική κατάσταση, στην οποία συνυπάρχουν περισσότεροι του ενός παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και ως εκ τούτου τα επίπεδα των BCAAs στο αίμα μπορεί να παρουσιάζουν αλλαγές αναλόγως του επικρατούντος μηχανισμού. Πιο συγκεκριμένα, επί αύξησης της πρωτεόλυσης ή επί αντίστασης στην ινσουλίνη μπορεί τα επίπεδα των BCAAs να παρουσιάσουν αύξηση<sup>(43)</sup>.

Η συμπληρωματική χορήγηση BCAAs σε ασθενείς με SIRS στοχεύει στην αναπλήρωση των BCAAs που χρησιμοποιούνται ως οξειδωτικά υποστρώματα στους μυς και ως πρόδρομα μόρια για την βιοσύνθεση γλουταμίνης. Η επάρκεια σε BCAAs διασφαλίζει την κάλυψη τόσο των αναβολικών αναγκών του οργανισμού όσο και των αναγκών σε γλουταμίνη, οι οποίες είναι εξαιρετικά αυξημένες στο SIRS.

Η ύπαρξη του συγκεκριμένου παθοφυσιολογικού μηχανισμού απετέλεσε το έναυσμα διεξαγωγής μελετών, που διερευνούσαν την αποτελεσματικότητα χορήγησης BCAAs σε ασθενείς με SIRS. Ωστόσο και παρά την ύπαρξη αναφορών σχετικά με την βελτίωση του ισοζυγίου του αζώτου<sup>(119-121)</sup>, δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με την επίδραση των BCAAs στο ισοζύγιο των πρωτεϊνών, στην διάρκεια νοσηλείας και την θνησιμότητα ασθενών με SIRS<sup>(122-124)</sup>.

Η ετερογένεια των αποτελεσμάτων των διεξαχθεισών μελετών πιθανόν οφείλεται στο ότι οι ασθενείς που συμμετείχαν δεν επιλέχθηκαν με βάση τα επίπεδα των BCAAs στο πλάσμα και στους ιστούς. Αυτό σημαίνει ότι ασθενείς με υψηλά επίπεδα BCAAs στο πλάσμα και χαμηλά στους ιστούς ανευρίσκονται σε ένα συγκεκριμένο παθοφυσιολογικό στάδιο του SIRS (αντίσταση στην ινσουλίνη και λοιπές σχετιζόμενες με την φλεγμονή μεταβολικές διαταραχές), στο οποίο η εξωγενής χορήγησή τους δεν συνοδεύεται από κλινική αποτελεσματικότητα<sup>(125)</sup>. Ως εκ τούτου, τα επίπεδα των BCAAs στο πλάσμα και στους ιστούς θα μπορούσαν ενδεχομένως να προταθούν ως ένα πιθανό κριτήριο για την

αναγκαιότητα χορήγησης των BCAAs σε πάσχοντες από SIRS.

## Τραυματική εγκεφαλική βλάβη

Η παθοφυσιολογία της τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης είναι εξαιρετικά πολύπλοκη και παραμένει εν πολλοίς αδιευκρίνιστη. Πέραν της πρωτοπαθούς εγκεφαλικής βλάβης (εστιακής ή διάχυτης) μετά από μία κρανιοεγκεφαλική κάκωση, οι ασθενείς υπόκεινται και σε μία σειρά δευτεροπαθών διαταραχών, που μπορούν δυνητικά να οδηγήσουν σε δευτερογενή εγκεφαλική βλάβη, επηρεάζοντας σημαντικά την πρόγνωση.

Ένα μέρος της παθοφυσιολογίας της δευτερογενούς εγκεφαλικής βλάβης αφορά στην τροποποίηση μεταβολικών μονοπατιών, που οδηγούν στην διαταραχή της παραγωγής νευροδιαβιβαστών (αυξημένη παραγωγή των διεγερτικών αμινοξέων, γλουταμινικού και ασπαρτικού). Στόχος, λοιπόν, αποτελεί τόσο ο περιορισμός της πρωτοπαθούς βλάβης όσο και η πρόληψη και διόρθωση όλων των καταστάσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε δευτεροπαθή βλάβη, διατηρώντας ένα ευνοϊκό περιβάλλον για την αναγέννηση των νευρικών κυττάρων, όπου αυτή είναι δυνατή.

Η άμεση ή έμμεση ρύθμιση πληθώρας σημαντικών βιολογικών λειτουργιών του ΚΝΣ από τα BCAAs, όπως η σύνθεση πρωτεϊνών, η παραγωγή ενέργειας, το ρυθμιστικό σύστημα διατήρησης της συγκέντρωσης του γλουταμινικού, η παραγωγή νευροδιαβιβαστών και κατεχολαμινών<sup>(62,63)</sup>, τα έθεσε στο επίκεντρο έρευνας σχετικά με τον πιθανό ρόλο τους στην πρόληψη της δευτερογενούς εγκεφαλικής βλάβης.

Ασθενείς με τραυματική εγκεφαλική βλάβη εμφανίζουν διαταραχή του μεταβολισμού και χαμηλά επίπεδα BCAAs στο πλάσμα, τα οποία συμβάλλουν στην μειωμένη παραγωγή ενέργειας και στην διαταραχή της παραγωγής των νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο<sup>(126)</sup>. Μάλιστα, η βαρύτητα της μείωσης των BCAAs στο πλάσμα αποτελεί προγνωστικό δείκτη της έκβασης της εγκεφαλικής βλάβης, καθώς βοηθά στον εντοπισμό των ασθενών που θα παρουσιάσουν ενδοκράνια υπέρταση ( $\geq 25$  mm Hg)<sup>(126)</sup>, ενώ η χορήγησή τους σε σοβαρή τραυματική εγκεφαλική βλάβη επιταχύνει την αποκατάσταση της γνωστικής δυσλειτουργίας, πιθανώς μέσω της αποκατάστασης του μεταβολικού τους ελλείμματος και των φυσιολογικών τους λειτουργιών στο ΚΝΣ (π.χ. διατήρηση ομοιοστασίας γλουταμινικού)<sup>(127,128)</sup>.

## Επιληψία

Οι αντιεπιληπτικές ιδιότητες των BCAAs αποτελούν από τις πλέον ενδιαφέρουσες βιολογικές τους δράσεις και επάγονται από δύο μηχανισμούς:

**1. Μέσω της ρυθμιστικής τους επίδρασης στην ομοιοστασία του γλουταμινικού:** η ρυθμιστική επίδραση των BCAAs στην ομοιοστασία του γλουταμινικού περιλαμβάνει:

- την συμμετοχή τους ως δότη αμινοομάδων στον κύκλο γλουταμινικού-γλουταμίνης <sup>(2,16,73)</sup>,
- την συμμετοχή της λευκίνης στον κύκλο λευκίνης-γλουταμινικού <sup>(74,75)</sup>,
- και τη ρυθμιστική επίδρασή τους επί της γλουταμινικής αφυδρογονάσης (GDH), ενός μιτοχονδριακού ενζύμου που καταλύει την αντίδραση μετατροπής του γλουταμινικού σε αμμωνία και α-κετογλουταρικό <sup>(76,77)</sup>. Μάλιστα, η λειτουργική ανεπάρκεια της GDH έχει συνδεθεί με την επιληπτογένεση <sup>(78,79)</sup>.

Η ρυθμιστική επίδραση των BCAAs στην ομοιοστασία του γλουταμινικού αποτελεί τον πλέον καλά μελετημένο προστατευτικό μηχανισμό έναντι της επιληπτογένεσης, καθώς ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο εκφόρτισης των ευαίσθητων στην γλουταμινεργική δράση νευρώνων.

**2. Μέσω GABA-mediated μηχανισμών:** μια πληθώρα δεδομένων καταδεικνύουν ότι τα BCAAs προστατεύουν από την επιληπτογένεση μέσω μηχανισμών που αφορούν στο GABA. Το GABA αποτελεί ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή του εγκεφάλου, η ανεπάρκεια του οποίου έχει συσχετιστεί με επιληψία. Οι μηχανισμοί που έχουν περιγραφεί αφορούν σε:

- αύξηση της σύνθεσης του GABA (καθώς τα BCAAs αποτελούν δότες азώτου για την σύνθεση του γλουταμινικού, το οποίο αποτελεί πρόδρομο ουσία για την βιοσύνθεση του GABA),
- άμεση διεγερτική επίδραση επί των υποδοχέων GABA (B) <sup>(129,130)</sup>,
- αναστολή της επαναπρόσληψης του εξωκυττάριου GABA <sup>(131)</sup>,
- και αναστολή της αποδόμησης του GABA <sup>(130)</sup>.

**3. Μέσω της αύξησης των επιπέδων αμμωνίας στον εγκέφαλο:** τα BCAAs αποτελούν τους κύριους δότες азώτου στον εγκέφαλο, συμβάλλοντας έτσι στην αύξηση των επιπέδων αμμωνίας. Η αύξηση της αμμωνίας στον εγκέφαλο αποτελεί προστατευτικό μηχανισμό για την επιληπτογένεση <sup>(132)</sup>, καθώς:

- επηρεάζει την διεγερσιμότητα των εγκεφαλικών κυττάρων μέσω αύξησης της εξωκυττάριας συγκέντρωσης K<sup>+</sup>,
- αυξάνει την διεγερσιμότητα των υποδοχέων βενζοδιαζεπινών στα νευρικά κύτταρα,
- και επηρεάζει ανασταλτικά τα δυναμικά των μετασυναπτικών νευρώνων, μπλοκάροντας τις αντλίες κλωρίου στην κυτταρική τους μεμβράνη.

**4. Μέσω της ρυθμιστικής επίδρασης στον μεταβολισμό της γλυκόζης:** όπως προαναφέρθηκε, η συσχέτιση των BCAAs με τον μεταβολισμό των υδατανθράκων αποτελεί μια καλά επιβεβαιωμένη μεταβολική δράση. Οι διαταραχές των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος (τόσο η υπέρ- όσο και η υπογλυκαιμία) αυξάνουν την πιθανότητα ή/και μπορεί να προκαλέσουν επιληπτικούς σπασμούς σε άτομα με προδιάθεση <sup>(133-138)</sup>, καθώς η φυσιολογική νευροδιαβίβαση βρίσκεται σε άμεση συνάρτηση με τα επίπεδα γλυκόζης. Ως εκ τούτου, η αποκατάσταση της μεταβολικής ισορροπίας της γλυκόζης από τα BCAAs βελτιώνει εμμέσως την νευροδιαβίβαση.

**5. Μέσω της ενεργοποίησης του σηματοδοτικού μονοπατιού mTORC1:** η ενεργοποίηση του mTORC1 προκαλεί έναν καταρράκτη μοριακών και κυτταρικών διεργασιών, οι οποίες επηρεάζουν την νευρωνική διέγερση και την επιληπτική δραστηριότητα <sup>(139)</sup>. Αν και οι διεργασίες αυτές δεν έχουν πλήρως διερευνηθεί, φαίνεται ότι η ενεργοποίηση του mTORC1 επηρεάζει την νευρωνική διέγερση, αυξάνοντας την νευρωνική πρόσληψη του εξωκυττάριου γλουταμινικού <sup>(140)</sup> μέσω της αύξησης της έκφρασης του διεγερτικού μεταφορέα αμινοξέων 3 <sup>(141)</sup>.

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση του 2019 που αφορούσε σε δέκα μελέτες σε ζωικά μοντέλα επιληψίας και μία μελέτη σε ανθρώπους, η χορήγηση BCAAs (είτε ως μίγμα και των τριών αμινοξέων είτε σε ξεχωριστή χορήγηση) είχε ισχυρή αντισπασμωδική δράση στην πλειοψηφία των μελετών <sup>(142)</sup>. Ωστόσο, σε μια εξ αυτών, που αφορούσε σε ζωικό πειραματικό μοντέλο επιληψίας (μοντέλο μεθειονίνης-σουλφοξιδίνης / επιληψίας του μέσου κροταφικού λοβού), η χορήγηση των BCAAs συνοδεύτηκε από επιδείνωση των επιληπτικών κρίσεων <sup>(142)</sup>.

Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στην διατύπωση τριών απαραίτητων προϋποθέσεων για την επίτευξη αντισπασμωδικής δράσης από τα BCAAs και την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών:

1. Η αντισπασμωδική δράση των BCAAs προϋποθέ-

τη και εξαρτάται από την επαρκή είσοδό τους στον εγκέφαλο μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, κατόπιν της σύνδεσής τους με τους μεταφορείς των μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων (LNATs). Επί παραδείγματι, η βαλίνη έχει δέκα φορές μικρότερη συγγένεια σύνδεσης με τους LNTs, εν συγκρίσει με την λευκίνη και την ισολευκίνη και ως εκ τούτου διαθέτει μικρότερη αντισπασμωδική δράση <sup>(142)</sup>.

2. Η αντισπασμωδική δράση των BCAAs προϋποθέτει τον φυσιολογικό μεταβολισμό τους στον εγκέφαλο, ο οποίος προφυλάσσει από την συσσώρευση υψηλών δυνητικά επιβλαβών ποσοτήτων στον εγκέφαλο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η νόσος με οσμή ούρων ως από σφένδαμο (MSUD), στην οποία η αδυναμία αποκαρβοξυλίωσης των κετοξέων και η συσσώρευση των BCAAs και των αντίστοιχων κετοξέων τους στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο προκαλεί χαρακτηριστική νευρολογική σημειολογία, συμπεριλαμβανομένων των κρίσεων επιληψίας <sup>(143)</sup>.
3. Η αντισπασμωδική δράση των BCAAs προϋποθέτει τον φυσιολογικό μεταβολισμό του γλουταμινικού στον εγκέφαλο. Σε καταστάσεις στις οποίες η παραγωγή γλουταμινικού από BCAAs αυξάνεται (όπως στο γλοιώμα) ή στις οποίες διαταράσσεται η κάθαρση του γλουταμινικού (όπως στην πλάγια μυατροφική σκλήρυνση) η χορήγηση BCAAs συνοδεύεται από νευροτοξικότητα. Ο κύκλος γλουταμίνης-γλουταμινικού διαταράσσεται επίσης σε ορισμένες μορφές ανθεκτικής επιληψίας, όπως η επιληψία του μέσου κροταφικού λοβού (MTLE), γεγονός που εξηγεί το γιατί η μακροχρόνια χορήγηση BCAAs επιδείνωσε την συχνότητα των κρίσεων στο πειραματικό μοντέλο μεθειονίνης-σουλφοξιδιμίνης <sup>(143)</sup>.

Σε μια δεύτερη μελέτη επίσης της συγκεκριμένης ανασκόπησης, η οποία αφορούσε σε μοντέλο GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rat of Strasbourg), η χορήγηση των BCAAs συνοδεύτηκε από προ-σπασμωδική δράση και νευρωνική απώλεια. Το παράδοξο αυτό αποτέλεσμα πιθανόν εξηγείται από την μειωμένη βιοσύνθεση των κατεχολαμινών και της 5-υδροξυτρυπτοφάνης στον εγκέφαλο, οι οποίες αποτελούν βιοενεργές αμίνες με αντιεπιληπτική και νευροτροφική δράση. Η μειωμένη σύνθεσή τους προκύπτει ως απόρροια της ανταγωνιστικής δράσης των BCAAs επί των αρωματικών αμινοξέων για την είσοδό τους στον εγκέφαλο. Το γεγονός αυτό προσθέτει στις παραπάνω τρεις προϋποθέσεις την αναγκαιότητα καθορισμού του βέλτιστου χρόνου συνεχόμενης χορήγησης των BCAAs, ώστε να μειωθεί η πιθανότητα διαταραχής του μεταβολισμού των αρωματικών αμινοξέων και η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών εξ αυτής.

## BCAAs, κετογονική δίαιτα και επιληψία

Η κετογονική δίαιτα αποτελεί δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος, χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες και επαρκούς περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες, που μιμείται την δράση της νηστείας στον ανθρώπινο οργανισμό. Έχει χρησιμοποιηθεί για πάνω από 80 χρόνια ως εναλλακτική μορφή θεραπείας για την επιληψία με υψηλό ποσοστό επιτυχίας <sup>(143,144)</sup> (μείωση του αριθμού των επιληπτικών κρίσεων σε ποσοστό >50% σε άνω από το 50% (60%-75%) των ασθενών <sup>(145)</sup>, μείωση του αριθμού των επιληπτικών κρίσεων άνω του 90% στο 1/3 των ασθενών <sup>(146)</sup>). Παρά την σημαντική κλινική αποτελεσματικότητα της κετογονικής δίαιτας, ο ακριβής μηχανισμός δράσης της στην επιληψία δεν έχει αποσαφηνιστεί. Ένας εκ των προτεινόμενων μηχανισμών αφορά στην σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων των BCAAs στο πλάσμα και τον εγκέφαλο κατά την διάρκεια της κέτωσης, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι τα BCAAs και η κετογονική δίαιτα μοιράζονται κοινή αντιεπιληπτική δράση <sup>(147-150)</sup>.

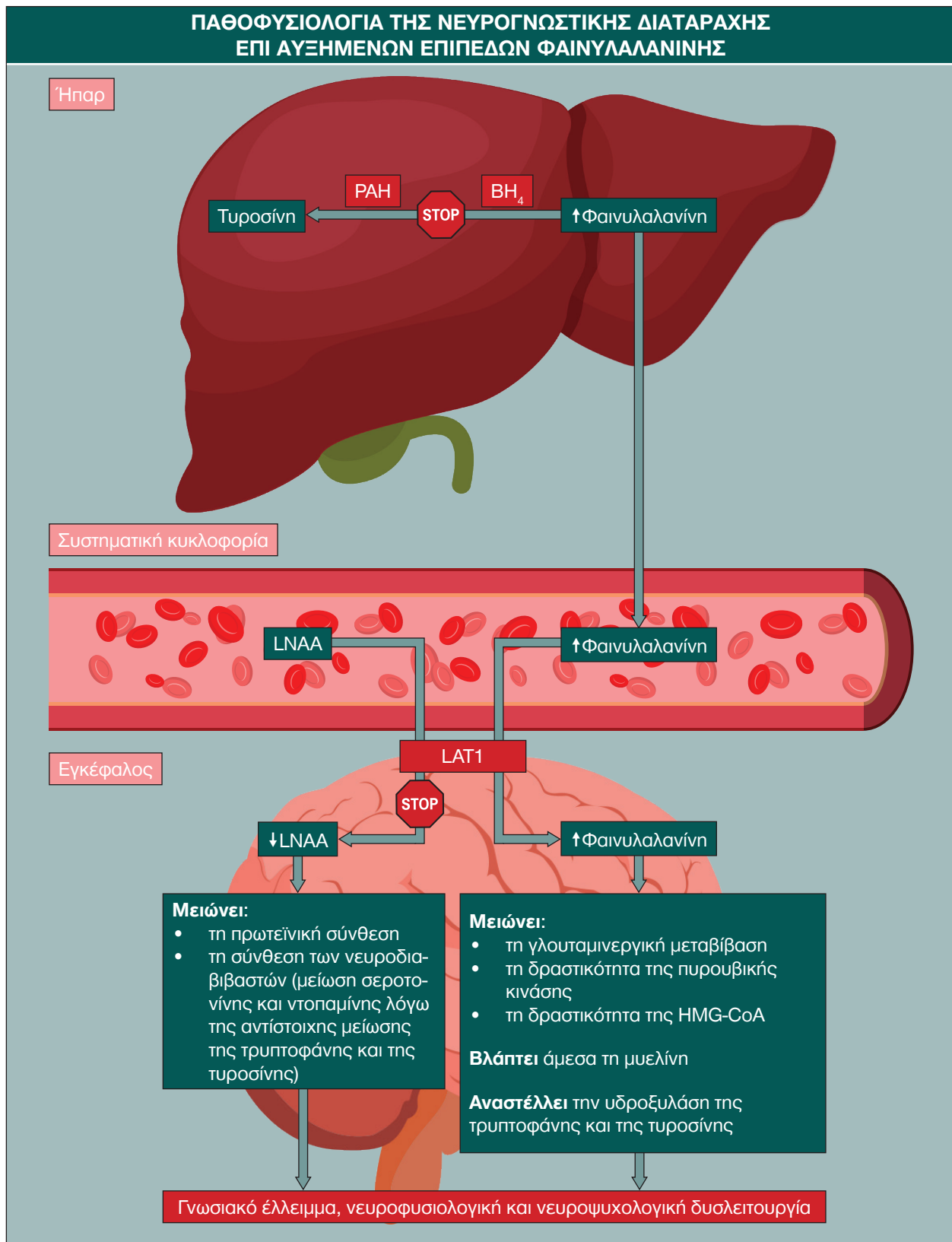
Μάλιστα, η προσθήκη BCAAs επικουρικά της κετογονικής δίαιτας σε παιδιά με ανθεκτική επιληψία είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση του αριθμού των επιληπτικών κρίσεων και την μείωση των παρενεργειών που σχετίζονται με την δίαιτα, καθιστώντας την έτσι περισσότερο δραστική και καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς <sup>(151)</sup>. Η χορηγούμενη δόση των BCAAs ήταν 5 gr ημερησίως με σταδιακή εβδομαδιαία αύξηση κατά 5 gr, μέχρι την τελική δόση των 0,5 gr/kg ΣΒ, με μέγιστη δόση τα 20 gr ημερησίως <sup>(151)</sup>.

Εντούτοις, αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η αντιεπιληπτική δράση των BCAAs είναι ανεξάρτητη της κέτωσης <sup>(152)</sup>, υποδηλώνοντας την ύπαρξη επιπρόσθετου ή/και ανεξάρτητου της κέτωσης, αντιεπιληπτικού μηχανισμού.

## Φαινυλκετονουρία

Τα LNAA (μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα) περιλαμβάνουν την φαινυλαλανίνη, την τρυπτοφάνη, την τυροσίνη, την ιστιδίνη, την μεθειονίνη, την θρεονίνη και τα BCAAs (λευκίνη, ισολευκίνη και βαλίνη). Τα LNAA (πλην φαινυλαλανίνης) έχουν διερευνηθεί επισταμένως στην φαινυλκετονουρία, καθώς θεωρείται ότι προστατεύουν έναντι της νευρογνωστικής διαταραχής που συνοδεύει την νόσο (**Εικόνα 44.10**) με πολλαπλούς μηχανισμούς, καθώς:

1. μειώνουν την απορρόφηση της φαινυλαλανίνης από τον εντερικό βλεννογόνο <sup>(153-155)</sup>,
2. μειώνουν την είσοδο της φαινυλαλανίνης στον εγκέφαλο, λόγω ανταγωνισμού για τον υποδοχέα LAT1 στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό <sup>(156-158)</sup>,



Εικόνα 44.10: Παθοφυσιολογία της νευρογνωστικής διαταραχής επί αυξημένων επιπέδων Φαινυλαλανίνης.

PAH: υδροξυλάση φαινυλαλανίνης, LNAAs: μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα, LAT1: μεταφορέας αμινοξέων L-τύπου, BH<sub>4</sub>: τετραϋδροβιοπερίνη, HMG-CoA: 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουτάρυλο συνένζυμο Α.



3. και αυξάνουν την παραγωγή νευροδιαβιβαστών και κατεχολαμινών στο ΚΝΣ <sup>(157)</sup>.

Παρά την ύπαρξη των ανωτέρω μηχανισμών, η κλινική αποτελεσματικότητα της χορήγησης LNAA (πλην φαινυλαλανίνης) σε πάσχοντες από φαινυλκετονουρία φαίνεται ότι είναι περιορισμένη και αφορά μόνο σε αυτούς που αδυνατούν να ακολουθήσουν τις διατροφικές συστάσεις <sup>(159)</sup>.

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την διάγνωση και θεραπεία της φαινυλκετονουρίας, ο βαθμός σύστασης για την χορήγηση LNAA (πλην φαινυλαλανίνης) σε πάσχοντες από φαινυλκετονουρία χαρακτηρίζεται με D. Σύμφωνα με τις ίδιες οδηγίες, τα LNAA (πλην φαινυλαλανίνης) δεν συνίστανται για παιδιά <12 ετών και κατά την διάρκεια της κύησης <sup>(160)</sup>.

### Διπολική διαταραχή (Μανία)

Στην βιβλιογραφία ανευρίσκεται μια αναφορά ταχείας βελτίωσης της συμπτωματολογίας (εντός 6 ωρών) ψυχιατρικών ασθενών με διπολική διαταραχή κατά την φάση της μανίας, κατόπιν κατανάλωσης πόσιμου σκευάσματος με υψηλή περιεκτικότητα σε BCAAs (60 gr) <sup>(161)</sup>. Το φαρμακολογικό αποτέλεσμα, μάλιστα, διατηρήθηκε για μία εβδομάδα πέραν της χορήγησης του σκευάσματος.

Ο μηχανισμός δράσης περιλαμβάνει την ελάττωση της πρόσληψης της τυροσίνης από τον εγκέφαλο, λόγω του ανταγωνισμού της με τα BCAAs και την επερχόμενη ελάττωση της παραγωγής των αντίστοιχων κατεχολαμινών, με τελικό αποτέλεσμα την άμβλυνση της μανιακής συμπτωματολογίας <sup>(161)</sup>.

Αν και η αναφορά είναι μοναδική στην βιβλιογραφία, η ταχεία βελτίωση των συμπτωμάτων, σε συνδυασμό με το εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας, την καθιστούν ως εξαιρετικά ενδιαφέρουσα και δημιουργούν ένα πεδίο μελλοντικής έρευνας για τον θεραπευτικό ρόλο των BCAAs στη μανία.

### Χρήση των BCAAs στην αθλητική διατροφή

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο της γλουταμίνης, η αθλητική διατροφή αποτελεί έναν ταχέως αναπτυσσόμενο κλάδο της Διαιτολογίας, καθώς η χρήση συγκεκριμένων Nutraceuticals από τους αθλητές έχει συσχετισθεί με την βελτίωση της αθλητικής απόδοσης, την επιτάχυνση της αποκατάστασης μετά την εκγύμναση, την ενίσχυση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και την μείωση της μυϊκής κακουχίας. Τα BCAAs αποτελούν από τα ευρέως χρησιμοποιούμενα συμπληρώματα αθλητικής διατροφής, λόγω του ρόλου που διαδραματίζουν στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών και στην παθο-

φυσιολογία της αθλητικής κόπωσης.

### Μείωση της κόπωσης του αθλητή

Η αθλητική κόπωση ορίζεται ως η ασκαιογενής μείωση της μέγιστης ικανότητας για παραγωγή ή διατήρηση δύναμης ή ισχύος, γεγονός που επηρεάζει σημαντικά την αθλητική απόδοση <sup>(162)</sup>. Αναλόγως του παθοφυσιολογικού μηχανισμού, διακρίνεται σε κεντρική και περιφερική:

- Κατά την κεντρική κόπωση παρατηρείται αδυναμία μεταφοράς του διεγερτικού σήματος από τον εγκέφαλο προς τους μυς, γεγονός που οφείλεται στην μείωση της διεγερσιμότητας των κινητικών νευρώνων λόγω αύξησης της σεροτονίνης και της αμμωνίας και μείωση της γλυκόζης και της ντοπαμίνης <sup>(163-166)</sup>.
- Η περιφερική κόπωση οφείλεται στην αδυναμία ενεργοποίησης των μυών. Η αδυναμία ενεργοποίησης των μυϊκών ομάδων οφείλεται σε πολλαπλούς, αλληλεπικαλυπτόμενους μηχανισμούς, όπως η μείωση της διεγερσιμότητας της μεμβράνης, η πρόκληση μυϊκής βλάβης <sup>(167)</sup>, το οξειδωτικό στρες <sup>(162)</sup>, η συσσώρευση αμμωνίας <sup>(168)</sup> και η μείωση των ενεργειακών πηγών (φωσφοκρεατίνη και γλυκογόνο).

Ο ρόλος των αμινοξέων ως εργογόνων συμπληρωμάτων αθλητικής διατροφής, δηλαδή συμπληρωμάτων τα οποία αυξάνουν την παραγωγή έργου καθυστερώντας την εμφάνιση της κόπωσης, αποτέλεσε αντικείμενο έρευνας ήδη από τα μέσα των δεκαετιών του '80 και του '90 <sup>(169-171)</sup>.

Μεταξύ των αμινοξέων που εξετάστηκαν ως εργογόνα περιλαμβάνονται τα BCAAs, καθώς συμμετέχουν σε πληθώρα μηχανισμών, που εμπλέκονται στην εμφάνιση τόσο της κεντρικής όσο και της περιφερικής κόπωσης.

Πιο συγκεκριμένα, τα BCAAs μειώνουν:

1. την παραγωγή σεροτονίνης και κατεχολαμινών κατά την άσκηση <sup>(172)</sup>,
2. την περιφερική συσσώρευση της αμμωνίας,
3. και την εξάντληση των αποθεμάτων γλυκογόνου.

Σε έναν μεγάλο αριθμό μελετών, η λήψη των BCAAs προ της έναρξης της άσκησης συνοδεύτηκε από μείωση της πνευματικής και σωματικής κόπωσης <sup>(173-180)</sup>. Ωστόσο, η μείωση της κόπωσης φαίνεται ότι συνοδεύεται από ενίσχυση της αθλητικής απόδοσης μόνο σε άτομα με χαμηλό επίπεδο εκγύμνασης <sup>(181)</sup>.

## Αύξηση μυϊκής μάζας και μυϊκή ενδυνάμωση

Μια από τις πιο γνωστές χρήσεις των BCAAs από αθλητές αφορά στην αύξηση της μυϊκής μάζας και την μυϊκή ενδυνάμωση. Η χρήση των BCAAs για την επίτευξη των συγκεκριμένων στόχων στηρίζεται στον αναβολικό ρόλο που διαδραματίζουν στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών, καθώς αποτελούν βασικά δομικά συστατικά των πρωτεϊνών, ασκούν διεγερτική επίδραση στην πρωτεϊνοσύνθεση (τόσο άμεσα μέσω της οδού σηματοδότησης mTORC1<sup>(44)</sup> όσο και έμμεσα, προκαλώντας αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης<sup>(45)</sup>) και ασκούν ανασταλτική επίδραση στην πρωτεόλυση.

Εντούτοις και παρά την ύπαρξη ορισμένων υποσχόμενων βιβλιογραφικών αναφορών σχετικά με τα οφέλη λήψης τους ως προς την αύξηση της μυϊκής μάζας<sup>(182)</sup> και την ενίσχυση της μυϊκής ισχύος<sup>(183)</sup>, η αποτελεσματικότητα της χορήγησής τους ως μονοθεραπεία για την επίτευξη των ανωτέρω στόχων είναι αμφίβολη<sup>(184)</sup>.

Αναλυτικότερα, υπό φυσιολογικές συνθήκες, περίπου το 70% των πρωτεϊνογενετικών αμινοξέων που απελευθερώνονται από την διάσπαση των μυϊκών πρωτεϊνών ενσωματώνονται εκ νέου σε μυϊκή πρωτεΐνη. Η αποτελεσματικότητα της επανενσωμάτωσης των πρωτεϊνογενετικών αμινοξέων μπορεί να αυξηθεί από την εξωγενή BCAAs μόνο σε περιορισμένο βαθμό, καθώς αυτή εξαρτάται πρωτίστως από την διαθεσιμότητα του συνόλου των πρωτεϊνογενετικών αμινοξέων, ο οποίος αποτελεί εν τέλει τον κύριο παράγοντα καθορισμού της πρωτεϊνοσύνθεσης<sup>(184)</sup>. Ως εκ τούτου, η λήψη των BCAAs πρέπει να γίνεται μαζί με τα υπόλοιπα πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα, καθώς η φυσιολογική πρωτεϊνοσύνθεση απαιτεί το σύνολο των πρωτεϊνογενετικών αμινοξέων.

## Βελτίωση του καθυστερημένου μυϊκού πόνου

Όπως περιγράφηκε αναλυτικά στο κεφάλαιο της γλουταμίνης, ο καθυστερημένος μυϊκός πόνος αποτελεί σύμπτωμα της ασκισιογενούς μυϊκής βλάβης, δηλαδή μιας βλάβης του μυϊκού ιστού, η οποία επάγεται από την άσκηση. Ο καθυστερημένος μυϊκός πόνος εμφανίζεται μερικές ώρες μετά την άσκηση, κορυφώνεται στις 24 με 48 ώρες και υποχωρεί συνήθως 5-7 μέρες μετά την έναρξή του<sup>(185)</sup>. Ως επί το πλείστον σχετίζεται με άσκηση, η οποία περιλαμβάνει κυρίως πλειομετρικές ή έκκεντρες μυϊκές συστολές, δηλαδή άσκηση στην οποία η δύναμη που ασκείται στον μυ να προκαλεί την ελεγχόμενη επιμήκυνσή του.

Η βαρύτητα της συμπτωματολογίας ποικίλει από ελαφριά μυϊκή δυσκαμψία έως έντονο άλγος, ο οποίος περιορίζει την κίνηση. Η εντόπιση του άλγους αφορά

κυρίως στο ακραίο τμήμα του μυός<sup>(186-189)</sup> λόγω της ύπαρξης μεγάλου αριθμού υποδοχέων μυϊκού άλγους στον συνδετικό ιστό της μυοτενόντιας ένωσης<sup>(190)</sup> και της χαρακτηριστικής ιστολογικής διαμόρφωσης των μυϊκών ινών πριν την μυοτενόντια σύνδεση, η οποία μειώνει την ικανότητά τους να αντέχουν μεγάλες δυνάμεις<sup>(189,191,192)</sup>.

Η ασκισιογενής μυϊκή βλάβη επιδρά αρνητικά στην μέγιστη παραγόμενη δύναμη, στην ταχύτητα συστολής και στο εύρος κίνησης του μυός<sup>(193)</sup>. Ως εκ τούτου, η μείωση της λειτουργικότητας της πάσχουσας μυϊκής ομάδας, σε συνδυασμό με την δυσφορία λόγω της αίσθησης του πόνου, επηρεάζουν σημαντικά το προπονητικό πρόγραμμα, την ποιότητα ζωής του επαγγελματία αθλητή και την αθλητική του απόδοση.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός του καθυστερημένου μυϊκού πόνου δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Έχουν διατυπωθεί αρκετά αιτιολογικά μοντέλα (της μηχανικής βλάβης, της φλεγμονής, της εκροής ενζύμων, το μεταβολικό μοντέλο), τα οποία φαίνεται ότι αλληλεπικαλύπτονται παθοφυσιολογικά<sup>(194,195)</sup>.

Τα BCAAs αποτέλεσαν αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας στην πρόληψη και την μείωση της βαρύτητας του καθυστερημένου μυϊκού πόνου και της ασκισιογενούς μυϊκής βλάβης<sup>(196-203)</sup>, λόγω των πολλαπλών διατροφικών και λειτουργικών βιολογικών ιδιοτήτων τους, όπως είναι η χρήση τους ως πηγή ενέργειας από τους μυς<sup>(123)</sup>, ο ρόλος που διαδραματίζουν στην απομάκρυνση της αμμωνίας<sup>(204)</sup> και στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών<sup>(205-208)</sup> και η συμμετοχή τους σε ανοσοολογικές/αντιφλεγμονώδεις αποκρίσεις<sup>(209-211)</sup>.

Στις μελέτες αυτές η χορήγηση των BCAAs συνοδεύτηκε από μείωση της συχνότητας εμφάνισης και της βαρύτητας του καθυστερημένου μυϊκού πόνου και της ασκισιογενούς μυϊκής βλάβης, με το όφελος ωστόσο να διαφέρει από μελέτη σε μελέτη. Η ετερογένεια αυτή οφείλεται πιθανώς στο ότι τα σχήματα χορήγησης των BCAAs στις μελέτες αυτές διέφεραν στην ημερήσια δόση, την διάρκεια χορήγησης, την συχνότητα καθώς και στην χρονική στιγμή λήψης σε σχέση με το πρόγραμμα εκγύμνασης (πριν, κατά την διάρκεια, μετά το πέρας αυτής). Ιδιαίτερα η χρονική στιγμή λήψης των BCAAs σε σχέση με το πρόγραμμα εκγύμνασης, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί το όφελος, αποτέλεσε αντικείμενο σημαντικής διαφωνίας, με ορισμένες μελέτες να διεξαχθούν με χορήγηση BCAAs πριν την έναρξη της άσκησης<sup>(196, 198, 199)</sup>, ενώ άλλες με χορήγηση BCAAs πριν και μετά το πέρας αυτής<sup>(197, 200-203)</sup>.

Σε μια πρόσφατη μετα ανάλυση οκτώ placebo-controlled μελετών, που διεξήχθησαν μεταξύ 2007 και 2017, η λήψη BCAAs συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική μείωση της εμφάνισης του καθυστερημένου

μυϊκού πόνου, με το μεγαλύτερο όφελος να εμφανίζεται όταν η λήψη των BCAAs γινόταν μετά το πέρας της εκγύμνασης <sup>(212)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης BCAAs

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Παρά το γεγονός ότι δεν έχει καθοριστεί η ανώτερη επιτρεπόμενη δόση των BCAAs στον άνθρωπο <sup>(231-215)</sup>, η χορήγησή τους θεωρείται ασφαλής ακόμα και σε μεγάλες δόσεις, εφόσον επαρκούν τα ενζυμικά συστήματα του μεταβολισμού τους. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν περιγραφεί αφορούν στο γαστρεντερικό και περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και διάρροια. Έχουν περιγραφεί επίσης ανησυχία και διαταραχές ύπνου (αϋπνία) <sup>(151)</sup>.

Ο σημαντικότερος διατροφικός παράγοντας, που επηρεάζει το επίπεδο ανεκτικότητας των υψηλών δόσεων BCAAs, είναι η αναλογία τους επί της συνολικής πρωτεϊνικής πρόσληψης. Μελέτες που έγιναν σε ζωικά πειραματικά μοντέλα έδειξαν ότι, όταν η αναλογία της χορηγούμενης λευκίνης υπερβαίνει το 20%-25% στην προσλαμβανόμενη με την διαίτα πρωτεΐνη, προκαλείται ανορεξία <sup>(215)</sup>.

Σημαντική είναι επίσης και η αναλογία πρόσληψης της λευκίνης σε σχέση με τα υπόλοιπα δύο αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσού, καθώς η μεμονωμένη χορήγησή της σε υψηλές δόσεις αναστέλλει την πρωτεϊνοσύνθεση (παράδοξο της λευκίνης). Πιο συγκεκριμένα, η δράση της κινάσης της BCKD ρυθμίζεται κυρίως από το α-κετοϊσοοξαλοϊκό, το οποίο αποτελεί το α-κετοξύ της λευκίνης και σε μικρότερο ποσοστό από τα κετοξέα των άλλων δύο BCAAs.

Έτσι, η χορήγηση υψηλών δόσεων λευκίνης αυξάνει τον καταβολισμό και των τριών BCAAs, οδηγώντας αναλογικά σε μεγαλύτερη μείωση της βαλίνης και της ισολευκίνης <sup>(11-13)</sup> και ως εκ τούτου σε μειωμένη πρωτεϊνοσύνθεση.

### Συσχέτιση BCAAs και πλάγιας μυατροφικής σκλήρυνσης (ALS)

Παρά το ότι περιγράφηκε για πρώτη φορά εδώ και 150 χρόνια, αποτελώντας την συχνότερη μορφή της νόσου του κινητικού νευρώνα, η αιτιολογία της Πλάγιας Μυατροφικής Σκλήρυνσης παραμένει εν πολλοίς άγνωστη.

Το κύριο χαρακτηριστικό της ALS είναι η επιλεκτικότητα της προσβολής στους κινητικούς νευρώνες. Ο προτεινόμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός, για να εξηγήσει αυτήν την επιλεκτικότητα, είναι αυτός της διεγερτοτοξικότητας (excitotoxicity). Ως διεγερτοτοξ-

κόπτητα ορίζεται η υπέρμετρη διέγερση ενός νευρώνα από διεγερτικούς νευροδιαβιβαστές, όπως το γλουταμινικό. Οι κινητικοί νευρώνες είναι περισσότερο ευαίσθητοι στην διεγερτοτοξικότητα, λόγω ορισμένων δομικών τους χαρακτηριστικών (π.χ. υψηλή πυκνότητα σε AMPA υποδοχείς). Ενώ τα χαρακτηριστικά αυτά είναι απαραίτητα για την φυσιολογική τους λειτουργία, επί διεγερτοτοξικότητας επιταχύνεται η πρόκληση θανάτου του νευρώνα.

Η ALS διακρίνεται στην σποραδική και την οικογενή της μορφή, με την δεύτερη να αποτελεί μόλις το 10% επί του συνόλου. Το συντριπτικό ποσοστό επιπολασμού της σποραδικής μορφής της νόσου υποδηλώνει ότι πέραν της ύπαρξης μιας γενετικής προδιάθεσης, κάποιος άγνωστος περιβαλλοντικός παράγοντας εμπλέκεται στην παθογένεση της νόσου <sup>(216)</sup>. Ως ένας εκ των περιβαλλοντικών παραγόντων, που πιθανώς εμπλέκονται στην παθογένεση της ALS, εξετάστηκαν τα BCAAs, βάσει του υψηλού επιπολασμού της νόσου σε επαγγελματίες αθλητές του Ράγκμπι <sup>(217)</sup> και του Ποδοσφαίρου <sup>(218-221)</sup>, οι οποίοι τα χρησιμοποιούσαν συχνά ως συμπληρώματα διατροφής.

Το 2010, οι Carunchio και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη, στην οποία ο εμπλουτισμός με BCAAs σε καλλιέργειες νευρικών κυττάρων οδήγησε σε διεγερτοτοξικότητα, ανάλογη αυτής που παρατηρείται σε επίμυες φέροντες μια μετάλλαξη που προκαλεί ALS («G93A» mice) <sup>(222)</sup>.

Επιπροσθέτως, κατέδειξαν ότι η χορήγηση ραπαμυκίνης είχε ως αποτέλεσμα την αναστροφή της διεγερτοτοξικότητας, καταδεικνύοντας ως πιθανό παθοφυσιολογικό μηχανισμό στην εμφάνισή της την διέγερση του σηματοδοτικού μονοπατιού mTOR μέσω των BCAAs. Τα δεδομένα αυτά οδήγησαν στην υπόθεση ότι σε γενετικά προδιατεθειμένους νευρώνες η ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού mTOR μέσω των BCAAs πιθανόν εμπλέκεται στην παθογένεση της νόσου, μέσω πρόκλησης διεγερτοτοξικότητας και κυτταρικού θανάτου των νευρώνων.

Η υπόθεση αυτή, ωστόσο, δεν επιβεβαιώθηκε σε ζωικά πειραματικά μοντέλα, στα οποία η παρατεταμένη χορήγηση διαίτας εμπλουτισμένης με υψηλή ποσότητα BCAAs δεν προκάλεσε την εμφάνιση ALS-like συμπτωματολογίας. Το γεγονός αυτό καθιστά την συσχέτιση των BCAAs και της ALS επί του παρόντος ως αναπόδεικτης και αναγκαία την διεξαγωγή μεγαλύτερου αριθμού μελετών για την αποσαφήνισή της.

### Αντενδείξεις

Η χορήγηση των BCAAs αντενδείκνυται σε πάσχοντες από συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού των BCAAs, όπως είναι η νόσος με οσμή ούρων ως από σφένδαμο, η υπερλευκιναιμία-ισολευκιναιμία, η υπερβαλιναιμία,

η ισοβαλερική οξυαιμία, η 3-μεθυλοκροτωνυλογλυκιναιμία, η πολλαπλή ανεπάρκεια καρβοξυλάσης-3, η μεθυλογλουτακονική οξυουρία, η 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρική οξυαιμία, η γλουταρική οξυαιμία τύπου II, η προπιονική οξυαιμία, η μεθυλομηλονική οξυαιμία, η 2-μεθυλακετοξική οξυουρία και η μεθακρυλική οξυουρία.

## Προφυλάξεις

Πάσχοντες από πλάγια μυατροφική σκλήρυνση θα πρέπει να λαμβάνουν BCAAs μόνο υπό ιατρική σύσταση και παρακολούθηση.

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η διατροφική πρόσληψη των BCAAs δεν αντενδείκνυται στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Αντιθέτως, η χορήγηση των BCAAs ως συμπληρώματος διατροφής συνιστάται να αποφεύγεται τόσο κατά την διάρκεια της κύησης όσο και κατά την διάρκεια της γαλουχίας, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την μακροχρόνια ασφάλεια χορήγησης.

## Αλληλεπιδράσεις

### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις των BCAAs περιγράφονται στον **πίνακα 44.4**.

### Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά

Τα BCAAs αλληλεπιδρούν με τα υπόλοιπα μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα (LNAA) (φαινυλαλανίνη, τρυπτοφάνη, τυροσίνη, ιστιδίνη, μεθειονίνη, θρεονίνη) τόσο ως προς την απορρόφσή τους από τον εντερικό βλενογόνο όσο και ως προς την είσοδό τους στο ΚΝΣ. Η αλληλεπίδραση με την τρυπτοφάνη, την τυροσίνη και την μεθειονίνη (τα οποία αποτελούν τα αρωματικά αμινοξέα) για την είσοδό τους στο ΚΝΣ, αποτελεί την βάση πίσω από την θεραπευτική χρήση των BCAAs στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια<sup>(90)</sup>, την όψιμη δυσκινησία<sup>(103-105)</sup>, την τραυματική εγκεφαλική βλάβη<sup>(126)</sup>, την μανία<sup>(161)</sup> και την αθλητική κόπωση<sup>(172-180)</sup>, ενώ η αλληλεπίδρασή τους με την φαινυλαλανίνη αποτελεί την βάση πίσω από την θεραπευτική χρήση των BCAAs στην φαινυλκετονουρία<sup>(153-160)</sup>.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΟΥΝ ΜΕ ΤΑ BCAAs	
Φάρμακο	Αλληλεπίδραση
L-Dopa	Τα BCAAs μειώνουν την εντερική απορρόφηση της L-Dopa, μειώνοντας την αποτελεσματικότητά της.
Αντιδιαβητικά δισκία	Τα BCAAs αυξάνουν την παραγωγή και έκκριση της ινσουλίνης. Αν και δεν έχουν περιγραφεί στην βιβλιογραφία περιστατικά υπογλυκαιμίας σε συγχορήγησή τους με αντιδιαβητική αγωγή, συνιστάται οι διαβητικοί να παρακολουθούν στενότερα τις τιμές σακχάρου τις πρώτες ημέρες λήψης των BCAAs.
Ινσουλίνη	

Πίνακας 44.4: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις των BCAAs.

## Βιβλιογραφία

- Maria M. Adeva, Jesus Calvino, Gema Souto, Cristobal Donapetry (2011), Insulin resistance and the metabolism of branched-chain amino acids in humans, Springer-Verlag 1: 171-81.
- Brosnan J & Brosnan M (2006) Branched chain amino acids: enzyme and substrate regulation; J. Nutr 136: 207-211.
- Cunxi Nie, Ting He, Wenju Zhang, Guolong Zhang, Xi Ma. Branched Chain Amino Acids: Beyond Nutrition Metabolism. Int J Mol Sci. 2018 Apr; 19(4): 954.
- Mero A. Leucine supplementation and intensive training. Sports Med. 1999 Jun; 27(6):347-58.
- Kainulainen H, Hulmi JJ, Kujala UM. Potential role of branched-chain amino acid catabolism in regulating fat oxidation. Exerc Sport Sci Rev. 2013;41:194-200.
- Aoki TT, Brennan MF, Fitzpatrick GF et al (1981) Leucine meal increases glutamine and total nitrogen release from forearm muscle. J Clin Invest 68:1522-1528.
- Hagenfeldt L, Eriksson S, Wahren J (1980) Influence of leucine on arterial concentrations and regional exchange of amino acids in healthy subjects. Clin Sci (Lond) 59:173-181.
- Gelfand RA, Glickman MG, Jacob R et al (1986) Removal of infused amino acids by splanchnic and leg tissues

- in humans. *Am J Physiol* 250(4 Pt 1):E407–E413.
9. Felig P (1975) Amino acid metabolism in man. *Annu Rev Biochem* 44:933–955.
  10. Darmaun D, Dechelotte P (1991) Role of leucine as a precursor of glutamine alpha-amino nitrogen in vivo in humans. *Am J Physiol* 260(2 Pt 1):E326–E329.
  11. Harris R, Joshi M, Jeoung NH, Obayashi M (2005) Overview of the molecular and biochemical basis of branched chain amino acid catabolism; *J Nutr.* 135: 1527–1530.
  12. Diana Vianna, Gabriela Fullin, Resende Teodoro. Protein synthesis regulation by leucine. *Braz. J. Pharm. Sci.* 46 (1), Mar 2010.
  13. Shimomura Y, Murakami T, Nakai N, Nagasaki M, Harris R (2004) Exercise promotes BCAA catabolism: effects of BCAA supplementation on skeletal muscle during exercise ; *J.Nutr* 134: 1583–1587.
  14. Chuang DT, Chuang JL, Wynn RM (2005) Lessons from genetic disorders of branched chain amino acid metabolism; *J. Nutr.*136: 243–249.
  15. Roya Riazzi et al. Total branched-chain amino acids requirement in patients with maple syrup urine disease by use of indicator amino acid oxidation with L-[1-13C] phenylalanine. *Clinical Trial Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004 Jul;287(1):E142–9.
  16. Yudkoff Marc, Yevgeny Daikhin, Ilana Nissim, Oksana Horyn, Adam Lazarow(2005) Response of brain amino acid metabolism to ketosis; *Neurochemistry International* 47;119–128.
  17. Mitsubishi H, Owada M, Endo F (2005) Markers associated with inborn errors of metabolism of branched chain amino acids and their relevance to upper levels of intake in healthy people: an implication from clinical and molecular investigations on Marple Syrup Urine disease; *J. Nutr.* 135: 1565–1570.
  18. Kamei A, Takashima S, Chan F, Becker L (1992) Abnormal dendrite development in maple syrup urine disease; *Pediatr. Neurol.* 8: 145–147.
  19. Benitez-Bribiesca L, Alvarez DR, Mansilla- Olivares A, (1999) Dendritic spine pathology in infants with severe protein calorie malnutrition; *Pediatrics* 104: 2.
  20. D Holmes Morton et al. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics.* 2002 Jun;109(6):999–1008.
  21. Shimomura Y, Honda T, Shiraki M, Murakami T, Sato J, Kobayashi H, Mawatari K, Obayashi M, Harris R (2006) Branched chain amino acid catabolism in exercise and liver disease; *J. Nutr.* 136: 250–253.
  22. Holecek M (2010) Three targets of branched chain amino acid supplementation in the treatment of liver disease; *Nutrition* 26: 482–490.
  23. Charlton M (2006) Branched chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease; *J. Nutr.*136: 295–298.
  24. Hagenfeldt L, Eriksson LS, Wahren J (1983) Amino acids in liver disease. *Proc Nutr Soc* 42:497–506.
  25. Schauder P, Schroder K, Herberitz L et al (1984b) Evidence for valine intolerance in patients with cirrhosis. *Hepatology* 4:667–670.
  26. Garibotto G, Russo R, Sofia A et al (1994b) Skeletal muscle protein synthesis and degradation in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 45:1432–1439.
  27. Lofberg E, Gutierrez A, Anderstam B et al (2006) Effect of bicarbonate on muscle protein in patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 48:419–429.
  28. Mak RH (1999) Effect of metabolic acidosis on branched-chain amino acids in uremia. *Pediatr Nephrol* 13:319–322.
  29. Małgorzewicz S, Debska-Slizien A, Rutkowski B et al (2008) Serum concentration of amino acids versus nutritional status in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 18:239–247.
  30. Thomas M. O Connell, (2013): The Complex Role of Branched Chain Amino Acids in Diabetes and Cancer, *Metabolites.*; 3(4): 931–945.
  31. Eagle, H. (1955) Nutrition needs of mammalian cells in tissue culture. *Science*, 122, 501–514.
  32. Chevalier S, Marliss EB, Morais JA et al (2005) Whole-body protein anabolic response is resistant to the action of insulin in obese women. *Am J Clin Nutr* 82:355–365.
  33. Chevalier S, Burgess SC, Malloy CR et al (2006) The greater contribution of gluconeogenesis to glucose production in obesity is related to increased whole-body protein catabolism. *Diabetes* 55:675–681.
  34. Xiaoping Chen, Wenying Yang (2015) Branched-chain amino acids and the association with type 2 diabetes, *J Diabetes Invest* Vol. 6 No. 4 July 2015.
  35. She P, Van Horn C, Reid T, Hutson SM, Cooney RN, Lynch CJ. Obesity-related elevations in plasma leucine are associated with alterations in enzymes involved in branched-chain amino acid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:E1552–E1563.
  36. Kuzuya T, Katano Y, Nakano I, Hirooka Y, Itoh A, Ishigami M, et al. Regulation of branched-chain amino acid catabolism in rat models for spontaneous type 2 diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;373:94–98.
  37. Newgard CB, An J, Bain JR et al (2009) A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab* 9:311–326 .
  38. Xu F, Tavintharan S, Sum CF, et al. (2013) Metabolic signature shift in type 2 diabetes mellitus revealed by mass spectrometry based metabolomics. *J Clin Endocrinol Metabol*; 98: E1060–E1065.
  39. Wang TJ, Larson MG, Vasani RS, et al. (2011) Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med*; 17: 448–453.
  40. C. Christine Lee, Steve M. Watkins, Carlos Lorenzo, Lynne E. Wagenknecht, Dora Ilyasova, Yii-Der I. Chen, Steven M. Haffner, and Anthony J.(2016) Hanley Branched-Chain Amino Acids and Insulin Metabolism: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) *Diabetes Care* 4:582–8.
  41. Rodney S, Boneh A. Amino acid profiles in patients with urea cycle disorders at admission to hospital due to metabolic decompensation. *JIMD Rep.* 2013;9:97–104.
  42. Holecek M, Vodenicarovova M, Siman P. Acute effects of phenylbutyrate on glutamine, branched-chain amino acid and protein metabolism in skeletal muscles of rats. *Int J Exp Pathol.* 2017;98:127–133.
  43. Milan Holeček. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. *Nutr Metab (Lond).* 2018; 15: 33.
  44. Nair KS, Short KR. Hormonal and signaling role of branched-chain amino acids. *J Nutr.* 2005;135:1547S–1552S.
  45. Floyd JC, Jr, Fajans SS, Conn JW, Knopf RF, Rull J. Stimulation of insulin secretion by amino acids. *J Clin Invest.* 1966;45:1487–1502.
  46. Tischler ME, Desautels M, Goldberg AL. Does leucine, leucyl-tRNA, or some metabolite of leucine regulate protein synthesis and degradation in skeletal and cardiac muscle? *J Biol Chem.* 1982;257:1613–1621.
  47. Mitch WE, Walser M, Sapir DG. Nitrogen sparing induced by leucine compared with that induced by its keto analogue, alpha-ketoisocaproate, in fasting obese man. *J Clin Invest.* 1981;67:553–562.
  48. Sapir DG, Stewart PM, Walser M, Moreadith C, Moyer ED, Imbembio AL, et al. Effects of alpha-ketoisocaproate and of leucine on nitrogen metabolism in postoperative patients. *Lancet.* 1983;1(8332):1010–1014.
  49. Holeček M. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementa-

- tion and skeletal muscle in healthy and muscle-wasting conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8:529–541.
50. Liu Y., Dong W., Shao J., Wang Y., Zhou M., Sun H. Branched-chain amino acid negatively regulates KLF15 expression via PI3K-AKT pathway. *Front. Physiol.* 2017;8:853.
  51. Nishitani S, Takehana K, Fujitani S, Sonaka I. Branched-chain amino acids improve glucose metabolism in rats with liver cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol.* 2005;288:G1292–G1300.
  52. Zhang S, Zeng X, Ren M, Mao X, Qiao S. Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review. *J Anim Sci Biotechnol.* 2017;8:10.
  53. White PJ, Lapworth AL, An J, Wang L, McGarrah RW, Stevens RD, et al. Branched-chain amino acid restriction in Zucker-fatty rats improves muscle insulin sensitivity by enhancing efficiency of fatty acid oxidation and acyl-glycine export. *Mol Metab.* 2016;5:538–551.
  54. Du Y., Meng Q., Zhang Q., Guo F. Isoleucine or valine deprivation stimulates fat loss via increasing energy expenditure and regulating lipid metabolism in WAT. *Amino Acids.* 2012;43:725–734.
  55. Holecek M, Siman P, Vodenicarovova M, Kandar R. Alterations in protein and amino acid metabolism in rats fed a branched-chain amino acid- or leucine-enriched diet during postprandial and postabsorptive states. *Nutr Metab (Lond)* 2016;13:12.
  56. Calder P.C. Branched-chain amino acid and immunity. *J. Nutr.* 2006;136:288S–293S.
  57. Fan P., Li L., Rezaei A., Eslamfam S., Che D., Ma X. Metabolites of dietary protein and peptides by intestinal microbes and their impacts on gut. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2015;16:646–654.
  58. Rivas-Santiago C., Rivas-Santiago B., León D., Castañeda-Delgado J., Hernández P.R. Induction of  $\beta$ -efensins by L-isoleucine as novel immunotherapy in experimental murine tuberculosis. *Clin. Exp. Immunol.* 2011;164:80–89.
  59. Fan J., Wu L., Li G., Tao S., Sheng Z., Meng Q., Li F., Yu L., Li L. Effects of enteral nutrition with parenteral glutamine supplementation on the immunological function in septic rats. *Br. J. Nutr.* 2015;113:1712–1722.
  60. Yu H., Gao Q., Dong S., Lan Y., Ye Z., Wen B. Regulation of dietary glutamine on the growth, intestinal function, immunity and antioxidant capacity of sea cucumber *Apostichopus japonicus* (selenka) *Fish Shellfish Immunol.* 2016;50:56–65.
  61. Zhang K., Mai K., Xu W., Liufu Z., Zhang Y., Peng M., Chen J., Ai Q. Effects of dietary arginine and glutamine on growth performance, non-specific immunity, and disease resistance in relation to arginine catabolism in juvenile turbot (*Scophthalmus maximus* L.) *Aquaculture.* 2017;468:246–254.
  62. Dahlin M, Yudkoff M (2000) Compartmentation of brain glutamate metabolism in neurons and glia *J. Nutr.* 130: 1026S-1031S.
  63. Suryawan A, Hawes JW, Harris RA, Shimomura Y, Jencins AE, Hutson SM (1998) A molecular model of human branched-chain amino acid metabolism; *Am J. Clin. Nutr* 68: 72-81.
  64. Pardridge VW & Choi TB (1986) Neutral amino acid transport at the human blood-brain barrier; *Fed. Proc.* 45: 2073-2078.
  65. Smith QR, Momma S, Aoyagi M, Rapoport SI (1987) Kinetics of neutral amino acid transport across the blood-brain barrier; *J Neurochem.* 49: 1651-1658.
  66. Fernstrom J (2005) Branched-chain amino acids and brain function; *The Journal of Nutrition* 135: 1539-1546.
  67. Fernstrom J (1990) Aromatic amino acids and monoamine synthesis in the central nervous system: influence of the diet *J. Nutr. Biochem.* 1: 508-517.
  68. Blomstrad E (2006) A role for branched chain amino acids in reduction central fatigue; *J Nutr* 136: 544-547.
  69. Cano N, Fouque D, Leverve X (2006) Application of branched chain amino acid in human pathological states: renal failure; *J. Nutr.* 136: 299-307.
  70. Mattson MP (2008) Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease; *Ann N Y Acad Sci* 1144: 97-112.
  71. Meldrum B (2000) Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology; *J Nutr* 130: 1007-1015.
  72. Shepherd JD, Hungarin RL (2007) The cell biology of synaptic plasticity: AMPA receptor trafficking; *Annu Rev Cell Dev Biol* 23: 613-643.
  73. Hutson S, Lieth E, LaNoue K (2001) Function of leucine in excitatory neurotransmitter metabolism in the central nervous system; *J. Nutr.* 131: 846-850.
  74. Zielke H, Huang Y, Zielke C, Baab P, Tildon J (1995) a-ketoisocaproate and leucine infusion into the brain alters the amino acid levels in the interstitial space; *J Neurochem.* 64: S56A.
  75. Sakai R, Cohen D, Henry J, Burrin D, Reeds P (2004) Leucine nitrogen metabolism in the brain of conscious rats: its role as a nitrogen carrier in glutamate synthesis in glial and neuronal metabolic compartments; *J Neurochem* 88: 612-622.
  76. Andreas Plaitakis P. Shashidharan Glutamate Dehydrogenase Deficiency in Cerebellar Degeneration-sCerebellar Degenerations: *Clinical Neurobiology* pp 369-390.
  77. Plaitakis A, Smith J, Mandeli J, Yahr MD (1988) Pilot trial of branched chain amino acids in amyotrophic lateral sclerosis; *Lancet* 1: 1015-1018.
  78. Malthankar-Phatak GH, de Lanerolle N, Eid T, Spencer DD, Behar KL, Spenser SS, Kim JH, Lai JC (2006) Differential glutamate dehydrogenase (GDH) activity profile in the patients with temporal lobe epilepsy; *Epilepsia* 47: 1292-1299.
  79. Kang HC, Kim HD, Kwak SE, Kim JE, Woon MH, Choi SY, Kwon OS (2006) Epileptogenic roles of astroglial death and regeneration in the dentate gyrus of experimental temporal lobe epilepsy; *Glia* 54: 258-271.
  80. Chen L, Yin YL, Jobgen WS, Jobgen SC, Knabe DA, Hu WX, et al. In vitro oxidation of essential amino acids by jejunal mucosal cells of growing pigs. *Livest Sci.* 2007;109:19–23.
  81. Chen L, Li P, Wang J, Li X, Gao H, Yin Y, et al. Catabolism of nutritionally essential amino acids in developing porcine enterocytes. *Amino Acids.* 2009;37:143–52.
  82. Sun Y, Wu Z, Li W, Zhang C, Sun K, Ji Y, et al. Dietary l-leucine supplementation enhances intestinal development in suckling piglets. *Amino Acids.* 2015;47:1517–25.
  83. Zhang S, Ren M, Zeng X, He P, Ma X, Qiao S. Leucine stimulates ASCT2 amino acid transporter expression in porcine jejunal epithelial cell line (IPEC-J2) through PI3K/Akt/mTOR and ERK signaling pathways. *Amino Acids.* 2014;46:2633–42.
  84. Mao X, Liu M, Tang J, Chen H, Chen D, Yu B, et al. Dietary leucine supplementation improves the mucin production in the jejunal mucosa of the weaned pigs challenged by porcine rotavirus. *PLoS One.* 2015;10:e0137380.
  85. Jiang WD, Deng YP, Liu Y, Qu B, Jiang J, Kuang SY, et al. Dietary leucine regulates the intestinal immune status, immune-related signaling molecules and tight junction transcript abundance in grass carp (*Ctenopharyngodon idella*). *Aquaculture.* 2015;444:134–42.
  86. Dai ZL, Zhang J, Wu G, Zhu WY. Utilization of amino acids by bacteria from the pig small intestine. *Amino Acids.* 2010;39:1201–15.
  87. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA).
  88. WHO/FAO/UNU (World Health Organization/Food and Agriculture

- Organization of the United Nations/ United Nations University), 2007. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation, WHO Technical Report Series, No 935. Geneva.
89. IoM (Institute of Medicine), 2005. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, 1467 cholesterol, protein, and amino acids. National Academies Press, Washington D.C.
  90. J E Fischer, R J Baldessarini. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* 1971, 2:75–80.
  91. Les I et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: A randomized study. *Am J Gastroenterol* 2011, 106:1081–1088.
  92. Gluud et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, 9:CD001939.
  93. Van Vugt et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of computed tomography assessed skeletal muscle mass on outcome in patients awaiting or undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2016.
  94. Ferreira et al. The impact of nutrition on cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010, 13:554–561.
  95. Thuluvath Pj. Morbid obesity and gross malnutrition are both poor predictors of outcomes after liver transplantation: What can we do about it? *Liver Transpl* 2009, 15:838–841.
  96. Η. Μάνη, Σ.Π. Ντούρακης .Η διαίτα στις ηπατικές παθήσεις. *ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE* 2017, 34(1):10-26.
  97. Nakamura I. Impairment of innate immune responses in cirrhotic patients and treatment by branched-chain amino acids. *World J Gastroenterol*. 2014;20:7298.
  98. Etsushi Kawamura, Daiki Habu, Hiroyasu Morikawa, Masaru Enomoto, Joji Kawabe, Akihiro Tamori, Hiroki Sakaguchi, Shigeru Saeki, Norifumi Kawada, Susumu Shiomi. A randomized pilot trial of oral branched-chain amino acids in early cirrhosis: validation using prognostic markers for pre-liver transplant status. *Liver Transpl*. 2009 Jul;15(7):790-7.
  99. Livia G Ferreira, Lucilene R Anastácio, Maria Isabel Correia. The impact of nutrition on cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010, 13:554–561.
  100. Schurtz et al. Clinical practice of nutrition in acute liver failure – a European survey. *Clin Nutr* 2004, 23:975–982.
  101. Tarsy D, Baldessarini RJ. Tardive dyskinesia. *Annu Rev Med*. 1984; 35:605.
  102. Tarsy D, Baldessarini RJ. Behavioral super sensitivity to apomorphine following chronic treatment with drugs which interfere with the synaptic function of catecholamines. *Neuropharmacology*. 1974; 13:927.
  103. Mary Ann Richardson, Margaret L Bevans, Laura L Read, Helen M Chao, James D Clelland, Raymond F Suckow, Timothy J Maher, Leslie Citrome. Efficacy of the branched-chain amino acids in the treatment of tardive dyskinesia in men. *Am J Psychiatry*. 2003 Jun;160(6):1117-24.
  104. M A Richardson, M L Bevans, J B Weber, J J Gonzalez, C J Flynn, L Amira, L L Read, R F Suckow, T J Maher .Branched chain amino acids decrease tardive dyskinesia symptoms. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999 Apr;143(4):358-64.
  105. Mary Ann Richardson, Arthur M Small, Laura L Read, Helen M Chao, James D Clelland. Branched chain amino acid treatment of tardive dyskinesia in children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jan;65(1):92-6.
  106. Maki T, Yamamoto D, Nakanishi S, et al. Branched-chain amino acids reduce hindlimb suspension-induced muscle atrophy and protein levels of atrogen-1 and MuRF1 in rats. *Nutr Res*. 2012;32:676–83.
  107. Bajotto G, Sato Y, Kitaura Y, Shimomura Y. Effect of branched-chain amino acid supplementation during unloading on regulatory components of protein synthesis in atrophied soleus muscles. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111:1815–28.
  108. Smith HJ, Mukerji P, Tisdale MJ. Attenuation of proteasome-induced proteolysis in skeletal muscle by {beta}-hydroxy-β-methyl butyrate in cancer-induced muscle loss. *Cancer Res*. 2005;65:277–83.
  109. Rajendram Rajkumar, Victor R. Preedy, Vinood B. Patel. Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition. Volume 1. ISBN 978-1-4939-1923-9.
  110. Kim HK, Suzuki T, Saito K, et al. Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. *J Am Geriatric Soc*. 2012;60:16–23.
  111. Tieland M, Dirks ML, van der Zwaluw N, et al. Protein supplementation increases muscle mass gain during prolonged resistance-type exercise training in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13:713–9.
  112. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Effectiveness of nutritional supplementation on muscle mass in treatment of sarcopenia in old age: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:10–7.
  113. Nawabi MD, Block KP, Chakrabarti MC, Buse MG. Administration of endotoxin, tumor necrosis factor, or interleukin 1 to rats activates skeletal muscle branched-chain α-keto acid dehydrogenase. *J Clin Invest*. 1990;85:256–263.
  114. Holecek M. Leucine metabolism in fasted and tumor necrosis factor-treated rats. *Clin Nutr*. 1996;15:91–93.
  115. Holecek M, Sprongl L, Skopec F, Andrýs C, Pecka M. Leucine metabolism in TNF-α- and endotoxin-treated rats: contribution of hepatic tissue. *Am J Physiol* 1997;273: E1052–E1058.
  116. Holecek M, Sispera L. Glutamine deficiency in extracellular fluid exerts adverse effects on protein and amino acid metabolism in skeletal muscle of healthy, laparotomized, and septic rats. *Amino Acids*. 2014;46:1377–1384.
  117. Hasselgren PO, Pedersen P, Sax HC, Warner BW, Fischer JE. Current concepts of protein turnover and amino acid transport in liver and skeletal muscle during sepsis. *Arch Surg*. 1988;123:992–999.
  118. Gardiner K, Barbul A. Intestinal amino acid absorption during sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1993;17:277–283.
  119. Bower RH, Kern KA, Fischer JE. Use of a branched chain amino acid enriched solution in patients under metabolic stress. *Am J Surg*. 1985;149:266–270.
  120. Oki JC, Cuddy PG. Branched-chain amino acid support of stressed patients. *DICP*. 1989;23:399–410.
  121. Jiménez Jiménez FJ, Ortiz Leyba C, Morales Méndez S, Barros Pérez M, Muñoz GJ. Prospective study on the efficacy of branched-chain amino acids in septic patients. *J Parenter Enter Nutr*. 1991;15:252–261.
  122. De Bandt JP, Cynober L. Therapeutic use of branched-chain amino acids in burn, trauma, and sepsis. *J Nutr*. 2006;136:308S–313S.
  123. Platell C, Kong SE, McCauley R, Hall JC. Branched-chain amino acids. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:706–717.
  124. Mattick JSA, Kamisoglu K, Ierapetritou MG, Androulakis IP, Berthiaume F. Branched-chain amino acid supplementation: impact on signaling and relevance to critical illness. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2013;5:449–460.
  125. Lang CH, Frost RA. Endotoxin disrupts the leucine-signaling pathway involving phosphorylation of mTOR, 4E-BP1, and S6K1 in skeletal muscle.

- J Cell Physiol. 2005;203:144–155.
126. Jeter CB, Hergenroeder GW, Ward NH, Moore AN, Dash PK. Human mild traumatic brain injury decreases circulating branched-chain amino acids and their metabolite levels. *J Neurotrauma*. 2013;30:671–679.
  127. Cole JT, Mitala CM, Kundu S, Verma A, Elkind JA, Nissim I, Cohen AS. Dietary branched chain amino acids ameliorate injury-induced cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:366–371.
  128. Aquilani R, Iadarola P, Contardi A, Boselli M, Verri M, Pastoris O, et al. Branched-chain amino acids enhance the cognitive recovery of patients with severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86:1729–1735.
  129. Fritsche E, Humm A, Huber R. The ligand-induced structural changes of human L-arginine: glycine amidinotransferase: a mutational and crystallographic study. *J Biol Chem*. 1999;274(5):3026–32.
  130. Nanavati SM, Silverman RB. Design of potential anticonvulsant agents: mechanistic classification of GABA aminotransferase inactivators. *J Med Chem*. 1989;32(11):2413–21.
  131. Tasaka J, Sakai S, Tosaka T, Yoshihama I. Glial uptake system of GABA distinct from that of taurine in the bullfrog sympathetic ganglia. *Neurochem Res*. 1989;14(3):271–7.
  132. Dufour Franc, Katarzyna A. Nalecz, Maciej J. Nalecz, Astrid Nehling (2001). Modulation of absence seizures by branched -chain amino acids: correlation with brain amino acid concentrations; *Neuroscience Research* 40: 255-263.
  133. Arieff AI, Doerner T, Zelig H, Massry SG. Mechanisms of seizures and coma in hypoglycemia evidence for a direct effect of insulin on electrolyte transport in brain. *J Clin Invest*. 1974;54(3):654–63.
  134. Stafstrom CE. Hyperglycemia lowers seizure threshold. *Epilepsy Curr*. 2003;3(4):148–9.
  135. Koltai M, Minker E. Changes of electro-shock seizure threshold in alloxan diabetic rats. *Experientia*. 1975;31(11):1369.
  136. Schwechter EM, Veliskova J, Velisek L. Correlation between extracellular glucose and seizure susceptibility in adult rats. *Ann Neurol*. 2003;53(1):91–101.
  137. Berkovic SF, Johns JA, Bladin PF. Focal seizures and systemic metabolic disorders. *Aust N Z J Med*. 1982;12(6):620–3.
  138. Huang CW, Huang CC, Cheng JT, Tsai JJ, Wu SN. Glucose and hippocampal neuronal excitability: role of ATP-sensitive potassium channels. *J Neurosci Res*. 2007;85(7):1468–77.
  139. Meng X-F, Yu J-T, Song J-H, Chi S, Tan L. Role of the mTOR signaling pathway in epilepsy. *J Neurol Sci*. 2013;332(1):4–15.
  140. Amara S, Fontana A. Excitatory amino acid transporters: keepinup with glutamate. *Neurochem Int*. 2002;41(5):313–8.
  141. Almilaji A, Pakladok T, Guo A, Munoz C, Föller M, Lang F. Regulation of the glutamate transporter EAAT3 by mammalian target of Rapamycin mTOR. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;421(2):159–63.
  142. Shaun E Gruenbaum, Eric C Chen , Mani Ratnesh Singh Sandhu , Ketaki Deshpande , Roni Dhafer , Denise Hersey , Tore Eid Branched-Chain Amino Acids and Seizures: A Systematic Review of the Literature. *CNS Drugs*. 2019 Aug;33(8):755-770.
  143. Kossoff EH, McGrogan J (2005) Worldwide use of the ketogenic diet; *Epilepsia* 46:280-289.
  144. Freeman Jhon M, Eric H. Kossoff, Adam L. Hartman. (2007) The Ketogenic Diet: One Decade Later.; *Pediatrics*. 2007. 119; 535-543.
  145. Freeman J, Vining E, Pillas D, Pyzik PL, Casey J, Kelly M (1998) The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intention in 150 children; *Pediatrics* 102: 1358-1363.
  146. Henderson B, Filloux F, Alder S, Lyon J, Caplin D (2006) Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis; *J Child Neurol* 21:193-198.
  147. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Lazarow A, Nissim I. Ketogenic diet, brain glutamate metabolism and seizure control. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;70(3):277–85.
  148. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Lazarow A, Nissim I. Brain amino acid metabolism and ketosis. *J Neurosci Res*. 2001;66(2):272–81.
  149. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Lazarow A, Nissim I. Ketogenic diet, amino acid metabolism, and seizure control. *J Neurosci Res*. 2001;66(5):931–40.
  150. Jirapinyo P, Kankirawatana P, Densupsoontorn N, Thamonsiri N, Wongarn R. High plasma branched-chain amino acids: aromatic amino acids ratio in children on the ketogenic diet: a mechanism in controlling epilepsy. *J Med Assoc Thail*. 2004;87(4):432–7.
  151. Evangelidou A, Spilioti M, Doulioglou V, Kalaidopoulou P, Ilias A, Skarpalezou A, et al. Branched chain amino acids as adjunctive therapy to ketogenic diet in epilepsy: pilot study and hypothesis. *J Child Neurol*. 2009;24(10):1268–72.
  152. Hartman AL, Santos P, O’Riordan KJ, Stafstrom CE, Hardwick JM. Potent anti-seizure effects of d-leucine. *Neurobiol Dis*. 2015;82:46–53.
  153. Hidalgo IJ, Borchardt RT. Transport of a large neutral amino acid (phenylalanine) in a human intestinal epithelial cell line: Caco-2. *Biochim Biophys Acta*. 1990;1028(1):25–30.
  154. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Burlina AB, Burlina AP, Braga C, et al. Double-blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(2):153–8.
  155. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Grechanina E, Novikov P, McDonald JD, et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inher Metab Dis*. 2006;29(6):732–8.
  156. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D, Boesch C, et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest*. 1999;103(8):1169–78.
  157. van Vliet D, Bruinenberg VM, Mazzola PN, van Faassen MH, de Blaauw P, Kema IP, et al. Large neutral amino acid supplementation exerts its effect through three synergistic mechanisms: proof of principle in Phenylketonuria mice. *PLoS One*. 2015;10(12):e014383.
  158. Moats RA, Moseley KD, Koch R, Nelson M Jr. Brain phenylalanine concentrations in phenylketonuria: research and treatment of adults. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 2):1575–9.
  159. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, Rocca A, Joy P, Kemp A, et al. The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab*. 2007;91(1):48–54.
  160. M. J. van Wegberg, A. MacDonald, K. Ahring, A. Bélanger-Quintana, N. Blau, A. M. Bosch, A. Burlina, J. Campistol, F. Feillet, M. Giżewska, S. C. Huijbregts, S. Kearney, V. Leuzzi, F. Maillot, A. C. Muntau, M. van Rijn, F. Trefz, J. H. Walter & F. J. van Spronsen. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases* volume 12, Article number: 162 (2017).
  161. A Scarna, H J Gijzman, S F B McTavish, C J Harmer, P J Cowen, G M Goodwin. Effects of a branched-chain amino acid drink in mania. *Br J Psychiatry*. 2003 Mar;182:210-3.
  162. Finsterer J. Biomarkers of peripheral muscle fatigue during exercise. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2012;13:218.
  163. Smriga M., Kameishi M., Torii K. Exercise-dependent preference for a mixture of branched-chain amino acids and homeostatic control of brain serotonin in exercising rats. *J. Nutr*. 2006;136:548–552.



164. Parry-Billings M., Blomstrand E., McAndrew N., Newsholme E. A communicational link between skeletal muscle, brain, and cells of the immune system. *Int. J. Sports Med.* 1990;11:S122–S128.
165. Sewell D., Gleeson M., Blannin A. Hyperammonemia in relation to high-intensity exercise duration in man. *Eur. J. Appl. Physiol.* 1994;69:350–354.
166. Smruga M., Kameishi M., Torii K. Exercise-dependent preference for a mixture of branched-chain amino acids and homeostatic control of brain serotonin in exercising rats. *J. Nutr.* 2006;136:548–552.
167. Marwood S, Bowtell JL. Effects of glutamine and hyperoxia on pulmonary oxygen uptake and muscle deoxygenation kinetics. *Eur J Appl Physiol* 2007;149e61.
168. Katz A., Broberg S., Sahlin K., Wahren J. Muscle ammonia and amino acid metabolism during dynamic exercise in man. *Clin. Physiol.* 1986;6:365–379.
169. Lehmann M., Huonker M., Dimeo F., Heinzl N., Gastmann U., Treis N., Steinacker J., Keul J., Kajewski J., Haussinger D. Serum amino acid concentrations in nine athletes before and after the 1993 Colmarultra-triathlon. *Int. J. Sports Med.* 1995;16:155–159.
170. Brooks G., Gaesser G. End points of lactate and glucose metabolism after exhausting exercise. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1980;49:1057–1069.
171. Guezennec C., Abdelmalki A., Serrurier B., Merino D., Bigard X., Berthelot M., Pierard C., Peres M. Effects of prolonged exercise on brain ammonia and amino acids. *Int. J. Sports Med.* 1998;19:323–327.
172. Choi S, DiSilvio B, Fernstrom MH, Fernstrom JD. Oral branched-chain amino acid supplements that reduce brain serotonin during exercise in rats also lower brain catecholamines. *Amino Acids.* 2013;45:1133–1142.
173. Portier H, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation on physiological and psychological performance during an offshore sailing race. *Eur J Appl Physiol.* (2008).
174. Bigard AX, et al. Branched-chain amino acid supplementation during repeated prolonged skiing exercises at altitude. *Int J Sport Nutr.* (1996).
175. Shimizu M, et al. Energy expenditure during 2-day trail walking in the mountains (2,857 m) and the effects of amino acid supplementation in older men and women. *Eur J Appl Physiol.* (2012).
176. Blomstrand E, et al. Influence of ingesting a solution of branched-chain amino acids on perceived exertion during exercise. *Acta Physiol Scand* (1997).
177. Gualano AB, et al. Branched-chain amino acids supplementation enhances exercise capacity and lipid oxidation during endurance exercise after muscle glycogen depletion. *J Sports Med Phys Fitness* (2011).
178. Blomstrand E, et al. Effect of branched-chain amino acid supplementation on mental performance. *Acta Physiologica Scandinavica* Volume 143, Issue 2 p. 225-226.
179. Wiśnik P, et al. The effect of branched chain amino acids on psychomotor performance during treadmill exercise of changing intensity simulating a soccer game. *Appl Physiol Nutr Metab.* (2011).
180. Mohammad Fayiz AbuMoh'd, Laila Matalqah, Zainalabidden Al-Abdulla. Effects of Oral Branched-Chain Amino Acids (BCAAs) Intake on Muscular and Central Fatigue During an Incremental Exercise. *J Hum Kinet.* 2020 Mar; 72: 69–78.
181. Blomstrand E, et al. Administration of branched-chain amino acids during sustained exercise—effects on performance and on plasma concentration of some amino acids. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1991;63(2):83–8..
182. Jim Stoppani, Timothy Scheett, James Pena, Chuck Rudolph & Derek Charlebois. Consuming a supplement containing branched-chain amino acids during a resistance-training program increases lean mass, muscle strength and fat loss *Journal of the International Society of Sports Nutrition* volume 6, Article number: P1 (2009).
183. Ispoglou T, et al. Daily L-leucine supplementation in novice trainees during a 12-week weight training program. *Int J Sports Physiol Perform* (2011).
184. Robert R. Wolfe. Branched-chain amino acids and muscle protein synthesis in humans: myth or reality? *Journal of the International Society of Sports Nutrition* volume 14, Article number: 30 (2017).
185. Close GL, Ashton T, McArdle A, MacLaren DPM. The emerging role of free radicals in delayed onset muscle soreness and contraction-induced muscle injury. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology.* 2005 Jan 12;142(3):257–66.
186. Armstrong RB, Warren GL: Strain-induced skeletal muscle fiber injury. London: E & FN Spon; 1993.
187. Armstrong RB: Mechanisms of exercise-induced delayed onset muscular soreness: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1984, 16(6):529-538.
188. MacIntyre DL, Reid WD, McKenzie DC: Delayed muscle soreness. Their-inflammatory response to muscle injury and its clinical implications. *Sports Med* 1995, 20(1):24-40.
189. Noonan TJ, Garrett WE, Jr.: Injuries at the myotendinous junction. *Clin Sports Med* 1992, 11(4):783-806.
190. Newham DJ, Mills KR, Quigley BM, Edwards RH: Pain and fatigue after concentric and eccentric muscle contractions. *Clin Sci (Lond)* 1983, 64(1):55-62.
191. Friden J, Sfakianos PN, Hargens AR: Muscle soreness and intramuscular fluid pressure: comparison between eccentric and concentric load. *J Appl Physiol* 1986, 61(6):2175-2179.
192. Tidball JG: Myotendinous junction injury in relation to junction structure and molecular composition. *Exerc Sport Sci Rev* 1991, 19:419-445.
193. Howatson G, Van Someren KA. The prevention and treatment of exercise-induced muscle damage. *Sports Medicine.* 2008;38(6):483–503.
194. Gulick DT, Kimura IF: Delayed onset muscle soreness: What is it and how do we treat it? *J Sport Rehab* 1996, 5(3):234-243.
195. Cleak MJ, Eston RG: Delayed onset muscle soreness: mechanisms and management. *J Sports Sci* 1992, 10(4):325-341.
196. Areces F, Salinero JJ, Abian-Vicen J, Gonzalez-Millan C, Gallo-Salazar C, Ruiz-Vicente D, et al. A 7-day oral supplementation with branched-chain amino acids was ineffective to prevent muscle damage during a marathon. *Amino Acids.* 2014 May;46(5):1169–76.
197. Nosaka K, Sacco P, Mawatari K. Effects of amino acid supplementation on muscle soreness and damage. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2006 Dec;16(6):620-35.
198. Shimomura Y, Inaguma A, Watanabe S, Yamamoto Y, Muramatsu Y, Bajotto G, et al. Branched-chain amino acid supplementation before squat exercise and delayed-onset muscle soreness. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2010 Jun;20(3):236-44.
199. Shimomura Y, Yamamoto Y, Bajotto G, Sato J, Murakami T, Shimomura N, et al. Nutraceuical effects of branched-chain amino acids on skeletal muscle. *J Nutr.* 2006Feb;136(2):529S-32S.
200. Coombes JS, McNaughton LR. Effects of branched-chain amino acids supplementation on serum creatine kinase and lactate dehydrogenase after prolonged exercise. *J Sports Med Phys Fitness.* 2000 Sep;40(3):240-6.
201. Greer BK, Woodard JL, White JP, Arguello EM, Haymes EM. Branched-chain amino acid supplementation and indicators of muscle damage after endurance exercise. *Int JSport Nutr Exerc Metab.* 2007 Dec;17(6):595–607. PubMed PMID: 18156664. Eng.

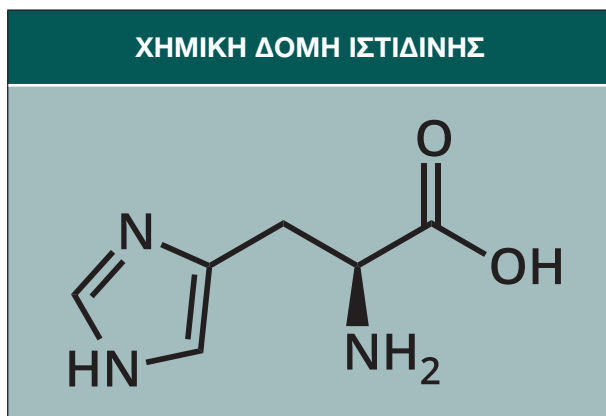
202. Howatson G, Hoad M, Goodall S, Tallent J, Bell PG, French DN. Exercise-induced muscle damage is reduced in resistance-trained males by branched chain amino acids: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Int Soc Sports Nutr.* 2012;9:20.
203. Jackman SR, Witard OC, Jeukendrup AE, Tipton KD. Branched-chain amino acid ingestion can ameliorate soreness from eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2010 May;42(5):962-70.
204. Watanabe A, Shiota T, Takei N, Fujiwara M, Nagashima H. Ammonia detoxification by accelerated oxidation of branched chain amino acids in brains of acute hepatic failure rats. *Biochemical medicine and metabolic biology.* 1986 Jun;35(3):367-75.
205. Anthony JC, Anthony TG, Kimball SR, Vary TC, Jefferson LS. Orally administered leucine stimulates protein synthesis in skeletal muscle of postabsorptive rats in association with increased eIF4F formation. *J Nutr.* 2000 Feb;130(2):139-45.
206. Bolster DR, Jefferson LS, Kimball SR. Regulation of protein synthesis associated with skeletal muscle hypertrophy by insulin-, amino acid- and exercise-induced signaling. *Proc Nutr Soc.* 2004 May;63(2):351-6.
207. Kadowaki M, Kanazawa T. Amino acids as regulators of proteolysis. *J Nutr.* 2003 Jun;133(6 Suppl 1):2052s-6s.
208. Tipton K, Rasmussen B, Miller S, Wolf S, Owens-Stovall S, Petrini B, et al. Timing of amino acid-carbohydrate ingestion alters anabolic response of muscle to resistant exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001 Aug;281(2):E197-206.
209. Bassit R, Sawada L, Bacurau R, Navarro F, Martins EJ, Santos R, et al. Branched chain amino acid supplementation and the immune response of long-distance athletes. *Nutrition.* 2002 May;18(5):376-9.
210. Matsumoto K, Koba T, Hamada K, Sakurai M, Higuchi T, Miyata H. Branched-chain amino acid supplementation attenuates muscle soreness, muscle damage and inflammation during an intensive training program. *J Sports Med Phys Fitness.* 2009 Dec;49(4):424-31.
211. Negro M, Giardina S, Marzani B, Marzatico F. Branched-chain amino acid supplementation does not enhance athletic performance but affects muscle recovery and the immune system. *J Sports Med Phys Fitness.* 2008 Sep;48(3):347-51.
212. Michael V Fedewa, Steven O Spencer, Tyler D Williams, Zachery E Becker, Collin A Fuqua. Effect of branched-Chain Amino Acid Supplementation on Muscle Soreness following Exercise: A Meta-Analysis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2019 Nov;89(5-6):348-356.
213. Hutson S, Sweatt A, LaNoue K (2005) Branched chain amino acid metabolism: implications for establishing safe intakes; *J. Nutr.* 135: 1557-1564
214. Baker D (2005) Tolerance for branched chain amino acids in experimental animals and humans; *J Nutr* 135: 1585-1590.
215. Harris Robert A, Luc Cynober(2005) Branched- Chain Amino Acids: Metabolism, Physiological, Function, and Application 4th Amino Acid Assessment Workshop The Journal of Nutrition.
216. Steele, J.C., Mc Geer, P.L., 2008. The ALS/PDC syndrome of Guam and the cycad hypothesis. *Neurology* 70, 1984–1990.
217. Abel, E.L., 2007. Football increases the risk for Lou Gehrig's disease, amyotrophic lateral sclerosis. *Percept. Mot. Skills* 104, 1251–1254.
218. Armon, C., 2007. Sports and trauma in amyotrophic lateral sclerosis revisited. *J. Neurol.Sci.* 262, 45–53.
219. Belli, S., Vanacore, N., 2005. Proportionate mortality of Italian soccer players: is amyotrophic lateral sclerosis an occupational disease? *Eur. J. Epidemiol.* 20, 237–242.
220. Beretta, S., Carri, M.T., Beghi, E., Chio, A., Ferrarese, C., 2003. The sinister side of Italian soccer. *Lancet Neurol.* 2, 656–657.
221. Vanacore, N., Binazzi, A., Bottazzi, M., Belli, S., 2006. Amyotrophic lateral sclerosis in an Italian professional soccer player. *Parkinsonism Relat. Disord.* 12, 327–329.
222. Irene Carunchio, Livia Curcio, Massimo Pieri, Francesca Pica, Silvia Caioli, Maria Teresa Viscomi, Marco Molinari, Nadia Canu, Giorgio Bernardi, Cristina Zona. Increased levels of p70S6 phosphorylation in the G93A mouse model of Amyotrophic Lateral Sclerosis and in valine-exposed cortical neurons in culture. *Exp Neurol.* 2010 Nov;226(1):218-30.



## 45. Ιστιδίνη

### Εισαγωγή

Η ιστοδίνη (His ή H) αποτελεί ένα απαραίτητο πρωτεϊνογενετικό αμινοξύ με έναν ετεροκυκλικό δακτύλιο ιμιδαζολίου στην πλευρική της αλυσίδα (**Εικόνα 45.1**).



**Εικόνα 45.1: Χημική δομή Ιστιδίνης.** Το χαρακτηριστικό γνώρισμα του μορίου της ιστοδίνης είναι ο ετεροκυκλικός δακτύλιος ιμιδαζολίου στην πλευρική της αλυσίδα. Ο δακτύλιος αυτός προσδίδει μοναδικές βιοχημικές ιδιότητες στην ιστοδίνη, μεταξύ των οποίων η ρυθμιστική δράση επί του pH, η χηλίωση μεταλλικών ιόντων και η εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών.

Απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1896 σε πρωταμίνη σολομού από τον Albrecht Kossel <sup>(1)</sup>, ο οποίος την ονόμασε ιστοδίνη, από την λέξη «histion», η οποία στα ελληνικά σημαίνει ιστός.

Παρά το ότι η ιστοδίνη αποτελεί ένα από τα λιγότερο συχνά αμινοξέα των ανθρωπίνων πρωτεϊνών <sup>(2)</sup>, διαθέτει μοναδικές βιοχημικές ιδιότητες, οι οποίες οφείλονται στην ύπαρξη του ετεροκυκλικού ιμιδαζολικού δακτύλιου.

Οι ιδιότητες αυτές περιλαμβάνουν την ρυθμιστική δράση επί του pH, την χηλίωση μεταλλικών ιόντων και την εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών <sup>(3)</sup>, αποδίδοντας μοναδικές βιολογικές λειτουργίες στην ιστοδίνη και εμμέσως στις πρωτεΐνες που είναι πλούσιες σε αυτή (όπως οι αιμοπρωτεΐνες, οι πλούσιες σε ιστοδίνη γλυκοπρωτεΐνες, οι ιστατίνες, οι πλούσιες σε ιστοδίνη πρωτεΐνες σύνδεσης ασβεστίου) και στα διπεπτίδια ιστοδίνης (όπως είναι η καρνοσίνη) <sup>(3)</sup> (δείτε: Βιολογικός ρόλος ιστοδίνης).

Πέραν των μοναδικών βιολογικών της ιδιοτήτων που οφείλονται στην ιδιαίτερη χημική δομή της, εξαιρετικά σημαντικός είναι ο ρόλος της ιστοδίνης στο ισταμινεργικό σύστημα (καθώς αποτελεί το πρόδρομο βιοσυνθετικό μόριο της ισταμίνης) και στον μεταβολισμό ενός ατόμου άνθρακα (καθώς αυτός διασταυρώνεται με το κύριο καταβολικό μονοπάτι της ιστοδίνης).

## Μεταβολισμός Ιστιδίνης

### Δεξαμενή Ιστιδίνης

Η δεξαμενή της ελεύθερης ιστοδίνης του οργανισμού αποτελεί το άθροισμα της ιστοδίνης της διατροφής και της ιστοδίνης που προέρχεται από την πρωτεόλυση των πρωτεϊνών που περιέχουν ιστοδίνη και την υδρόλυση των διπεπτιδίων ιστοδίνης <sup>(4)</sup>. Η ιστοδίνη της διατροφής κυμαίνεται γύρω στα 800 mg ημερησίως και περιλαμβάνει ελεύθερη ιστοδίνη, πρωτεΐνες που περιέχουν ιστοδίνη και διπεπτίδια ιστοδίνης (κυρίως καρνοσίνη, η οποία αποτελεί διπεπτίδιο ιστοδίνης και β-αλανίνης (β-αλάνυλ-L-ιστιδίνη)).

Η ελεύθερη ιστοδίνη της δεξαμενής:

- είτε χρησιμοποιείται αναβολικά για την σύνθεση πρωτεϊνών ή διπεπτιδίων ιστοδίνης,
- είτε χρησιμοποιείται ως πρόδρομο βιοσυνθετικό μόριο για την σύνθεση της ισταμίνης <sup>(4)</sup>.

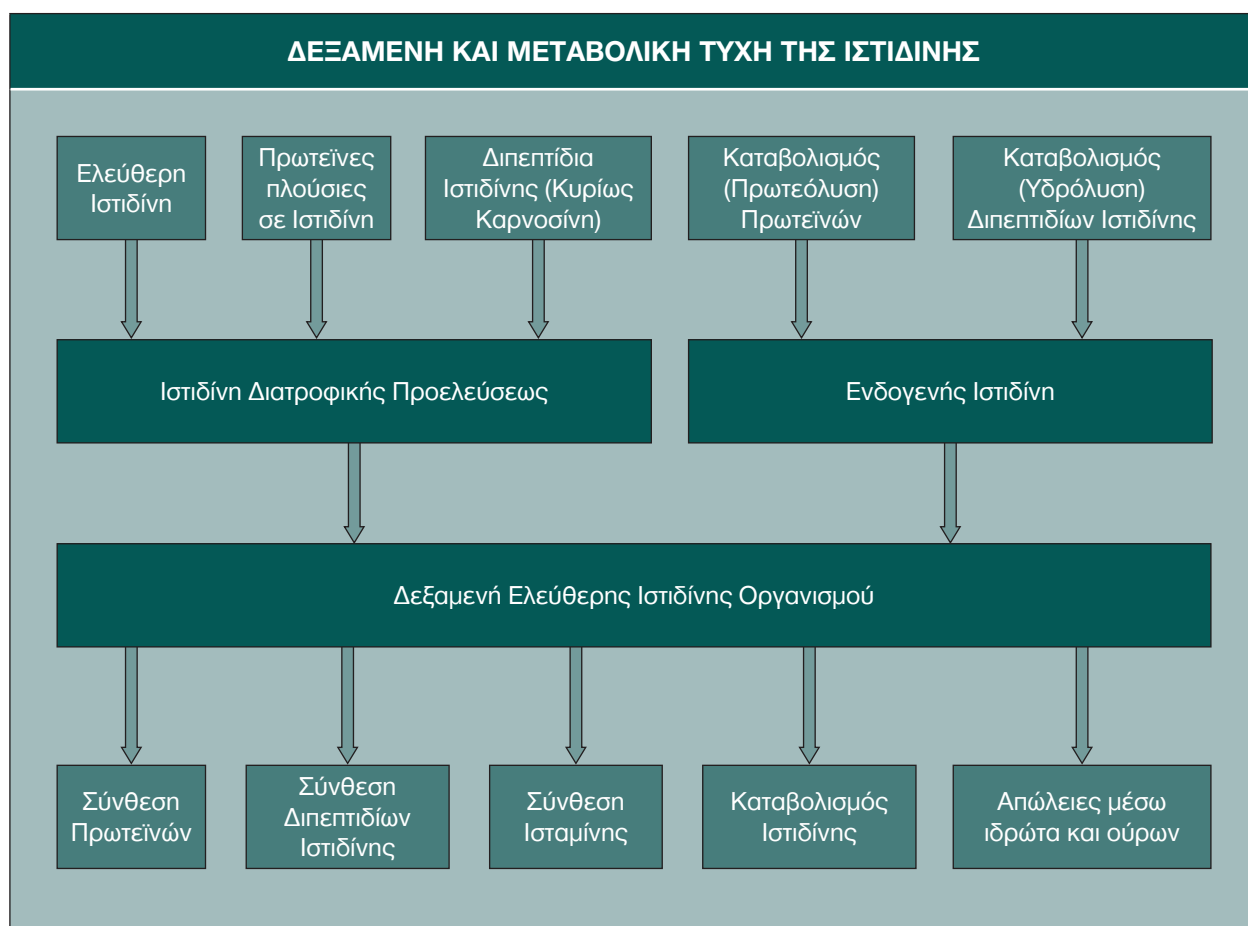
Η περίσσεια της ιστοδίνης καταβολίζεται μέσω δύο καταβολικών μονοπατιών (μέσω ενός κύριου/μείζονος και μέσω ενός δευτερεύοντος/ελάσσονος), ενώ μια μικρή ποσότητα ιστοδίνης αποβάλλεται μέσω της εφίδρωσης και των ούρων (**Εικόνα 45.2**).

### Αναβολική χρήση Ιστιδίνης

#### Σύνθεση πρωτεϊνών και πεπτιδίων πλούσια σε ιστοδίνη (HIS-Rich Proteins and Peptides)

Η κύρια αναβολική μοίρα της ιστοδίνης περιλαμβάνει την χρήση της στην βιοσύνθεση πρωτεϊνών και πεπτιδίων. Παρά το γεγονός ότι σε σύγκριση με τα υπόλοιπα πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα η ιστοδίνη ανευρίσκεται σε μικρότερες συνολικά ποσότητες στις πρωτεΐνες του οργανισμού, εντούτοις αποτελεί απαραίτητο δομικό συστατικό μιας εξαιρετικά σημαντικής κατηγορίας πρωτεϊνών που περιλαμβάνουν:

- **Τις αιμοπρωτεΐνες** (αιμοσφαιρίνη, μυοσφαιρίνη, κυτοχρώματα, υπεροξειδάσες της αίμης, καταλάσες, την συνθετάση του οξειδίου του αζώτου κ.λ.π.) <sup>(5)</sup>.
- **Τις πλούσιες σε ιστοδίνη γλυκοπρωτεΐνες (HIS-rich glycoproteins)**. Οι πλούσιες σε ιστοδίνη γλυκοπρωτεΐνες αποτελούν πρωτεΐνες του πλάσματος, οι οποίες αλληλεπιδρούν με μια μεγάλη κατηγορία συνδετών, όπως ο ψευδάργυρος, το ινωδογόνο και τα φωσφολιπίδια, διαδραματίζοντας ρυθμιστικό ρόλο σε βιολογικές διεργασίες, όπως η ανοσιακή απόκριση και η πήξη του αίματος <sup>(6)</sup>.



Εικόνα 45.2: Δεξαμένη και μεταβολική τύχη της Ιστιδίνης.

- **Τις ιστατίνες.** Αποτελούν πεπτίδια που δεσμεύουν χαλκό και ψευδάργυρο, ανευρίσκονται στην σείλο και διαθέτουν αντιβακτηριδιακές, αντιμυκητιασικές και επούλωτικές ιδιότητες <sup>(7)</sup>.
- **Τις πλούσιες σε ιστιδίνη πρωτεΐνες δέσμευσης ασβεστίου (HIS-rich calcium-binding protein).** Εκφράζονται κυρίως στους γραμμωτούς μυς, στα λεία μυϊκά κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος και στον καρδιακό μυ. Διαθέτουν υψηλή συγγένεια πρόσδεσης με ιόντα ασβεστίου, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην φυσιολογική μυϊκή σύσπαση <sup>(8)</sup>.
- **Τη φιλαγρίνη.** Αποτελεί πρωτεΐνη, η οποία είναι απαραίτητη για τον φυσιολογικό επιδερμικό φραγμό. Πιο συγκεκριμένα, παράγεται στην κοκκώδη στιβάδα από την αποφωσφορυλίωση της προφιλαγρίνης και αλληλεπιδρώντας με τα ινίδια κερατίνης δημιουργεί το ratern κερατίνης στην κεράτινη στιβάδα. Κατά την εξέλιξη της κερατινοποίησης η φιλαγρίνη αποσυντίθεται/καταβολίζεται, σχηματίζοντας τον NMF (Natural Moisturizing Factor), η λειτουργία του οποίου περιλαμβάνει την διατήρηση της υγρασίας της

επιδερμίδας και την προστασία από την υπεριώδη ακτινοβολία <sup>(9)</sup>.

#### Σύνθεση διπεπτιδίων Ιστιδίνης (HIS-Containing Dipeptides (HIS-CD))

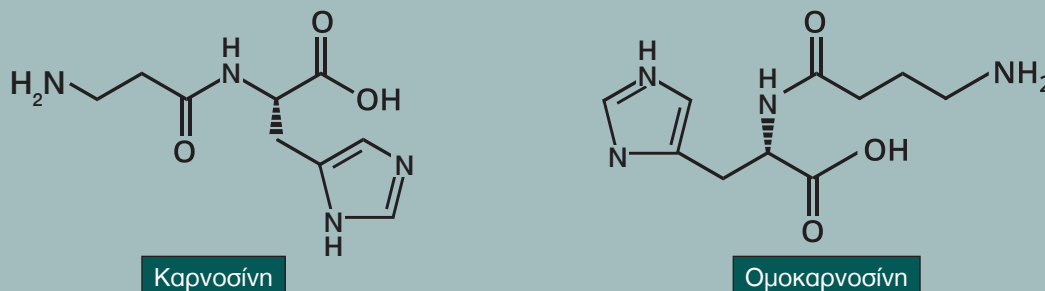
Τα κύρια διπεπτίδια που συντίθενται στον ανθρώπινο οργανισμό από ιστιδίνη είναι η καρνοσίνη και η ομοκαρνοσίνη (Εικόνα 45.3).

#### Καρνοσίνη (L-Carnosine - CAR)

Η καρνοσίνη αποτελεί διπεπτίδιο ιστιδίνης-β-αλανίνης, το οποίο είτε συντίθεται ενδογενώς <sup>(10)</sup> είτε λαμβάνεται μέσω της διατροφής <sup>(4)</sup>. Ανευρίσκεται σε αφθονία στους σκελετικούς μυς και στον οσφρητικό βολβό και σε μικρότερες ποσότητες στον καρδιακό μυ, στον εγκέφαλο και σε άλλους ιστούς <sup>(11-13)</sup>.

Η καρνοσίνη αποτελεί έναν εξαιρετικά αποτελεσματικό ρυθμιστή του ενδοκυττάριου pH, συμβάλλει στην κλιώση των βαρέων μετάλλων, δρα έναντι της γλυκοζυλίωσης και ως ρυθμιστής πολλών κυτταρικών υποδοχέων <sup>(11)</sup>. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της καρνοσίνης

## ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΚΑΡΝΟΣΙΝΗΣ ΚΑΙ ΟΜΟΚΑΡΝΟΣΙΝΗΣ



**Εικόνα 45.3: Χημική δομή Καρνοσίνης και Ομοκαρνοσίνης.** Η καρνοσίνη αποτελεί διπεπτιδίο ιστιδίνης-β-αλανίνης, ενώ η ομοκαρνοσίνη αποτελεί διπεπτιδίο ιστιδίνης-γάμμα-αμινοβουτυρικού οξέος.

στους σκελετικούς μυς ασκούν εργογενείς επιδράσεις, καθώς εμπλέκονται στην παραγωγή ενέργειας κατά την άσκηση υψηλής έντασης <sup>(14)</sup>.

Η καρνοσίνη καταβολίζεται από δύο ένζυμα, την καρνοσινάση 1 (CN1) και 2 (CN2), συμβάλλοντας στην παροχή ιστιδίνης στην δεξαμενή του οργανισμού <sup>(15,16)</sup>. Η CN1 ανευρίσκεται στον ορό και στον εγκέφαλο και παρουσιάζει στενή ειδικότητα υποστρώματος, ενώ η CN2 (γνωστή και ως μη ειδική διπεπτιδάση) παρουσιάζει ευρεία εξειδίκευση υποστρώματος και εκφράζεται στο σύνολο των ιστών του οργανισμού.

Το μεγαλύτερο μέρος της καρνοσίνης της διατροφής υδρολύεται γρήγορα από την CN1 του ορού σε HIS και βήτα-αλανίνη, συμβάλλοντας στην δεξαμενή ιστιδίνης του οργανισμού. Εν συνεχεία και αναλόγως των αναγκών των μυών για παραγωγή ενέργειας, τόσο η ιστιδίνη όσο και η β-αλανίνη προσλαμβάνονται από τους μυς, όπου επανασυντίθεται η καρνοσίνη <sup>(17)</sup>. Ένα μικρότερο μέρος της καρνοσίνης της διατροφής υδρολύεται από την CN2 των εντεροκυττάρων, προκειμένου να καλυφθούν οι ανάγκες τους σε ιστιδίνη και βήτα-αλανίνη <sup>(4)</sup> (**Εικόνα 45.4**).

#### Ομοκαρνοσίνη (Homocarnosine)

Η ομοκαρνοσίνη (gamma-aminobutyryl-L-histidine) έχει ανιχνευτεί στον ανθρώπινο εγκέφαλο, αλλά η φυσιολογική της λειτουργία δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Αποτελεί διπεπτιδίο ιστιδίνης-γάμμα-αμινοβουτυρικού οξέος. Έχει προταθεί ότι αποτελεί πρόδρομο μόριο για την βιοσύνθεση γάμμα-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) <sup>(18)</sup>.

#### Σύνθεση Ισταμίνης

Ένας από τους σημαντικότερους μεταβολίτες της ιστιδίνης στον ανθρώπινο οργανισμό αποτελεί η ισταμίνη. Η ισταμίνη αποτελεί μια βιογενή αμίνη, η οποία συντίθεται από την ιστιδίνη με την δράση της αποκαρβοξυλάσης

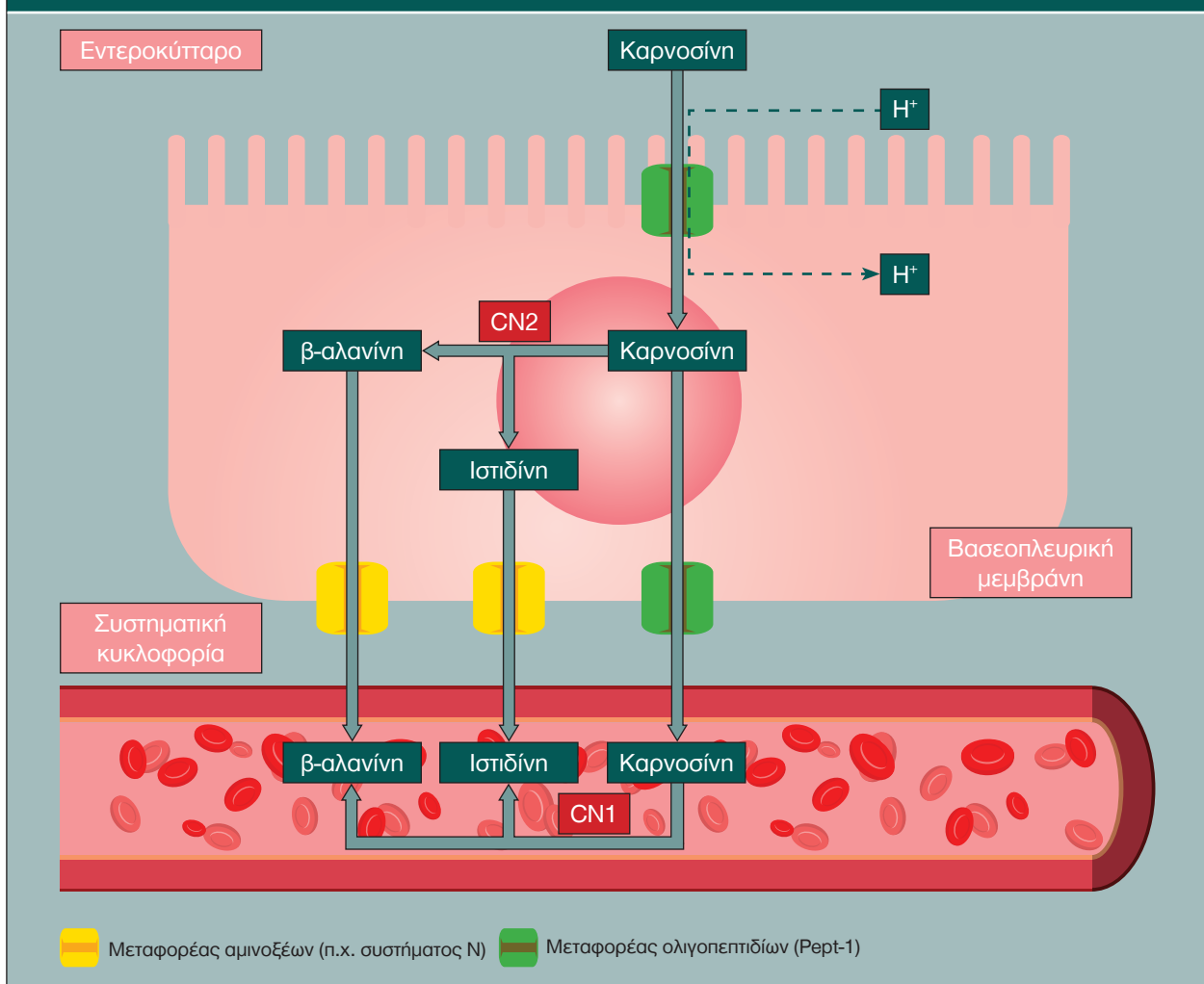
της ιστιδίνης και αδρανοποιείται είτε με απαμίνωση, οπότε σχηματίζεται ιμιδαζολοξικό οξύ, είτε με μεθυλίωση, οπότε σχηματίζεται η N-μεθυλισταμίνη <sup>(19,20)</sup> (**Εικόνα 45.5**). Τα ένζυμα που μετέχουν στον καταβολισμό της ισταμίνης επιτελούν ρυθμιστικό ρόλο επί των επιπέδων της ισταμίνης στον οργανισμό.

Η ισταμίνη αποθηκεύεται σε βιολογικά ανενεργή μορφή στα κοκκία των μαστοκυττάρων στους περιφερικούς ιστούς και των βασεοφίλων στο αίμα. Ωστόσο, επειδή η αποκαρβοξυλάση της ιστιδίνης εκφράζεται και σε άλλα κύτταρα (δενδριτικά, Τ-λεμφοκύτταρα, αιμοπετάλια), μπορεί να συντεθεί σε σημαντικές ποσότητες παρά το γεγονός ότι στα κύτταρα αυτά δεν υπάρχουν προσχηματισμένα κοκκία ισταμίνης <sup>(21-23)</sup>.

Η περιεκτικότητα των ιστών του οργανισμού παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις σε ισταμίνη, με τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις να εντοπίζονται στα μαστοκύτταρα του δέρματος, των πνευμόνων και του γαστρεντερικού σωλήνα, ενώ μικρότερα ποσά ανευρίσκονται στον εγκέφαλο, στην καρδιά και σε άλλα όργανα.

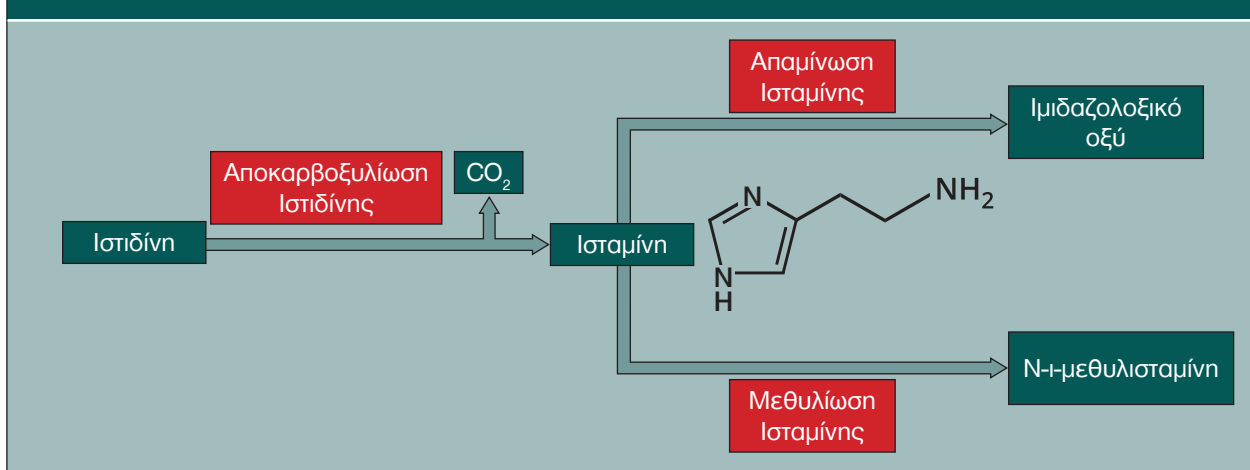
Έκλυση της ισταμίνης λαμβάνει χώρα τόσο στην πρώιμη όσο και στην όψιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης, συμβάλλοντας στην εμφάνιση της συμπτωματολογίας. Η έκλυση της ισταμίνης κατά την πρώιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης οφείλεται σε αποκοκκίωση των κοκκίων των βασεοφίλων και των μαστοκυττάρων που περιέχουν την ήδη προσχηματισμένη ισταμίνη, ενώ η έκλυσή της κατά την όψιμη φάση οφείλεται στην αύξηση της de novo σύνθεσης και έκκρισής της από πολλά κύτταρα που μετέχουν στην αλλεργική αντίδραση (μακροφάγα, ουδετερόφιλα, Τ-λεμφοκύτταρα) <sup>(24)</sup>. Η ισταμίνη ασκεί τις φυσιολογικές δράσεις της μέσω τεσσάρων υποδοχέων συζευγμένων με G πρωτεΐνες. Οι υποδοχείς αυτοί είναι οι H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> και H<sub>4</sub>, καθένας εκ των οποίων χρησιμοποιεί διαφορετικές και ξεχωριστές οδούς μεταγωγής σήματος από τους υπολοίπους <sup>(25)</sup> (**Πίνακας 45.1**).

### ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΤΥΧΗ ΚΑΡΝΟΣΙΝΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ



Εικόνα 45.4: Μεταβολική τύχη Καρνοσίνης της διατροφής.

### ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ



Εικόνα 45.5: Σύνθεση και Καταβολισμός της Ισταμίνης.

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ, ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΟΥΣ		
Υποδοχείς ισταμίνης	Έκφραση υποδοχέα	Βιολογικός ρόλος
<b>H<sub>1</sub> υποδοχέας</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Νευρικά κύτταρα</li> <li>• Λεία μυϊκά κύτταρα αεροφόρων οδών και αγγείων</li> <li>• Ενδοθηλιακά κύτταρα</li> <li>• Επιθηλιακά κύτταρα</li> <li>• Χονδροκύτταρα</li> <li>• Ηπατοκύτταρα</li> <li>• Ουδετερόφιλα</li> <li>• Ηωσινόφιλα</li> <li>• Μονοκύτταρα</li> <li>• Δενδριτικά κύτταρα</li> <li>• T και B λεμφοκύτταρα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων, του εντέρου, της μήτρας και των μεγάλων αγγείων</li> <li>• Χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων</li> <li>• Αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών</li> </ul>
<b>H<sub>2</sub> υποδοχέας</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Νευρικά κύτταρα</li> <li>• Λεία μυϊκά κύτταρα αεροφόρων οδών και αγγείων</li> <li>• Ενδοθηλιακά κύτταρα</li> <li>• Επιθηλιακά κύτταρα</li> <li>• Ουδετερόφιλα</li> <li>• Ηωσινόφιλα</li> <li>• Μονοκύτταρα</li> <li>• Δενδριτικά κύτταρα</li> <li>• T και B λεμφοκύτταρα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων</li> <li>• Θετική ινότροπη και χρονότροπη δράση στο μυοκάρδιο</li> <li>• Διεγερτική δράση στην έκκριση του γαστρικού οξέος</li> </ul>
<b>H<sub>3</sub> υποδοχέας</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ισταμινεργικοί νευρώνες</li> <li>• Ηωσινόφιλα</li> <li>• Δενδριτικά κύτταρα</li> <li>• Μονοκύτταρα</li> <li>• Χαμηλή έκφραση στους περιφερικούς ιστούς</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Συμμετέχουν στην αυτορρύθμιση της απελευθέρωσης της ισταμίνης και άλλων νευροδιαβιβαστών από και προς τους νευρώνες</li> </ul>
<b>H<sub>4</sub> υποδοχέας</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υψηλή έκφραση στο μυελό των οστών και στα αιμοποιητικά κύτταρα της περιφέρειας</li> <li>• Χαμηλή έκφραση στα νευρικά κύτταρα, ηπατοκύτταρα και σε ιστούς της περιφέρειας (σπλήνας, θύμος, πνεύμονες, λεπτό και παχύ έντερο, καρδιά)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Άγνωστος εν πολλοίς ρόλος/ πιθανώς ασκούν ανοσορυθμιστική δράση</li> </ul>

Πίνακας 45.1: Υποδοχείς ισταμίνης, κατανομή στον ανθρώπινο οργανισμό και βιολογικός ρόλος τους.



Εκτός του κομβικού της ρόλου στην αλλεργική αντίδραση, η ισταμίνη φαίνεται ότι ασκεί ισχυρή ανοσορρυθμιστική δράση, η οποία επάγεται μέσω:

- του ελέγχου της έκφρασης των υποδοχέων της <sup>(26-29)</sup>,
- της διαφορετικής βιολογικής επίδρασης που ασκεί η ενεργοποίηση διαφορετικών υποδοχέων ισταμίνης στα ίδια κύτταρα (π.χ. στα μονοκύτταρα, η ενεργοποίηση των  $H_1$  επάγει την απελευθέρωση των κοκκίων της ισταμίνης, ενώ οι  $H_2$  την αναστέλλουν),
- της λειτουργικής αλληλεπίδρασης του μεταβολισμού της με τις κυτταροκίνες, η οποία συμβάλλει στην ρύθμιση τόσο της σύνθεσης όσο και της απελευθέρωσής της μετά την δράση του φλεγμονώδους ερεθίσματος <sup>(30-32)</sup> (π.χ. οι κυτταροκίνες και ιδιαίτερα οι IL-1 και TNF-α αυξάνουν την έκφραση της αποκαρβοξυλάσης της ιστιδίνης και ως εκ τούτου την παραγωγή ισταμίνης στα μαστοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά και τα μυϊκά κύτταρα),
- και της λειτουργικής αλληλεπίδρασής της με λοιπούς παράγοντες που εμπλέκονται στην ανοσιακή απόκριση (π.χ. η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος, η μείωση του pH και ο επαγόμενος από την υποξία μεταγραφικός παράγοντας 1 (HIF-1) αυξάνουν την έκφραση της αποκαρβοξυλάσης της ιστιδίνης και ως εκ τούτου την παραγωγή ισταμίνης στα μαστοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά και τα μυϊκά κύτταρα) <sup>(33-36)</sup>.

Αξίζει να επισημανθεί ότι η διατροφική πρόσληψη ιστιδίνης επηρεάζει την συγκέντρωση της ισταμίνης στα ανοσοκύτταρα, τον στόμαχο και τον εγκέφαλο <sup>(37-40)</sup>, χωρίς ωστόσο να προκαλεί διαταραχή της ανοσιακής απόκρισης, αλλεργικές αντιδράσεις και αυξημένη έκκριση γαστρικού οξέος, όταν είναι αυξημένη (όπως επί συμπληρωματικής χορήγησης ιστιδίνης) <sup>(41-47)</sup>.

## Καταβολισμός Ιστιδίνης

Ο καταβολισμός της περίσσειας ιστιδίνης του οργανισμού λαμβάνει χώρα ως επί το πλείστον μέσω δύο μεταβολικών μονοπατιών: ενός κύριου/μείζονος και ενός δευτερεύοντος/ελάσσονος (**Εικόνα 45.6**).

### Κύριο/μείζον καταβολικό μονοπάτι Ιστιδίνης (Major Pathway of HIS degradation)

Το κύριο καταβολικό μονοπάτι της ιστιδίνης ξεκινάει με την απαμίνωση της ιστιδίνης από την ιστιδινάση (ή ιστιδάση) και τον σχηματισμό του trans-ουροκανικού. Η ιστιδινάση εκφράζεται κυρίως στην κεράτινη στιβάδα της επιδερμίδας και στο ήπαρ, γεγονός που καθιστά αυτά τα δύο όργανα ως τα κύρια όργανα καταβολι-

σμού της ιστιδίνης. Η διαφορά του καταβολισμού της ιστιδίνης στο δέρμα και στο ήπαρ έγκειται στο ότι το δέρμα δεν διαθέτει το δεύτερο καταβολικό ένζυμο του μονοπατιού (ουροκανάση), το οποίο τρέπει το trans-ουροκανικό σε 4-μιδαζολο-προπιονικό οξύ. Ως εκ τούτου, στο δέρμα ο καταβολισμός της ιστιδίνης σταματάει με την παραγωγή του trans-ουροκανικού. Η κύρια πηγή ιστιδίνης στο δέρμα είναι η φιλαγρίνη, η οποία αποδομείται κατά την διάρκεια της κερατινοποίησης απελευθερώνοντας ιστιδίνη <sup>(9)</sup>. Το trans-ουροκανικό που παράγεται στο δέρμα συμβάλλει στην παραγωγή του NMF (Natural Moisturizing Factor) και δρα ως ένα εκ των σημαντικότερων μορίων απορρόφησης υπεριώδους ακτινοβολίας (UV-absorbing compounds). Επιπροσθέτως, με την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας το trans-ουροκανικό ισομερίζεται σε cis-ουροκανικό, το οποίο συμβάλλει στην επαγόμενη από την UV ανοσοκαταστολή <sup>(48)</sup>.

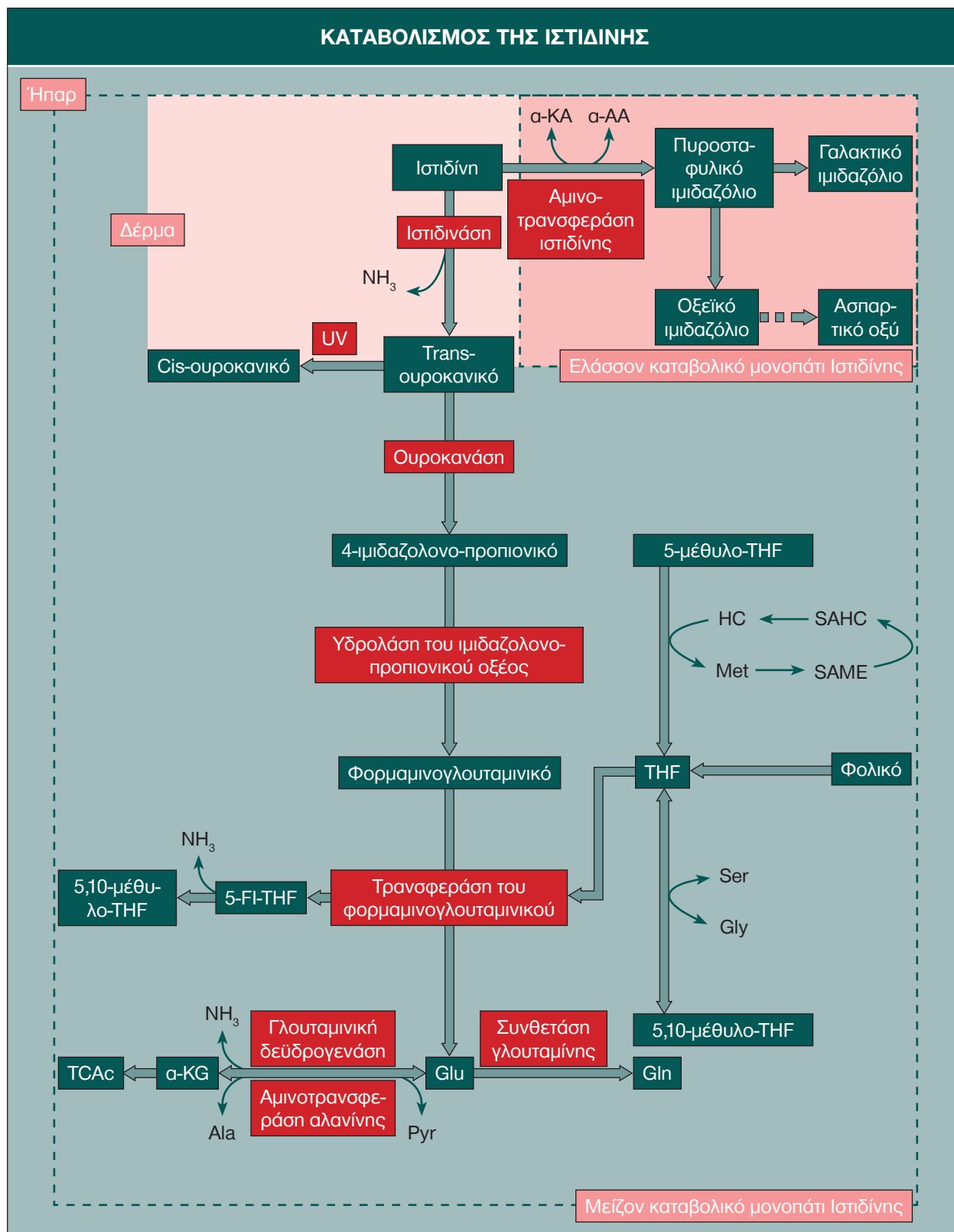
Στο ήπαρ η δραστηριότητα της ιστιδινάσης ρυθμίζεται κυρίως από την διαθεσιμότητα της ιστιδίνης. Επί αύξησης της διατροφικής πρόσληψης ιστιδίνης η δραστηριότητα της ιστιδινάσης αυξάνεται, αντιθέτως μειώνεται επί χαμηλής διατροφικής πρόσληψης <sup>(49,50)</sup>.

Το σχηματιζόμενο trans-ουροκανικό τρέπεται με την επίδραση της ουροκανάσης σε 4-μιδαζολο-προπιονικό οξύ, το οποίο εν συνεχεία υδρολύεται, σχηματίζοντας φορμιμινογλουταμινικό (formiminoglutamate-FIGLU). Εν συνεχεία, το φορμιμινογλουταμινικό με την δράση της τρανσφεράσης του φορμιμινογλουταμινικού, τρέπεται σε γλουταμινικό, ολοκληρώνοντας τον καταβολισμό της ιστιδίνης στο ήπαρ.

Η αντίδραση μετατροπής του φορμιμινογλουταμινικού σε γλουταμινικό με την δράση της τρανσφεράσης του φορμιμινογλουταμινικού εξαρτάται από το τετραϋδροφολικό (THF). Εάν το φολικό οξύ είναι ανεπαρκές, το FIGLU συσσωρεύεται και ο καταβολισμός της ιστιδίνης ελαπώνεται <sup>(51)</sup>.

Το γεγονός αυτό βρίσκει εφαρμογή στην φόρτιση με ιστιδίνη (δοκιμή απέκκρισης FIGLU), η οποία αποτελεί ένα διαγνωστικό εργαλείο για τον καθορισμό της ανεπάρκειας του THF <sup>(52)</sup>. Αντιθέτως, σε αρκετές μελέτες έχει περιγραφεί ότι η μεθειονίνη, η SAMe, η ομοκυστεΐνη και η S-αδενοσυλ-ομοκυστεΐνη αυξάνουν τον καταβολισμό της ιστιδίνης, μέσω αύξησης της διαθεσιμότητας του THF <sup>(53,54)</sup>.

Η στενή συσχέτιση του καταβολισμού της ιστιδίνης με τις αντιδράσεις μεταβολισμού ενός ατόμου άνθρακα κρύβεται πίσω από τον ρόλο της ιστιδίνης στην ενίσχυση της αποτελεσματικότητας και στην μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών της μεθοτρεξάτης (δείτε: Ιστιδίνη στην κλινική πράξη) <sup>(55)</sup>.



Εικόνα 45.6: Καταβολισμός της Ιστιδίνης.

**HC:** Ομοκυστεΐνη, **Met:** Μεθειονίνη, **Ser:** Σερίνη, **Gly:** Γλυκίνη, **Glu:** Γλουταμίνη, **Gln:** Γλουταμινικό, **Ala:** Αλανίνη, **Pyr:** Πυροσταφυλικό οξύ, **α-KG:** α-Κετογλουταρικό, **TCAc:** Κύκλος Κιτρικού Οξέος, **α-KA:** α-Κετοξύ, **α-AA:** α-Αμινοξύ, **THF:** Τετραϋδροφολικό, **SAMe:** s-Αδενοσυλομεθειονίνη, **SAHC:** s-Αδενοσυλομοκυστεΐνη.

### Δευτερεύον/έλασσον καταβολικό μονοπάτι Ιστιδίνης (Minor Pathway of HIS degradation)

Η δευτερεύουσα καταβολική οδός της ιστιδίνης περιλαμβάνει την μετατροπή της ιστιδίνης από την αμινο-τρανσφεράση αρχικά σε πυροσταφυλικό ιμιδαζόλιο και εν συνεχεία σε ασπαρτικό οξύ. Η αμινοτρανσφεράση της ιστιδίνης περιλαμβάνει δύο ισοένζυμα. Το ισοένζυμο 1, το οποίο εκφράζεται μόνο στο ήπαρ, το ισοένζυμο 2, το οποίο εκφράζεται στο ήπαρ, τα νεφρά, την καρδιά και τον σκελετικό μυ <sup>(56)</sup>. Το δευτερεύον καταβολικό μονοπάτι της ιστιδίνης ενεργοποιείται επί παθολογικής αύξησης των επιπέδων ιστιδίνης του πλάσματος και των ιστών <sup>(4)</sup>.

### Λοιπά καταβολικά μονοπάτια Ιστιδίνης

Ένα μέρος της ιστιδίνης του οργανισμού αποβάλλεται μέσω των ούρων ως 3-μεθυλο-ιστιδίνη (3-MH, 3-Methylhistidine). Η 3-MH σχηματίζεται μέσω μετα-μεταφραστικής μεθυλίωσης των υπολειμμάτων ιστιδίνης των μυϊκών πρωτεϊνών, ακτίνης και μυοσίνης. Κατά τον καταβολισμό των πρωτεϊνών αυτών, η 3-MH απελευθερώνεται, αλλά δεν μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί εκ νέου στην πρωτεϊνοσύνθεση. Ως εκ τούτου, η συγκέντρωση στο πλάσμα και η απέκκριση της 3-MH στα ούρα αποτελούν ευαίσθητους δείκτες καταβολισμού των μυϊκών πρωτεϊνών <sup>(4)</sup>. Εκτός από την αποδόμηση των μυϊκών πρωτεϊνών, το επίπεδο της 3-MH των ούρων επηρεάζεται από τον καταβολισμό των πρωτεϊνών των εντεροκυττάρων και από την διατροφική πρόσληψη κρέατος.

Εκτός της 3-MH, ένα άλλο μεθυλιωμένο παράγωγο της ιστιδίνης αποτελεί η 1-μεθυλο-ιστιδίνη (1-MH, 1-Methylhistidine), η οποία δεν παράγεται στον ανθρώπινο οργανισμό, αλλά λαμβάνεται μέσω της διατροφής, αποτελώντας έναν δείκτη διατροφικής πρόσληψης κρέατος <sup>(4)</sup>.

## Συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού της Ιστιδίνης

Οι συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού της ιστιδίνης (Ιστιδιναιμία, Ουροκανική Οξουρία και Φορμαμινογλουταμινική Οξουρία) αποτελούν σχετικά σπάνια μεταβολικά νοσήματα, που προκύπτουν ως απόρροια μεταλλάξεων στα γονίδια που κωδικοποιούν τα τρία ένζυμα του μείζονος καταβολικού μονοπατιού της ιστιδίνης: της ιστιδινάσης, της ουροκανάσης και της τρανσφεράσης του φορμαμινογλουταμινικού, αντίστοιχα <sup>(4)</sup>.

### Ιστιδιναιμία

Η ιστιδιναιμία αποτελεί το συχνότερο συγγενές μεταβολικό νόσημα στην Ιαπωνία με συχνότητα εμφάνισης

1:8.400 γεννήσεις <sup>(57)</sup>. Οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί την ιστιδινάση, με αποτέλεσμα μειωμένη δραστηριότητα της ιστιδινάσης, αδυναμία απαμίνωσης της ιστιδίνης σε trans-ουροκανικό και αύξηση των επιπέδων ιστιδίνης. Αναλόγως της μείωσης της δραστηριότητας της ιστιδινάσης, η νόσος χαρακτηρίζεται από ποικίλη συμπτωματολογία, που κυμαίνεται από καλοήθη συμπτώματα έως νοητική υστέρηση και διαταραχές της ομιλίας <sup>(4)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι λόγω έλλειψης αποτελεσματικής θεραπείας, το screening για την ιστιδιναιμία έχει σταματήσει σε πολλές χώρες (συμπεριλαμβανομένης της Ιαπωνίας), γεγονός που σημαίνει ότι η επίπτωση της νόσου μπορεί να είναι σημαντικά υψηλότερη, καθώς ελλείψει screening οι καλοήθεις κλινικά περιπτώσεις παραμένουν αδιάγνωστες.

### Ουροκανική οξουρία

Η ουροκανική οξουρία αποτελεί εξαιρετικά σπάνιο μεταβολικό νόσημα, το οποίο οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί την ουροκανάση, με αποτέλεσμα αδυναμία μετατροπής του trans-ουροκανικού σε 4-ιμιδαζολο-προπιονικό οξύ <sup>(4)</sup>. Εκδηλώνεται κλινικά με νοητική υστέρηση <sup>(58)</sup>.

### Φορμαμινογλουταμινική οξουρία

Η φορμαμινογλουταμινική οξουρία αποτελεί σπάνιο μεταβολικό νόσημα, το οποίο οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί την τρανσφεράση του φορμαμινογλουταμινικού, με αποτέλεσμα αδυναμία μετατροπής του φορμαμινογλουταμινικού σε γλουταμινικό <sup>(4)</sup>. Αναλόγως της μείωσης της δραστηριότητας της τρανσφεράσης του φορμαμινογλουταμινικού, η νόσος χαρακτηρίζεται από ποικίλη συμπτωματολογία, που κυμαίνεται από καλοήθη συμπτώματα <sup>(59)</sup> έως νοητική και σωματική υστέρηση <sup>(60)</sup>.

## Βιολογικός ρόλος Ιστιδίνης

Η ιστιδίνη συμμετέχει στην ρύθμιση μιας πληθώρας φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών. Η ρύθμιση των διεργασιών γίνεται είτε άμεσα (απόρροια των βιοχημικών χαρακτηριστικών του μορίου της ιστιδίνης, οι οποίες οφείλονται στον ιμιδαζολικό της δακτύλιο) είτε έμμεσα (απόρροια των φυσιολογικών λειτουργιών των μορίων που παράγονται κατά τον μεταβολισμό της ιστιδίνης ή στα οποία η ιστιδίνη συμμετέχει ως βιοσυνθετικό μόριο) <sup>(4)</sup>.

### Ρύθμιση pH

Από όλες τις πλευρικές αλυσίδες των αμινοξέων, μόνο ο ιμιδαζολικός δακτύλιος της ιστιδίνης διαθέτει ρυθμιστικές ιδιότητες επί του pH <sup>(10)</sup>. Αυτό οφείλεται στα μοναδικά βιοχημικά χαρακτηριστικά του ιμιδαζολικού δακτυ-

λίου, ο οποίος διαθέτει επαμφοτερίζουσες ιδιότητες. Οι ιδιότητες αυτές προκύπτουν από την ικανότητά του να δεσμεύει ή να αποδεσμεύει ένα πρωτόνιο, αποκτώντας ασθενώς όξινης ή βασικές ιδιότητες, αντίστοιχα.

Πιο συγκεκριμένα, το pKa της ελεύθερης ιστιδίνης είναι 6,2, όταν ενσωματώνεται σε πεπτιδική αλυσίδα είναι 7,0<sup>(11)</sup>. Η ιδιότητα της ιστιδίνης να δρα ως ρυθμιστικό μόριο κρύβεται πίσω από την ικανότητα της καρνοσίνης να μειώνει τις αλλαγές στο ενδοκυττάριο pH των μυϊκών κυττάρων κατά την αναερόβια άσκηση<sup>(11)</sup> και αποτελεί τον λόγο για τον οποίο η ιστιδίνη χρησιμοποιείται ως συστατικό των ρυθμιστικών διαλυμάτων που χρησιμοποιούνται για την συντήρηση των οργάνων πριν από την μεταμόσχευσή τους και για την προστασία του μυοκαρδίου σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις<sup>(61-63)</sup>.

### Χηλίωση μεταλλικών ιόντων

Η ιστιδίνη διαθέτει την ιδιότητα δέσμευσης μεταλλικών ιόντων, όπως είναι ο Fe<sup>2+</sup>, ο Cu<sup>2+</sup>, το Co<sup>2+</sup>, το Ni<sup>2+</sup>, το Cd<sup>2+</sup> και ο Zn<sup>2+</sup><sup>(6,12)</sup>. Η ιδιότητα αυτή αποδίδει εμμέσως μοναδικές βιολογικές λειτουργίες σε πρωτεΐνες, όπως η αιμοσφαιρίνη και η μυοσφαιρίνη, στις οποίες η δέσμευση του Fe<sup>2+</sup> μεσολαβείται μέσω της ιστιδίνης και ρυθμίζει την δραστηριότητα μεταλλοενζύμων, όπως η καρβονική ανυδράση, τα κυτοχρώματα, οι συνθάσες του NO κ.λ.π., στα οποία η ιστιδίνη ανευρίσκεται σε υψηλές ποσότητες στο ενεργό τους κέντρο.

Επιπροσθέτως, αρκετά μεταλλικά ιόντα προάγουν την παραγωγή ελευθέρων ριζών μέσω της αντίδρασης Fenton<sup>(64)</sup>, ασκώντας επιβλαβείς επιδράσεις. Οι επιδράσεις αυτές αμβλύνονται μέσω της ικανότητας δέσμευσης των ιόντων αυτών από την ιστιδίνη και εμμέσως από τα διπεπτιδία ιστιδίνης και από τις πλούσιες σε ιστιδίνη

πρωτεΐνες. Επί παραδείγματι, έχει περιγραφεί ότι η καρνοσίνη προστατεύει από την επαγόμενη από χαλκό και ψευδάργυρο νευροτοξικότητα<sup>(65)</sup>.

### Αντιοξειδωτική δράση

Η ιστιδίνη διαθέτει ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες, οι οποίες επάγονται μέσω πολλαπλών μηχανισμών<sup>(4,64-71)</sup>:

1. μέσω της άμεσης εξουδετέρωσης ελευθέρων ριζών ROS και RNS,
2. μέσω της χηλίωσης των μεταλλικών ιόντων,
3. και μέσω της απομόνωσης των τελικών προϊόντων της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (AGEs, όπως η γλυοξάλη και η μεθυλογλυοξάλη) και της λιπιδιακής υπεροξειδωσης (ALEs, όπως η μαλονδιαλδεϋδη και η ακρολεΐνη). Οι υψηλές συγκεντρώσεις AGEs/ALEs έχουν καθοριστεί ως παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη, όπως η διαβητική μικροαγγειοπάθεια και η διαβητική αμφιβλοστροειδοπάθεια του διαβήτη<sup>(70)</sup>.

Η αντιοξειδωτική δράση των διπεπτιδίων ιστιδίνης είναι ισχυρότερη αυτών της ελεύθερης ιστιδίνης<sup>(66,67)</sup>, με τον ακριβή αντιοξειδωτικό μηχανισμό δράσης τους ωστόσο να παραμένει εν πολλοίς αδιευκρίνιστος<sup>(72)</sup>.

### Πρωτεϊνοσύνθεση και σύνθεση διπεπτιδίων Ιστιδίνης

Η ιστιδίνη αποτελεί πρωτεϊνογενετικό αμινοξύ, συμμετέχοντας στην βιοσύνθεση πρωτεϊνών και πεπτιδίων πλούσιων σε ιστιδίνη (HIS-Rich Proteins and Peptides). Παρά το γεγονός ότι σε σύγκριση με τα υπόλοιπα

## ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΚΑΙ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ ΠΛΟΥΣΙΩΝ ΣΕ ΙΣΤΙΔΙΝΗ

Πρωτεΐνες και πεπτιδία πλούσια σε ιστιδίνη (HIS-Rich Proteins and Peptides)	Βιολογικός ρόλος
Αιμοπρωτεΐνες	Μεταφορά O <sub>2</sub> , κατάλυση βιοχημικών αντιδράσεων κ.α.
Πλούσιες σε ιστιδίνη γλυκοπρωτεΐνες (HIS-rich glycoproteins)	Ανοσιακή απόκριση Πήξη του αίματος
Ιστατίνες	Αντιβακτηριδιακές, αντιμυκητιασικές και επουλωτικές ιδιότητες
Πλούσιες σε ιστιδίνη πρωτεΐνες δέσμευσης ασβεστίου (HIS-rich calcium-binding protein)	Μυϊκή σύσπαση
Φιλαγρίνη	Διατήρηση επιδερμικού φραγμού Σύνθεση NMF

Πίνακας 45.2: Βιολογικός ρόλος πρωτεϊνών και πεπτιδίων πλούσιων σε Ιστιδίνη.

πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα η ιστιδίνη ανευρίσκεται σε μικρότερες συνολικά ποσότητες στις πρωτεΐνες του οργανισμού, εντούτοις οι πρωτεΐνες και τα πεπτίδια στις οποίες συμμετέχει επιτελούν εξαιρετικά σημαντικές βιολογικές λειτουργίες <sup>(5-9)</sup> (**Πίνακας 45.2**).

Εκτός της πρωτεϊνοσύνθεσης, η ιστιδίνη αποτελεί τον βασικό δομικό λίθο των διπεπτιδίων ιστιδίνης (HIS-Containing Dipeptides (HIS-CD): της καρνοσίνης και της ομοκαρνοσίνης. Η καρνοσίνη αποτελεί έναν εξαιρετικά αποτελεσματικό ρυθμιστή του ενδοκυττάριου pH, συμβάλλει στην κηλίωση των βαρέων μετάλλων, δρα έναντι της γλυκοζυλίωσης, αποτελεί ρυθμιστή πολλών κυτταρικών υποδοχέων <sup>(11)</sup>, ενώ οι αυξημένες συγκεντρώσεις της καρνοσίνης στους σκελετικούς μύς ασκούν εργογενείς επιδράσεις, καθώς εμπλέκονται στην παραγωγή ενέργειας κατά την άσκηση υψηλής έντασης <sup>(14)</sup>. Η ομοκαρνοσίνη έχει ανιχνευτεί στον ανθρώπινο εγκέφαλο και έχει προταθεί ότι αποτελεί πρόδρομο μόριο για την σύνθεση του γάμμα-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) <sup>(18)</sup>.

## Σύνθεση Ισταμίνης

Η ισταμίνη αποτελεί βιογενής αμίνη, η οποία συντίθεται από την ιστιδίνη με την δράση της αποκαρβοξυλάσης της ιστιδίνης και συμμετέχει στην αλλεργική, φλεγμονώδη και ανοσολογική απόκριση (δείτε: Μεταβολισμός Ιστιδίνης).

## Σύνθεση μεταβολιτών Ιστιδίνης

Κατά την διάρκεια του μεταβολισμού της ιστιδίνης παράγονται συγκεκριμένοι μεταβολίτες με σημαντικές βιολογικές ιδιότητες. Ο σημαντικότερος εξ αυτών είναι το trans-ουροκανικό, που παράγεται στο δέρμα από τον καταβολισμό της ιστιδίνης που ανευρίσκεται στην φιλαγρίνη. Το trans-ουροκανικό συμβάλλει στην παραγωγή του NMF (Natural Moisturizing Factor) και δρα ως ένα εκ των σημαντικότερων μορίων απορρόφησης υπεριώδους ακτινοβολίας (UV-absorbing compounds). Επιπροσθέτως, με την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας το trans-ουροκανικό ισομερίζεται σε cis-ουροκανικό, το οποίο συμβάλλει στην επαγόμενη από την UV ανοσοκαταστολή <sup>(48)</sup> (δείτε: Μεταβολισμός Ιστιδίνης).

## Ιστιδίνη και Διατροφή

### Διατροφικές πηγές Ιστιδίνης

Πλούσιες διατροφικές πηγές ιστιδίνης αποτελούν οι τροφές φυτικής ή ζωικής προελεύσεως με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη, όπως είναι το βόειο και χοιρινό κρέας, η γαλοπούλα, το κοτόπουλο, το ψάρι, τα γαλακτοκομικά, οι ξηροί καρποί, τα όσπρια, τα δημητριακά και οι σπόροι. Η μεγαλύτερη περιεκτικότητα ιστιδίνης

ανευρίσκεται στο μοσχαρίσιο φιλέτο (1.293 mg ιστιδίνης ανά 100 gr), ακολουθούμενη από το στήθος κοτόπουλου (1.195 mg ιστιδίνης ανά 100 gr) και την χοιρινή μπριζόλα (1.080 mg ιστιδίνης ανά 100 gr). Οι ίδιες διατροφικές πηγές αποτελούν πλούσιες πηγές και καρνοσίνης.

### Συμπληρώματα διατροφής Ιστιδίνης

Πέραν των τροφών, διατροφική πρόσληψη ιστιδίνης και καρνοσίνης μπορεί να γίνει και μέσω των συμπληρωμάτων. Οι συνήθεις δόσεις ιστιδίνης και καρνοσίνης που ανευρίσκονται στα συμπληρώματα διατροφής κυμαίνονται μεταξύ 500 και 600 mg.

### Διατροφικές συστάσεις Ιστιδίνης

Αποτελώντας απαραίτητο αμινοξύ, η ιστιδίνη πρέπει να λαμβάνεται μέσω της διατροφής για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού. Ως εκ τούτου, η περιγραφική των διατροφικών απαιτήσεων του οργανισμού σε ιστιδίνη απαιτεί τον καθορισμό διατροφικών συστάσεων.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η EFSA δεν έχει προβεί στον καθορισμό διατροφικών συστάσεων για την ιστιδίνη. Ωστόσο, στα πλαίσια καθορισμού των διατροφικών συστάσεων της πρωτεϊνικής πρόσληψης <sup>(73)</sup>, η EFSA χρησιμοποίησε την μέση απαίτηση (Mean Requirement) για την ιστιδίνη, όπως αυτή καθορίστηκε το 2007 από τους WHO / FAO / UNU (World Health Organization / Food and Agriculture Organization of the United Nations / United Nations University) <sup>(74)</sup> (**Πίνακας 45.3**).

Εν αντιθέσει με την EFSA, το Ινστιτούτο Ιατρικής (Institute of Medicine) στις Ηνωμένες Πολιτείες έχει καθορίσει τόσο την μέση εκτιμώμενη απαίτηση (EAR) όσο και την συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) για την ιστιδίνη <sup>(75)</sup> (**Πίνακας 45.4**).

## Ιστιδίνη στην κλινική πράξη

### Ατοπική δερματίτιδα

Ένας από τους παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί στην παθογένεση της ατοπικής δερματίτιδας είναι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της φιλαγρίνης (FLG gene). Το γονίδιο αυτό εντοπίζεται στο Χρωμόσωμα 1q21.3 και αρχικά είχε αρχικά ταυτοποιηθεί ως το υπεύθυνο γονίδιο για την κοινή ιχθύαση (ichthyosis vulgaris).

Η φιλαγρίνη αποτελεί μια πλούσια σε ιστιδίνη δομική πρωτεΐνη του επιδερμικού φραγμού, ο οποίος αφενός μεν αποτελεί έναν ισχυρό φραγμό για τα μικρόβια και τα αλλεργιογόνα, αφετέρου ελαχιστοποιεί την διαδερμική απώλεια νερού. Οι μεταλλάξεις της φιλαγρίνης διαταράσσουν την λειτουργία αυτού του φραγμού, αποτελώντας κομβικό παθοφυσιολογικό συμβάν στην πρόκληση και πρόγνωση της ατοπικής δερματίτιδας <sup>(76)</sup>.

## ΜΕΣΗ ΑΠΑΙΤΗΣΗ ΙΣΤΙΔΙΝΗΣ (WHO / FAO / UNU, 2007)

Ηλικία	6 μηνών	1-2 ετών	3-10 ετών	11-14 ετών	15-18 ετών	>18 ετών
<b>Μέση Απαίτηση (Mean Requirement) για Ιστιδίνη (mg/kg ΣΒ/ημέρα)</b>	22	15	12	12	11	10

Πηγή: WHO/FAO/UNU (World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations/United Nations University), 2007. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation, WHO Technical Report Series, No 935. Geneva.

Πίνακας 45.3: Μέση απαίτηση Ιστιδίνης, σύμφωνα με τον WHO/FAO/UNU.

## ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΙΣΤΙΔΙΝΗΣ (IoM)

Ηλικία	0-6 μηνών	7-12 μηνών	1-3 ετών	4-8 ετών	9-13 ετών	14-18 ετών	>19 ετών	Κύηση	Γαλουχία
<b>Μέση Εκτιμώμενη Απαίτηση (EAR) Ιστιδίνης (mg/kg ΣΒ/ημέρα)</b>		22	16	13	Αγόρια	Αγόρια	11	15	15
					13	12			
					Κορίτσια	Κορίτσια			
					12	12			
<b>Συνιστώμενη Ημερήσια Διαιτητική Πρόσληψη (RDA) Ιστιδίνης (mg/kg ΣΒ/ημέρα)</b>	214*	32	21	16	Αγόρια	Αγόρια	14	18	19
					17	15			
					Κορίτσια	Κορίτσια			
					15	14			

\*Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI))

Πηγή: IoM (Institute of Medicine), 2005. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, 1467 cholesterol, protein and amino acids. National Academies Press, Washington D.C

Πίνακας 45.4: Διατροφικές συστάσεις Ιστιδίνης (μέση εκτιμώμενη απαίτηση (EAR) &amp; συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA), σύμφωνα με το Institute of Medicine.

Ο ρόλος της ιστιδίνης στην ατοπική δερματίτιδα εξετάστηκε βάσει του δομικού ρόλου που διαδραματίζει στην σύνθεση της φιλαγρίνης. Τόσο σε νεογνά όσο και σε ενήλικες, δίαιτα πτωχή σε ιστιδίνη προκαλεί την εμφάνιση εκζεματοειδούς εξανθήματος που προσομοιάζει αυτού της ατοπικής δερματίτιδας, πιθανόν λόγω διαταραχής στην σύνθεση της φιλαγρίνης<sup>(77)</sup>. Αντιστοίχως, μελέτες τόσο σε επίμυες<sup>(78)</sup> όσο και σε καλλιέργειες ανθρώπινων κερατινοκυττάρων<sup>(79)</sup> έδειξαν ότι η χορήγηση ιστιδίνης αυξάνει την παραγωγή φιλαγρίνης. Ωστόσο, παρά την ύπαρξη αυτής της ξεκάθαρης αιτιολογικής συσχέτισης, έχει διεξαχθεί μόνο μια μελέτη που αφορούσε χορήγηση ιστιδίνης σε πάσχοντες από ατοπική δερματίτιδα. Σε αυτή, η χορήγηση 4 gr ιστιδίνης ημερησίως για 4 εβδομάδες βελτίωσε σημαντικά την συμπτωματολογία της ατοπικής δερματίτιδας<sup>(79)</sup>.

### Αύξηση της αποτελεσματικότητας της Μεθοτρεξάτης

Μια από τις πιο ενδιαφέρουσες χρήσεις της ιστιδίνης προκύπτει από την συσχέτιση του κύριου καταβολικού της μονοπατιού με τις αντιδράσεις μεταβολισμού ενός ατόμου άνθρακα.

Συγκεκριμένα, η αντίδραση μετατροπής του φορμαμινογλουταμινικού σε γλουταμινικό με την δράση της τρανσφεράσης του φορμαμινογλουταμινικού εξαρτάται από τετραϋδροφολικό (THF). Έτσι, επί περίσσειας ιστιδίνης (όπως συμβαίνει επί αυξημένης εξωγενούς χορήγησης) αυξάνεται ο καταβολισμός της και η μεταβολική χρήση του THF, η οποία οδηγεί εν τέλει στην μείωση των επιπέδων του.

Η μεθοτρεξάτη αποτελεί δομικά παρόμοιο μόριο με το

φολικό, δρώντας ως αντιμεταβολίτης του. Συγκεκριμένα, αποτελεί ανταγωνιστικό αναστολέα της διϋδροφολικής αναγωγάσης (DHFR) <sup>(80,81)</sup>, του ενζύμου κατάλυσης της αναγωγής του διϋδροφολικού (DHF) σε THF.

Το THF αποτελεί απαραίτητο μεταβολίτη κατά την κυτταρική διαίρεση και την βιοσύνθεση των αμινοξέων, καθώς αποτελεί δότη ενός απλού άνθρακα σε πολλές αντιδράσεις που εμπλέκονται στην de novo σύνθεση των πουρινών και των πυριμιδινών, τον σχηματισμό των πολυαμινών και την τρανσμεθυλίωση των φωσφολιπιδίων και των πρωτεϊνών. Ως εκ τούτου, η μείωση της παραγωγής του THF λόγω της αναστολής του DHFR επηρεάζει σημαντικά τις ενδοκυττάριας διαδικασίες, οι οποίες εξαρτώνται από την μεταφορά μιας ομάδας άνθρακα.

Με βάση τον φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της μεθοτρεξάτης, θα μπορούσε να υποθεθεί ότι η μείωση του THF μέσω του καταβολισμού της ιστιδίνης θα είχε ως αποτέλεσμα την επίταση της φαρμακολογικής δράσης της μεθοτρεξάτης.

Πράγματι, οι Kanarek et al <sup>(55)</sup> σε πειράματα σε επίμυες και σε σειρές ανθρώπινων κυττάρων περιέγραψαν ότι η ευαισθησία των καρκινικών κυττάρων στη μεθοτρεξάτη επιτείνεται επί συγχορήγησης ιστιδίνης, καθώς η αύξηση

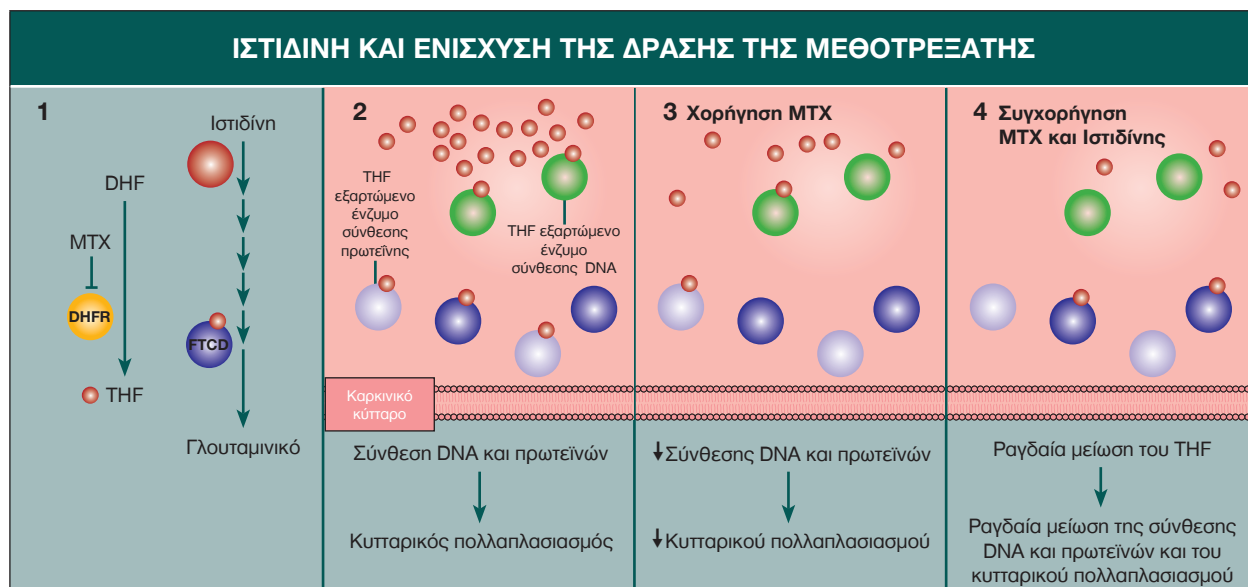
του καταβολισμού της ιστιδίνης μειώνει περαιτέρω τα ενδοκυττάρια αποθέματα του THF **(Εικόνα 45.7)**.

Η παρατήρηση αυτή είναι πολύ σημαντική, καθώς η συγχορήγηση μεθοτρεξάτης και ιστιδίνης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την επίτευξη του ίδιου φαρμακολογικού αποτελέσματος με μικρότερες δόσεις μεθοτρεξάτης.

Πέραν της βελτίωσης της κλινικής αποτελεσματικότητας, η μείωση της απαιτούμενης δόσης θα βοηθούσε στην μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών της μεθοτρεξάτης, συμπεριλαμβανομένης της οξείας και αθροιστικής τοξικότητας.

### Μεταβολικό σύνδρομο

Η συσχέτιση πρωτίστως της ιστιδίνης και δευτερευόντως της καρνοσίνης με το μεταβολικό σύνδρομο στηρίζεται στις αντιοξειδωτικές/αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των μορίων αυτών, καθώς στα χαρακτηριστικά του συνδρόμου περιλαμβάνονται το αυξημένο οξειδωτικό στρες και η αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ROS/RNS και AGE/ALE <sup>(3)</sup>. Επιπροσθέτως, μέσω της μετατροπής της σε ισταμίνη, η ιστιδίνη φαίνεται ότι διαθέτει ανορεξιόγόνες ιδιότητες,



**Εικόνα 45.7: Αύξηση της αποτελεσματικότητας της μεθοτρεξάτης, μέσω του καταβολικού μονοπατιού της Ιστιδίνης.**

- 1: Η μεθοτρεξάτη (MTX) αναστέλλει την διϋδροφολική αναγωγάση (DHFR), η οποία καταλύει την αναγωγή του DHF σε THF. Η αντίδραση μετατροπής του φορμαμινογλουταμινικού σε γλουταμινικό με την δράση της τρανσφεράσης του φορμαμινογλουταμινικού εξαρτάται από το τετραϋδροφολικό (THF).
- 2: Στα καρκινικά κύτταρα υπάρχει διαθέσιμη μια μεγάλη δεξαμενή THF για τα THF-εξαρτώμενα ένζυμα, τα οποία εμπλέκονται στην πρωτεϊνοσύνθεση και την σύνθεση του DNA.
- 3: Σε καρκινικά κύτταρα, στα οποία χορηγείται μεθοτρεξάτη, η μείωση του THF έχει ως αποτέλεσμα την μείωση σύνθεσης του DNA και των πρωτεϊνών και την μείωση της κυτταρικής διαίρεσης.
- 4: Η συγχορήγηση μεθοτρεξάτης και ιστιδίνης οδηγεί σε ραγδαία μείωση του THF, καθώς μέρος αυτού χρησιμοποιείται ως συνένζυμο της τρανσφεράσης του φορμαμινογλουταμινικού για την μετατροπή του φορμαμινογλουταμινικού σε γλουταμινικό στο μείζον καταβολικό μονοπάτι της ιστιδίνης.

μειώνοντας την συνολική ενεργειακή πρόσληψη και βελτιώνοντας έτσι τον ΔΜΣ<sup>(3)</sup>.

Σε αρκετά ζωικά πειραματικά μοντέλα σακχαρώδους διαβήτη και μεταβολικού συνδρόμου, η συμπληρωματική χορήγηση ιστιδίνης και καρνοσίνης συνοδεύτηκε από βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, μείωση των επιπέδων λιπιδίων του πλάσματος και των φλεγμονωδών δεικτών και καθυστέρηση στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης<sup>(82-85)</sup>.

Σε ανθρώπους οι διεξαχθείσες μελέτες είναι σχετικά περιορισμένες. Εντούτοις, έχει περιγραφεί αρνητική συσχέτιση μεταξύ ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης ιστιδίνης και των επιπέδων ιστιδίνης του πλάσματος και του ΔΜΣ<sup>(86,88)</sup>, της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης<sup>(87)</sup> του οξειδωτικού στρες<sup>(86,88)</sup>, των δεικτών φλεγμονής<sup>(86,88)</sup> και της αντίστασης στην ινσουλίνη<sup>(88)</sup>, ενώ η συμπληρωματική χορήγηση ιστιδίνης (4 gr ημερησίως για 12 εβδομάδες) σε παχύσαρκες γυναίκες με ΜΣ είχε ως αποτέλεσμα την βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, την μείωση του ΔΜΣ και των δεικτών της συστηματικής φλεγμονής<sup>(89)</sup>.

## Αναιμία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας

Η ιστιδίνη αποτελεί απαραίτητο αμινοξύ για την σύνθεση της αιμοσφαιρίνης και ως εκ τούτου για την φυσιολογική αιμοποίηση. Σε πάσχοντες από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η ανεπάρκεια ιστιδίνης δρα ως επιπρόσθετος παράγοντας πρόκλησης αναιμίας<sup>(77)</sup> και έχει περιγραφεί επανειλημμένως σε πάσχοντες από ΧΝΑ, ιδιαίτερα σε αυτούς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση<sup>(90,91)</sup>.

Σε μια παλαιότερη μελέτη, η χορήγηση ιστιδίνης σε ουραιμικούς ασθενείς με αναιμία συνοδεύτηκε από αύξηση του αιματοκρίτη<sup>(92)</sup>. Παρόλα αυτά η μεθοδολογία της συγκεκριμένης μελέτης αμφισβητήθηκε<sup>(93)</sup>, ενώ άλλες δυο μελέτες που διεξήχθησαν αργότερα δεν συνοδεύτηκαν από βελτίωση της τιμής του αιματοκρίτη<sup>(90,91)</sup>. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την υψηλή αποτελεσματικότητα του συνδυασμού της ερυθροποιητίνης και του σιδήρου στην αναιμία της ΧΝΑ, κατέστησαν ξεπερασμένη την χορήγηση της ιστιδίνης.

Εντούτοις, ορισμένοι ερευνητές εξακολουθούν να υποστηρίζουν την χορήγηση ιστιδίνης στην αναιμία της ΧΝΑ, καθώς πέραν του ρόλου της στην ερυθροποίηση, ασκεί έντονη αντιοξειδωτική δράση, εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες που παράγονται στους ιστούς, απόρροια της υπερφόρτωσης με σίδηρο<sup>(94)</sup>, ενώ και ο συνδυασμός ιστιδίνης-σιδήρου είναι πιο αποτελεσματικός στην βελτίωση του αιματοκρίτη συγκριτικά με την χορήγηση του σιδήρου ως μονοθεραπεία<sup>(90)</sup>.

## Συγγενής ανεπάρκεια χαλκού (νόσος Menkes (MD) ή νόσος σγουρών μαλλιών (Kinky hair Disease))

Η νόσος Menkes (MD) αποτελεί μια φυλοσύνδετη υπολειπόμενη πολυσυστηματική διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού, η οποία οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη μεταφοράς του χαλκού ATP7A, με αποτέλεσμα ο χαλκός που λαμβάνεται από την διατροφή να αδυνατεί να διέλθει μέσω των εντεροκυττάρων στην συστηματική κυκλοφορία.

Η ετήσια συχνότητα εμφάνισης είναι 1/300.000 γεννήσεις στην Ευρώπη και η συμπτωματολογία της νόσου περιλαμβάνει μια πληθώρα συστημάτων, λόγω δυσλειτουργίας των χαλκό-εξαρτώμενων ενζύμων (χαρακτηριστικά υπό- ή αποχρωματισμένα, θαμπά και εύθραυστα μαλλιά, τα οποία στην επισκόπηση και την ψηλάφηση προσομοιάζουν με ασάλι, καθυστέρηση της ανάπτυξης, δυσκολίες σίτισης, έμετοι, διάρροια, προοδευτική κινητική δυσλειτουργία, επιληπτικές κρίσεις, σπαστικότητα κ.λ.π.). Η πρόγνωση είναι κακή και οι ασθενείς συνήθως πεθαίνουν στην πρώιμη παιδική ηλικία.

Η από του στόματος χορήγηση χαλκού είναι αναποτελεσματική, καθώς λόγω της δυσλειτουργίας της πρωτεΐνης ATP7A, ο χαλκός παγιδεύεται εντός των εντεροκυττάρων, αδυνατώντας να εισέλθει στην συστηματική κυκλοφορία. Αντιθέτως, η έγκαιρη παρεντερική χορήγηση συμπληρωμάτων χαλκού-ιστιδίνης μπορεί να τροποποιήσει την συμπτωματολογία και την εξέλιξη της νόσου, παρέχοντας επιπλέον χαλκό στους ιστούς και στα χαλκό-εξαρτώμενα ένζυμα, καθώς η δράση της ιστιδίνης ως παράγοντα χηλίωσης την καθιστά ιδανικό μεταφορέα των ιόντων χαλκού<sup>(95-97)</sup>.

## Χρήση της Ιστιδίνης στην αθλητική διατροφή

### Μείωση της κόπωσης του αθλητή

Ο προστατευτικός μηχανισμός της ιστιδίνης έναντι της κόπωσης είναι διπλός και περιλαμβάνει:

1. Την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης της καρνοσίνης στα μυϊκά κύτταρα. Η καρνοσίνη αποτελεί έναν εξαιρετικά αποτελεσματικό ρυθμιστή του ενδοκυττάρου pH<sup>(11)</sup>, εξουδετερώνοντας τα ιόντα H<sup>+</sup>, τα οποία παράγονται κατά την άσκηση υψηλής έντασης. Επιπροσθέτως, οι αυξημένες συγκεντρώσεις της καρνοσίνης στους σκελετικούς μυς ασκούν εργογενείς επιδράσεις, καθώς εμπλέκονται στην παραγωγή ενέργειας<sup>(14)</sup>.



2. Την αύξηση της σύνθεσης και της συγκέντρωσης της ισταμίνης στον εγκέφαλο <sup>(98-100)</sup>.

Εν συγκρίσει με την ιστιδίνη, η βήτα-αλανίνη είναι αποτελεσματικότερη ως προς την αύξηση των επιπέδων καρνοσίνης στα μυϊκά κύτταρα <sup>(101-104)</sup>. Η αύξηση των επιπέδων καρνοσίνης στα μυϊκά κύτταρα κατόπιν χορήγησης βήτα-αλανίνης είναι χρονοεξαρτώμενη (η ημερήσια χορήγηση 4,8-6,4 gr βήτα-αλανίνης αυξάνει την περιεκτικότητα καρνοσίνης των μυών κατά 60% σε 4 εβδομάδες και 80% σε 10 εβδομάδες <sup>(14,105)</sup>). Το γεγονός αυτό καθιστά την βήτα-αλανίνη ως ένα από τα δημοφιλέστερα εργογόνα συμπληρώματα διατροφής, με σημαντική βιβλιογραφία να υποστηρίζει τα οφέλη χορήγησής της επί της αθλητικής απόδοσης <sup>(106-110)</sup>.

Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι σε μια εκ των διεξαχθεισών μελετών, που συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της βήτα-αλανίνης με την ιστιδίνη, περιγράφηκε σημαντική μείωση της συγκέντρωσης ιστιδίνης στους μύς και στο πλάσμα κατόπιν συμπληρωματικής χορήγησης βήτα-αλανίνης <sup>(103)</sup>. Αν και το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε μια άλλη σύγχρονη και μεθοδολογικά παρόμοια μελέτη <sup>(104)</sup>, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να καθοριστεί εάν η συμπληρωματική λήψη βήτα-αλανίνης απαιτεί ταυτόχρονη αύξηση της πρόσληψης ιστιδίνης <sup>(3)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Ιστιδίνης

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ιστιδίνη θεωρείται εξαιρετικά ασφαλές συμπλήρωμα διατροφής, καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν περιγραφεί σε ημερήσια χορήγηση έως 4 gr είναι αρκετά σπάνιες, ήπιας βαρύτητας και αφορούν κυρίως στο γαστρεντερικό (ναυτία, έμετος και διάρροια).

Σε ημερήσια δόση 8 gr εμφανίζεται σοβαρή ανορεξία, ενώ σε περαιτέρω αύξηση της χορηγούμενης δόσης (16-32 gr ημερησίως) προκαλείται μείωση της οξύτητας της γεύσης (υπογευσία) και της όσφρησης (υποσμία) <sup>(111)</sup>. Σε δόση που υπερβαίνει τα 32 gr ημερησίως προκαλείται δυσγευσία και παροσμία, κεφαλαγία, αδυναμία, σοβαρή ναυτία και διαταραχές μνήμης <sup>(111)</sup>. Οι διαταραχές της γεύσης και της όσφρησης σε χορήγηση υψηλών δόσεων ιστιδίνης οφείλονται πιθανώς σε διαταραχή της ομοιοστασίας του ψευδαργύρου. Πιο συγκεκριμένα, η χορήγηση ιστιδίνης σε ημερήσιες δόσεις που κυμαίνονται μεταξύ 8,1 και 64,8 gr προκαλεί αυξημένη νεφρική απέκκριση ψευδαργύρου <sup>(111)</sup>. Υψηλές δόσεις ιστιδίνης μπορεί να επηρεάσουν επίσης και το status φολικού του οργανισμού <sup>(52,55,112)</sup>.

Αν και η ιστιδίνη αποτελεί πρόδρομο βιοσυνθετικό μόριο της ισταμίνης, η χορήγησή της δεν αυξάνει την

πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων και πεπτικού έλκους <sup>(3)</sup>.

### Αντενδείξεις

Η χορήγηση ιστιδίνης αντενδείκνυται στις συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού της ιστιδίνης (Ιστιδιναιμία, Ουροκανική Οξουρία και Φορμαμινογλουταμινική Οξουρία) καθώς και σε πάσχοντες από ηπατική ανεπάρκεια.

### Προφυλάξεις

Λόγω της μεταβολικής συσχέτισης της ιστιδίνης με την ισταμίνη αναγράφονται συχνά στα συμπληρώματα ιστιδίνης ως προφυλάξεις λήψης οι αλλεργικές αντιδράσεις και το πεπτικό έλκος. Παρόλα αυτά, δεν έχει περιγραφεί αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων και πεπτικού έλκους κατόπιν χορήγησης ιστιδίνης, γεγονός που καθιστά αυτές τις προφυλάξεις λήψης ως αμφισβητήσιμες <sup>(3)</sup>.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η διατροφική πρόσληψη ιστιδίνης δεν αντενδείκνυται στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Αντιθέτως, η χορήγηση της ιστιδίνης ως συμπληρώματος διατροφής συνιστάται να αποφεύγεται τόσο κατά την διάρκεια της κύησης όσο και κατά την διάρκεια της γαλουχίας, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την μακροχρόνια ασφάλεια χορήγησης.

### Αλληλεπιδράσεις

#### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις της ιστιδίνης περιγράφονται στον **πίνακα 45.5**.

#### Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά

Υψηλές συγκεντρώσεις ιστιδίνης αυξάνουν την παραγωγή αμμωνίας και τροποποιούν τον μεταβολισμό και τις συγκεντρώσεις άλλων αμινοξέων. Πιο συγκεκριμένα, αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του γλουταμινικού, της αλανίνης και της γλουταμίνης και μειώνουν τις συγκεντρώσεις των αμινοξέων BCAAs στο πλάσμα <sup>(113)</sup>.

Τα σύμπλοκα ιστιδίνης-ψευδαργύρου και ιστιδίνης-χαλκού προκαλούν αύξηση της απορρόφησης των αντίστοιχων μεταλλικών ιόντων, λόγω της ιδιότητας της ιστιδίνης να δρα ως παράγοντας χηλίωσης <sup>(95-97,114)</sup>. Σε χορήγηση όμως πολύ υψηλών ποσοτήτων ιστιδίνης (ημερήσιες δόσεις που κυμαίνονται μεταξύ 8,1 και 64,8 gr) προκαλείται αυξημένη νεφρική απέκκριση ψευδαργύρου <sup>(111)</sup>.

## ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΟΥΝ ΜΕ ΤΗΝ ΙΣΤΙΔΙΝΗ

Φάρμακο	Αλληλεπίδραση
Μεθοτρεξάτη	Η μείωση του THF μέσω του καταβολισμού της ιστιδίνης έχει ως αποτέλεσμα την επίταση της φαρμακολογικής δράσης της μεθοτρεξάτης.
H <sub>1</sub> & H <sub>2</sub> Ανταγωνιστές	Θεωρητικά, η ιστιδίνη προκαλεί πιθανή μείωση της αποτελεσματικότητας των H <sub>1</sub> & H <sub>2</sub> ανταγωνιστών, λόγω της αύξησης παραγωγής της ισταμίνης.

Πίνακας 45.5: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις Ιστιδίνης.

## Βιβλιογραφία

- Jones ME. Albrecht Kossel, a biographical sketch. *Yale J Biol Med* 1953;26:80–97.
- Tessari P. Nonessential amino acid usage for protein replenishment in humans: a method of estimation. *Am J Clin Nutr* 2019;110: 255–64.
- Milan Holeček. Histidine in Health and Disease: Metabolism, Physiological Importance, and Use as a Supplement. *Nutrients*. 2020 Mar; 12(3): 848.
- Margaret E Brosnan, John T Brosnan. Histidine Metabolism and Function. *Nutr*. 2020 Oct 1;150(Suppl 1):2570S-2575S.
- Berenbrink M. Evolution of vertebrate haemoglobins: Histidine side chains, specific buffer value and Bohr effect. *Respir. Physiol. Neurobiol*. 2006;154:165–184.
- Poon IK, Patel KK, Davis DS, Parish CR, Hulett MD. Histidine-rich glycoprotein: the Swiss Army knife of mammalian plasma. *Blood*. 2011 Feb 17; 117(7):2093-101.
- Melino S., Santone C., Di Nardo P., Sarkar B. Histatins: Salivary peptides with copper(II)- and zinc(II)-binding motifs: Perspectives for biomedical applications. *FEBS J*. 2014;281:657–672.
- Arvanitis D.A., Vafiadaki E., Johnson D.M., Kranias E.G., Sanoudou D. The histidine-rich calcium binding protein in regulation of cardiac rhythmicity. *Front. Physiol*. 2018;9:1379.
- Steinert PM, Cantieri JS, Teller DC, Lonsdale-Eccles JD, Dale BA. Characterization of a class of cationic proteins that specifically interact with intermediate filaments. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981 Jul; 78(7):4097–101.
- Derave W., Everaert I., Beekman S., Baguet A. Muscle carnosine metabolism and beta-alanine supplementation in relation to exercise and training. *Sports Med*. 2010;40:247–263.
- Abe H. Role of histidine-related compounds as intracellular proton buffering constituents in vertebrate muscle. *Biochemistry (Mosc)* 2000;65:757–765.
- Boldyrev A.A., Aldini G., Wim D. Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol. Rev*. 2013;93:1803–1845.
- González-Estrada M.T., Freeman W.J. Effects of carnosine on olfactory bulb EEG, evoked potentials and DC potentials. *Brain Res*. 1980;202:373–386
- Hill C.A., Harris R.C., Kim H.J., Harris B.D., Sale C., Boobis L.H., Kim C.K., Wise J.A. Influence of beta-alanine supplementation on skeletal muscle carnosine concentrations and high intensity cycling capacity. *Amino Acids*. 2007;32:225–233.
- Teufel M., Saudek V., Ledig J.-P., Bernhardt A., Boularand S., Carreau A., Cairns N.J., Carter C., Cowley D.J., Duverger D., et al. Sequence identification and characterization of human carnosinase and a closely related non-specific dipeptidase. *J. Biol. Chem*. 2003;278:6521–6531.
- Bauer K. Carnosine and Homocarnosine, the forgotten, enigmatic peptides of the brain. *Neurochem. Res*. 2005;30:1339–1345.
- Park Y.J., Volpe S.L., Decker E.A. Quantitation of carnosine in human's plasma after dietary consumption of beef. *J. Agric. Food. Chem*. 2005;53:4736–4739.
- Jackson M.C., Scollard D.M., Mack R.J., Lenney J.F. Localization of a novel pathway for the liberation of GABA in the human CNS. *Brain Res. Bull*. 1994;33:379–385.
- Douglas, W.W. (1975). Histamine and antihistamines. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eds. Goodman, L.S. and A. Gilman. Macmillan Publishing Co., New York, pp: 589-629.
- Beaven, M.A. (1982). Factors regulating availability of histamine at tissue receptors. In: *Pharmacology of Histamine Receptors*. Eds. Ganellin, C.R. and M.E. Parsons, Wright PSG, Bristol, pp: 103-14.
- Saxena SP, Brandes LJ, Becker AB, Simons KJ, LaBella FS, Jerrard JM (1989). Histamine is an intracellular, messenger mediating platelet aggregation. *Science*;243:1596-1599.
- Kubo Y, Nakano K (1999) Regulation of histamine synthesis in mouse CD4+ and CD8+ T lymphocytes. *Inflammation Research*. 48:149-153.
- Radvany Z, Darvas Z, Kerekes K, Prechl J, Szalai C, Pallinger E, Valeria L, Varga VL, Sandor M, Erdei A et al. (2000): H1 histamine receptor antagonist inhibits constitutive growth of Jurkat T cells and antigen-specific proliferation of ovalbumin specific murine T cells. *Seminars in Cancer Biology*, 10:41-45.
- Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ (2008) The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines, *Nature Reviews, Drug Discovery*, 7: 41-53.
- Thangam E.B., Jemima E.A., Singh H., Baig M.S., Khan M., Mathias C.B., Church M.K., Saluja R. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: The hunt for new therapeutic targets. *Front. Immunol*. 2018;9:1873.
- Schaefer U., Schmitz V., Schneider A., Neugebauer E., (1999). Histamine induced homologous and heterolo-

- gous regulation of histamine receptor subtype mRNA expression in cultured endothelial cells. *Shock* 12: 309-315.
27. Nakasaki T, Masuyama K, Fukui H, Ogino S, Eura M, Samejima Y, Ishikawa T (1999) Effects of PAF on histamine H1 receptor mRNA expression in rat trigeminal ganglia. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*. Aug;58(1):29-41.
  28. Horio S, Ogawa M, Kawakami N, Fujimoto K, Fukui H. (2004) Identification of amino acid residues responsible for agonist-induced down-regulation of histamine H1 receptors. *Journal of Pharmacology Sciences*, 94:410-419.
  29. Das AK, Yoshimura S, Mishima R, Fujimoto K, Mizuguchi H, Dev S, Wakayama Y, Kitamura Y, Horio S, Takeda N, Fukui H (2007) Stimulation of histamine H1 receptor up-regulates histamine H1 receptor itself through activation of receptor gene transcription, 103: 374-382.
  30. Aoki Y, Qiu D, Zhao GH, Kao PN (1998). Leukotriene B4 mediates histamine induction of NF-kappaB and IL-8 in human bronchial epithelial cells. *American Journal of Physiology*, 274:L1030-9.
  31. Matsubara M, Tamura T, Ohmori K, Hasegawa K (2005). Histamine H1 receptor antagonist blocks histamine-induced proinflammatory cytokine production through inhibition of Ca<sup>++</sup>-dependent protein kinase C, Raf/MEK/ERK and IKK/IkB/NF-Kβ signal cascades, *Biochemical Pharmacology*, 69: 433-449.
  32. Yoneda K, Yamamoto T, Ueta E, Osaki T. (1997) Suppression by azelastine hydrochloride of NF-kappa B activation involved in generation of cytokines and nitric oxide. *Jpn. Journal of Pharmacology*; 73:145-153.
  33. Ayada K., Tsuchiya M., Yoneda H., Yamaguchi K., Kumamoto H., Sasaki S., Tadano T., Watanabe M., Endo Y. Induction of the histamine-forming enzyme histidine decarboxylase in skeletal muscles by prolonged muscular work: Histological demonstration and mediation by cytokines. *Biol. Pharm. Bull.* 2017;40:1326–1330.
  34. Savany A., Cronenberger L. Properties of histidine decarboxylase from rat gastric mucosa. *Eur. J. Biochem.* 1982;123:593–599.
  35. Jeong H.J., Moon P.D., Kim S.J., Seo J.U., Kang T.H., Kim I.J., Kang I.C., Um J.Y., Kim H.M., Hong S.H. Activation of hypoxia-inducible factor-1 regulates human histidine decarboxylase expression. *Cell. Mol. Life. Sci.* 2009;66:1309–1319.
  36. Nizamutdinova I.T., Maejima D., Nagai T., Meininger C.J., Gashev A.A. Histamine as an endothelium-derived relaxing factor in aged mesenteric lymphatic vessels. *Lymphat. Res. Biol.* 2017;15:136–145
  37. Lee N.S., Fitzpatrick D., Meier E., Fisher H. Influence of dietary histidine on tissue histamine concentration, histidine decarboxylase and histamine methyltransferase activity in the rat. *Agents Actions.* 1981;11:307–311.
  38. Martin S.K., Harmon D.L., Conway C.E., Vanzant E.S., McLeod K.R. Influence of dietary histidine on basophil release, circulating concentration, and urinary excretion of histamine in domestic felines. *J. Appl. Res. Vet. Med.* 2012;10:289–299.
  39. Lozeva V., Tarhanen J., Attila M., Männistö P.T., Tuomisto L. Brain histamine and histamine H3 receptors following repeated L-histidine administration in rats. *Life Sci.* 2003;73:1491–1503.
  40. Yoshikawa T., Nakamura T., Shibakusa T., Sugita M., Naganuma F., Iida T., Miura Y., Mohsen A., Harada R., Yanai K. Insufficient intake of L-histidine reduces brain histamine and causes anxiety-like behaviors in male mice. *J. Nutr.* 2014;144:1637–1641.
  41. Kasaoka S., Tsuboyama-Kasaoka N., Kawahara Y., Inoue S., Tsuji M., Ezaki O., Kato H., Tsuchiya T., Okuda H., Nakajima S. Histidine supplementation suppresses food intake and fat accumulation in rats. *Nutrition.* 2004;20:991–996.
  42. Goto K., Kasaoka S., Takizawa M., Ogawa M., Tsuchiya T., Nakajima S. Bitter taste and blood glucose are not involved in the suppressive effect of dietary histidine on food intake. *Neurosci. Lett.* 2007;420:106–109.
  43. Asahi R., Tanaka K., Fujimi T.J., Kanzawa N., Nakajima S. Proline decreases the suppressive effect of histidine on food intake and fat accumulation. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)* 2016;62:277–280.
  44. Okusha Y., Hirai Y., Maezawa H., Hisadome K., Inoue N., Yamazaki Y., Funahashi M. Effects of intraperitoneally administered L-histidine on food intake, taste, and visceral sensation in rats. *J. Physiol. Sci.* 2017;67:467–474.
  45. Sheiner J.B., Morris P., Anderson G.H. Food intake suppression by histidine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1985;23:721–726.
  46. Vaziri P., Dang K., Anderson G.H. Evidence for histamine involvement in the effect of histidine loads on food and water intake in rats. *J. Nutr.* 1997;127:1519–1526.
  47. Yoshimatsu H., Chiba S., Tajima D., Akehi Y., Sakata T. Histidine suppresses food intake through its conversion into neuronal histamine. *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 2002;227:63–68.
  48. Hug D.H., Hunter J.K., Dunkerson D.D. The potential role for urocanic acid and sunlight in the immune suppression associated with protein malnutrition. *J. Photochem. Photobiol. B.* 1998;44:117–123.
  49. Kang-Lee Y.A., Harper A.E. Effect of induction of histidase on histidine metabolism in vivo. *J. Nutr.* 1979;109:291–299.
  50. Torres N., Martínez L., Alemán G., Bourges H., Tovar A.R. Histidase expression is regulated by dietary protein at the pretranslational level in rat liver. *J. Nutr.* 1998;128:818–824.
  51. Luhby A.L., Cooperman J.M., Teller D.N. Urinary excretion of formiminoglutamic acid: Application in diagnosis of clinical folic acid deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 1959;7:397–406.
  52. Silverman M., Gardine R.C., Condit P.T. A method for the detection of N-formiminoglutamic acid in urine. *J. Natl. Cancer Inst.* 1958;20:71–77.
  53. Fell D., Steele R.D. Effect of methionine on in vivo histidine metabolism in rats. *J. Nutr.* 1983;113:860–866.
  54. Billings R.E., Noker P.E., Tephly T.R. The role of methionine in regulating folate-dependent reactions in isolated rat hepatocytes. *Arch. Biochem. Biophys.* 1981;208:108–120.
  55. Kanarek N, Keys HR, Cantor JR, Lewis CA, Chan SH, Kunchok T, Abu-Remaileh M, Freinkman E, Schweitzer LD, Sabatini DM. Histidine catabolism is a major determinant of methotrexate sensitivity. *Nature.* 2018 Jul 11.
  56. Noguchi T., Minatogawa Y., Okuno E., Kido R. Organ distribution of rat histidine-pyruvate aminotransferase isoenzymes. *Biochem. J.* 1976;157:635–641.
  57. Kawai Y, Moriyama A, Asai K, Coleman-Campbell CM, Sumi S, Morishita H, Suchi M. Molecular characterization of histidemia: identification of four missense mutations in the histidase gene. *Hum Genet* 2005;116:340–6.
  58. Espinós C, Pineda M, Martínez-Rubio D, Lupo V, Ormazabal A, Vilaseca MA, Spaapen LJM, Palau F, Artuch. Mutations in the urocanase gene URO1 are associated with urocanic aciduria. *J MedGenet* 2009;46:407–11.
  59. Hilton JE, Christensen KE, Watkins D, Raby BA, Renaud Y, de la Luna S, Estivill X, MacKenzie RE, Hudson TJ, Rosenblatt DS. The molecular basis of glutamate formiminotransferase deficiency. *Hum Mut* 2003;22:67–73.
  60. Arakawa T. Congenital defects in folate utilization. *Am J Med* 1970;48:594–8.
  61. Edelman J.J., Seco M., Dunne B., Matzelle S.J., Murphy M., Joshi P., Yan T.D., Wilson M.K., Bannon P.G., Valley M.P., et al. Custodiol for myocardial protection and preservation: A systematic review. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013;2:717–728.
  62. Kahn J., Schemmer P. Comprehensive review on Custodiol-N (HTK-N)

- and its molecular side of action for organ preservation. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2017;18:1237–1248.
63. Rao F., Yang J., Gong C., Huang R., Wang Q., Shen J. Systematic review of preservation solutions for allografts for liver transplantation based on a network meta-analysis. *Pt Alnt. J. Surg.* 2018;54:1–6.
  64. Smolik S., Nogaj P., Szpakowska A., Lodowska J., Weglarz L. The role of amino acids supplementation of protective Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>EDTA containing ointments in chelation of allergenic metal ions. *Acta Pol. Pharm.* 2010;67:737–740.
  65. Trombley P.Q., Horning M.S., Blakemore L.J. Interactions between carnosine and zinc and copper: Implications for neuromodulation and neuroprotection. *Biochemistry (Mosc.)* 2000;65:807–816.
  66. Dahl T.A., Midden W.R., Hartman P.E. Some prevalent biomolecules as defenses against singlet oxygen damage. *Photochem. Photobiol.* 1988;47:357–362.
  67. Hartman P.E., Hartman Z., Ault K.T. Scavenging of singlet molecular oxygen by imidazole compounds: High and sustained activities of carboxy terminal histidine dipeptides and exceptional activity of imidazole-4-acetic acid. *Photochem. Photobiol.* 1990;51:59–66.
  68. Chan W.K., Decker E.A., Chow C.K., Boissonneault G.A. Effect of dietary carnosine on plasma and tissue antioxidant concentrations and on lipid oxidation in rat skeletal muscle. *Lipids.* 1994;29:461–466.
  69. Hipkiss A.R. On the enigma of carnosine's anti-ageing actions. *Exp. Gerontol.* 2009;44:237–242.
  70. Menini S., Iacobini C., Fantauzzi C.B., Pugliese G. L-carnosine and its derivatives as new therapeutic agents for the prevention and treatment of vascular complications of diabetes. *Curr. Med. Chem.* 2019.
  71. Song B.C., Joo N.-S., Aldini G., Yeum K.-J. Biological functions of histidine-dipeptides and metabolic syndrome. *Nutr. Res. Pract.* 2014;8:3–10.
  72. Ihara H., Kakihana Y., Yamakage A., Kai K., Shibata T., Nishida M., Yamada K.-I., Uchida K. 2-Oxo-histidine-containing dipeptides are functional oxidation products. *J. Biol. Chem.* 2019;294:1279–1289.
  73. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA).
  74. WHO/FAO/UNU (World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations/United Nations University), 2007. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation, WHO Technical Report Series, No 935. Geneva.
  75. IoM (Institute of Medicine), 2005. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, 1467 cholesterol, protein, and amino acids. National Academies Press, Washington D.C
  76. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P., Goudie D.R., Sandilands A., Campbell L.E., Smith F.J., et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet.* 2006;38:441–446.
  77. Kopple J.D., Swendseid M.E. Evidence that histidine is an essential amino acid in normal and chronically uremic man. *J. Clin. Investig.* 1975;55:881–891.
  78. Scott I.R., Harding C.R., Barrett J.G. Histidine-rich protein of the keratohyalin granules. Source of the free amino acids, urocanic acid and pyrrolidone carboxylic acid in the stratum corneum. *Biochim. Biophys. Acta.* 1982;719:110–117.
  79. Tan S.P., Brown S.B., Griffiths C.E., Weller R.B., Gibbs N.K. Feeding filaggrin: Effects of l-histidine supplementation in atopic dermatitis. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2017;10:403–411
  80. Farber, S. & Diamond, L. K. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N. Engl. J. Med.* 238, 787–793 (1948).
  81. Lieberman, I. & Ove, P. Control of growth of mammalian cells in culture with folic acid, thymidine, and purines. *J. Biol. Chem.* 235, 1119–1123 (1960).
  82. Sun X., Feng R., Li Y., Lin S., Zhang W., Li Y., Sun C., Li S. Histidine supplementation alleviates inflammation in the adipose tissue of high-fat diet-induced obese rats via the NF-κB- and PPARγ-involved pathways. *Br. J. Nutr.* 2014;112:477–485.
  83. Aldini G., Orioli M., Rossoni G., Savi F., Braidotti P., Vistoli G., Yeum K.J., Negrisoli G., Carini M. The carbonyl scavenger carnosine ameliorates dyslipidemia and renal function in Zucker obese rats. *J. Cell. Mol. Med.* 2011;15:1339–1354.
  84. Lee Y.T., Hsu C.C., Lin M.H., Liu K.S., Yin M.C. Histidine and carnosine delay diabetic deterioration in mice and protect human low density lipoprotein against oxidation and glycation. *Eur. J. Pharmacol.* 2005;513:145–150.
  85. Brown B.E., Kim C.H., Torpy F.R., Bursill C.A., McRobb L.S., Heather A.K., Davies M.J., van Reyk D.M. Supplementation with carnosine decreases plasma triglycerides and modulates atherosclerotic plaque composition in diabetic apo E(-/-) mice. *Atherosclerosis.* 2014;232:403–409.
  86. Niu Y.-C., Feng R.-N., Hou Y., Li K., Kang Z., Wang J., Sun C.-H., Li Y. Histidine and arginine are associated with inflammation and oxidative stress in obese women. *Br. J. Nutr.* 2012;108:57–61.
  87. Okubo H., Sasaki S. Histidine intake may negatively correlate with energy intake in human: A cross-sectional study in Japanese female students aged 18 years. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)* 2005;51:329–334.
  88. Li Y.-C., Li C.-L., Qi J.-Y., Huang L.-N., Shi D., Du S.-S., Liu L.-Y., Feng R.-N., Sun C.-H. Relationships of dietary histidine and obesity in northern Chinese adults, an internet-based cross-sectional study. *Nutrients.* 2016;8:420.
  89. Feng R.N., Niu Y.C., Sun X.W., Li Q., Zhao C., Wang C., Guo F.C., Sun C.H., Li Y. Histidine supplementation improves insulin resistance through suppressed inflammation in obese women with the metabolic syndrome: A randomized controlled trial. *Diabetologia.* 2013;56:985–994
  90. Jontofsohn R., Heinze V., Katz N., Stuber U., Wilke H., Kluthe R. Histidine and iron supplementation in dialysis and pre-dialysis patients. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.* 1975;11:391–397.
  91. Blumenkrantz M.J., Shapiro D.J., Swendseid M.E., Kopple J.D. Histidine supplementation for treatment of anemia of uremia. *Br. Med. J.* 1975;2:530–533.
  92. Giordano C., De Santo N.G., Rinaldi S., Acone D., Esposito R., Gallo B. Histidine for treatment of uremic anemia. *Br. Med. J.* 1973;4:714–716.
  93. Phillips M., Politis-Tsegos C., de Wardener H. Letter: Histidine for treatment of uremic anemia. *Br. Med. J.* 1974;1:517.
  94. Vera-Aviles M., Vantana E., Kardinasari E., Koh N.L., Latunde-Dada G.O. Protective role of histidine supplementation against oxidative stress damage in the management of anemia of chronic kidney disease. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018;11:E111.
  95. Yoganathan S., Sudhakar S.V., Arunachal G., Thomas M., Subramanian A., George R., Danda S. Menkes disease and response to copper histidine: An Indian case series. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2017;20:62.
  96. Jain P., Kannan L., Chakrabarty B., Kumar A., Gupta N., Kabra M., Gulati S. Menkes disease – An important cause of early onset refractory seizures. *J. Pediatr. Neurosci.* 2014;9:11–16.
  97. Christodoulou J., Danks D.M., Sarkar B., Baerlocher K.E., Casey R., Horn

- N., Tümer Z., Clarke J.T. Early treatment of Menkes disease with parenteral copper-histidine: Long-term follow-up of four treated patients. *Am. J. Med. Genet.* 1998;76:154–164.
98. Sasahara I., Fujimura N., Nozawa Y., Furuhashi Y., Sato H. The effect of histidine on mental fatigue and cognitive performance in subjects with high fatigue and sleep disruption scores. *Physiol. Behav.* 2015;147:238–244.
99. Currell K., Derave W., Everaert I., McNaughton L., Slater G., Burke L.M., Stear S.J., Castell L.M. A-Z of nutritional supplements: Dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance-Part 20. *Br. J. Sports Med.* 2011;45:530–532.
100. Nozawa Y., Ishizaki T., Kuroda M., Noguchi T. Effect of dried-bonito broth intake on peripheral blood flow, mood, and oxidative stress marker in humans. *Physiol. Behav.* 2008;93:267–273.
101. Harris R.C., Wise J.A., Price K.A., Kim H.J., Kim C.K., Sale C. Determinants of muscle carnosine content. *Amino Acids.* 2012;43:5–12.
102. del Favero S., Roschel H., Solis M.Y., Hayashi A.P., Artioli G.G., Otaduy M.C., Benatti F.B., Harris R.C., Wise J.A., Leite C.C., et al. Beta-alanine (Carnosyn™) supplementation in elderly subjects (60–80 years): Effects on muscle carnosine content and physical capacity. *Amino Acids.* 2012;43:49–56.
103. Blancquaert L., Everaert I., Missinne M., Baguet A., Stegen S., Volckaert A., Petrovic M., Vervaet C., Achten E., DE Maeyer M., et al. Effects of histidine and  $\beta$ -alanine supplementation on human muscle carnosine storage. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2017;49:602–609.
104. Varanoske A.N., Hoffman J.R., Church D.D., Coker N.A., Baker K.M., Dodd S.J., Oliveira L.P., Dawson V.L., Wang R., Fukuda D.H., et al.  $\beta$ -Alanine supplementation elevates intramuscular carnosine content and attenuates fatigue in men and women similarly but does not change muscle l-histidine content. *Nutr. Res.* 2017;48:16–25.
105. Harris R.C., Tallon M.J., Dunnett M., Boobis L., Coakley J., Kim H.J., Fallowfield J.L., Hill C.A., Sale C., Wise J.A. The absorption of orally supplied beta-alanine and its effect on muscle carnosine synthesis in human vastus lateralis. *Amino Acids.* 2006;30:279–289.
106. Furst T., Massaro A., Miller C., Williams B.T., LaMacchia Z.M., Horvath P.J.  $\beta$ -Alanine supplementation increased physical performance and improved executive function following endurance exercise in middle aged individuals. *J. Int. Soc. Sports. Nutr.* 2018;15:32.
107. Jones R.L., Barnett C.T., Davidson J., Maritza B., Fraser W.D., Harris R., Sale C.  $\beta$ -alanine supplementation improves in-vivo fresh and fatigued skeletal muscle relaxation speed. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2017;117:867–879.
108. de Andrade Kratz C., de Salles Painelli V., de Andrade Nemezio K.M., da Silva R.P., Franchini E., Zagatto A.M., Gualano B., Artioli G.G. Beta-alanine supplementation enhances judo-related performance in highly-trained athletes. *J. Sci. Med. Sport.* 2017;20:403–408.
109. Saunders B., Elliott-Sale K., Artioli G.G., Swinton P.A., Dolan E., Roschel H., Sale C., Gualano B.  $\beta$ -alanine supplementation to improve exercise capacity and performance: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* 2017;51:658–669.
110. Berti Zanella P., Donner Alves F., Guerini de Souza C. Effects of beta-alanine supplementation on performance and muscle fatigue in athletes and non-athletes of different sports: A systematic review. *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 2017;57:1132–1141.
111. Joanna Moro et al. Histidine: A Systematic Review on Metabolism and Physiological Effects in Human and Different Animal Species. *Nutrients.* 2020 May; 12(5): 1414.
112. Meléndez-Hevia E., De Paz-Lugo P., Cornish-Bowden A., Cárdenas M.L. A weak link in metabolism: The metabolic capacity for glycine biosynthesis does not satisfy the need for collagen synthesis. *J. Biosci.* 2009;34:853–872.
113. Holeček M., Vodeničarovová M. Effects of histidine load on ammonia, amino acid, and adenine nucleotide concentrations in rats. *Amino Acids.* 2019;51:1667–1680.
114. Schölmerich J., Freudemann A., Köttgen E., Wietholtz H., Steiert B., Löhle E., Häussinger D., Gerok W. Bioavailability of zinc from zinc-histidine complexes. I. Comparison with zinc sulfate in healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987;45:1480–1486.

## 46. Τρυπτοφάνη και 5-υδροξυ-τρυπτοφάνη (5-HTP)

Στο παρόν κεφάλαιο, πέραν της τρυπτοφάνης, περιγράφεται επισταμένως η υδροξυλιωμένη μορφή της τρυπτοφάνης, η 5-υδροξυτρυπτοφάνη (5-HTP), η οποία χαρακτηρίζεται από ευρείες κλινικές εφαρμογές, καθώς εμπλέκεται στην σύνθεση της σεροτονίνης.

### Εισαγωγή

Η τρυπτοφάνη αποτελεί ένα εκ των οκτώ απαραίτητων πρωτεϊνογενετικών αμινοξέων. Ανακαλύφθηκε στις αρχές του προηγούμενου αιώνα από τους Άγγλους χημικούς Hopkins και Cole, οι οποίοι την απομόνωσαν από την καζεΐνη<sup>(1)</sup>. Λίγο αργότερα, οι Ellinger και Flaman<sup>(2)</sup> καθόρισαν την χημική της δομή (**Εικόνα 46.1**). Όπως συμβαίνει με όλα τα πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα μόνο το L-ισομερές της συμμετέχει στην πρωτεϊνοσύνθεση και διέρχεται του αιματοεγκεφαλικού φραγμού<sup>(3-5)</sup>.



**Εικόνα 46.1: Χημική δομή Τρυπτοφάνης.** Η τρυπτοφάνη παρουσιάζει ιδιαίτερη χημική δομή, καθώς αποτελεί το αμινοξύ με τον μεγαλύτερο αριθμό ατόμων άνθρακα (11) και το μοναδικό που φέρει δακτύλιο ινδόλης. Η παρουσία του δακτυλίου ινδόλης προσδίδει υδρόφοβα χαρακτηριστικά στην τρυπτοφάνη και μοναδικές βιολογικές ιδιότητες στα μόρια που προκύπτουν από αυτή.

Πέραν της πρωτεϊνικής σύνθεσης, η τρυπτοφάνη αποτελεί πρόδρομο βιοσυνθετικό μόριο μιας ποικιλίας βιολογικών δραστικών ενώσεων, συμπεριλαμβανομένης της σεροτονίνης, της μελατονίνης, της τρυπταμίνης, του κινολινικού οξέως, του κυνουρενικού οξέως και των συνενζύμων NAD και NADP<sup>(6)</sup>. Η συμμετοχή μάλιστα της τρυπτοφάνης στην σύνθεση των συνενζύμων NAD και NADP μέσω του μονοπατιού της κυνουρενίνης, καλύπτει εν μέρει τις διατροφικές απαιτήσεις του οργανισμού σε νιασίνη, καθώς τα συνένζυμα αυτά αποτελούν τις βιολογικά δραστικές μορφές της νιασίνης.

Ο πολυσύνθετος βιολογικός ρόλος της τρυπτοφάνης προκύπτει ως απόρροια της ιδιαίτερης χημικής της δομής, καθώς αποτελεί το αμινοξύ με τον μεγαλύτερο αριθμό ατόμων άνθρακα (11) και το μοναδικό που φέρει δακτύλιο ινδόλης. Η παρουσία του δακτυλίου προσδίδει υδρόφοβα χαρακτηριστικά στην τρυπτοφάνη και μοναδικές βιολογικές ιδιότητες στα μόρια που προκύπτουν από αυτή. Μάλιστα, οι μοναδικές αυτές βιολογικές ιδιότητες δεν περιορίζονται σε ενώσεις που παράγονται από τον μεταβολισμό της τρυπτοφάνης σε ζωικούς οργανισμούς, αλλά αφορούν και σε βιοδραστικές ενώσεις τρυπτοφάνης που παράγονται στα φυτά (τρυπταμίνη και τα παράγωγά της, όπως η διμεθυλοτρυπταμίνη, τα αλκαλοειδή φυτικής ινδόλης, όπως η βινμπλαστίνη και οι σχετικές ενώσεις κ.λ.π.). Το γεγονός αυτό διευρύνει σημαντικά τον ρόλο της τρυπτοφάνης σε μια πληθώρα φυσιολογικών μηχανισμών, που εμπλέκονται στην φυσιολογία και εξέλιξη των ζωικών και φυτικών οργανισμών και οι οποίοι περιλαμβάνουν την ανάπτυξη, την φωτοσύνθεση και την άμυνα κατά των ιών, των βακτηρίων, των παρασίτων και/ή των τοξικών ουσιών.

Η τρυπτοφάνη στην κλινική διατροφή χρησιμοποιείται αυτούσια (κυρίως σε πρωτεϊνούχα συμπληρώματα) και στην υδροξυλιωμένη της μορφή (ως 5-υδροξυ-τρυπτοφάνη, 5-HTP). Οι βασικότερες κλινικές εφαρμογές της τρυπτοφάνης και της 5-HTP προκύπτουν από το γεγονός ότι αποτελούν πρόδρομο βιοσυνθετικό μόριο της 5-υδροξυ-τρυπταμίνης (σεροτονίνη). Αξίζει να σημειωθεί ότι βιβλιογραφικά ένας μεγάλος όγκος δεδομένων ανευρίσκονται στις δεκαετίες '70 και '80. Στα τέλη της δεκαετίας του '80, κατόπιν περιγραφής ορισμένων περιπτώσεων συνδρόμου πωσινοφιλίας-μυαλγίας, οι οποίες αποδόθηκαν στην τρυπτοφάνη, το επιστημονικό ενδιαφέρον σχετικά με τις κλινικές εφαρμογές της τρυπτοφάνης και της 5-HTP σταδιακά εξασθένησε. Τα τελευταία χρόνια, ωστόσο, επανήλθαν σταδιακά στο προσκήνιο, με την κύρια εφαρμογή τους να αφορά σε παθήσεις στις οποίες εμπλέκεται παθοφυσιολογική ή σεροτονινεργική λειτουργία.

## Μεταβολισμός Τρυπτοφάνης

### Μεταβολισμός Τρυπτοφάνης από το εντερικό μικροβίωμα

Ένα μέρος της τρυπτοφάνης που λαμβάνεται από του στόματος μεταβολίζεται από τα βακτήρια του εντερικού μικροβιώματος, παράγοντας βιοδραστικούς μεταβολίτες. Επί παραδείγματι, το *Clostridium sporogenes* χρησιμοποιεί την τρυπτοφάνη για την παραγωγή του 3-ινδολο-προπιονικού οξέος (IPA), μιας ένωσης με ισχυρή αντιοξειδωτική και νευροπροστατευτική δράση<sup>(7)</sup>, ενώ τα βακτήρια του γένους των *Lactobacillus* χρησιμοποιούν την τρυπτοφάνη για την σύνθεση της ινδολο-3-καρ-

βοξυαλδεϋδης, η οποία συμμετέχει μέσω της παραγωγής της ιντερλευκίνης 22 στην αντιδραστικότητα του εντερικού βλεννογόνου<sup>(8)</sup>.

### Απορρόφηση Τρυπτοφάνης

Η τρυπτοφάνη της διατροφής που δεν χρησιμοποιείται μεταβολικά από το μικροβίωμα, απορροφάται σχεδόν εξ ολοκλήρου από το λεπτό έντερο. Ένα μέρος αυτής χρησιμοποιείται μεταβολικά από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου, ενώ το υπόλοιπο εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία, μέσω της οποίας κατανέμεται στο σύνολο των ιστών του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένου του ΚΝΣ. Πάσχοντες από δυσ-απορρόφηση φρουκτόζης παρουσιάζουν διαταραχή στην εντερική απορρόφηση της τρυπτοφάνης, γεγονός που εξηγεί την συμπτωματολογία από το ΚΝΣ που εμφανίζουν αυτοί οι ασθενείς και η οποία αποδίδεται στην διαταραχή της σύνθεσης σεροτονίνης<sup>(9,10)</sup>.

### Συστηματική κυκλοφορία Τρυπτοφάνης

Εν αντιθέσει με τα υπόλοιπα δεκαεννέα πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα, περίπου το 75% έως το 85% της κυκλοφορούσας τρυπτοφάνης είναι συνδεδεμένη με την αλβουμίνη<sup>(11,12)</sup>, με κάποιες εκτιμήσεις μάλιστα να θεωρούν ότι το ποσοστό αυτό είναι ακόμη υψηλότερο (έως και 95%)<sup>(13)</sup>. Αυτό οφείλεται στο ότι η τρυπτοφάνη είναι ιδιαίτερα λιπόφιλη και ελάχιστα διαλυτή σε υδατικά διαλύματα στο φυσιολογικό pH, γεγονός που απαιτεί η μεταφορά της στο αίμα να γίνεται με την δέσμευσή της με την αλβουμίνη.

### Είσοδος Τρυπτοφάνης στο ΚΝΣ

Η ελεύθερη τρυπτοφάνη είναι αυτή κυρίως που εισέρχεται στο ΚΝΣ μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού<sup>(11,13-15)</sup>. Παρόλα αυτά, επειδή η τρυπτοφάνη έχει υψηλότερη συγγένεια πρόσδεσης με τον μεταφορέα των αμινοξέων του αιματοεγκεφαλικού φραγμού εν συγκρίσει με την αλβουμίνη, ένα μέρος της, που βρίσκεται συνδεδεμένο με την αλβουμίνη και σε στενή γειτνίαση με τον μεταφορέα, δύναται να απελευθερωθεί και να εισέλθει στο ΚΝΣ<sup>(11,17,18)</sup>. Ως εκ τούτου, θεωρείται ότι ένα ποσοστό έως και 75% της τρυπτοφάνης που είναι συνδεδεμένη με την αλβουμίνη μπορεί να εισέλθει στο ΚΝΣ, όταν αυτό απαιτείται<sup>(11)</sup>.

Η τρυπτοφάνη ανταγωνίζεται με τα υπόλοιπα μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα (LNAA) (φαινυλαλανίνη, τυροσίνη, ιστιδίνη, μεθειονίνη, θρεονίνη, BCAAs) τόσο ως προς την απορρόφησή τους από τον εντερικό βλεννογόνο όσο και ως προς την είσοδό τους στο ΚΝΣ<sup>(11,19-22)</sup>. Δεδομένου μάλιστα του ότι ο μεταφορέας των αμινοξέων του αιματοεγκεφαλικού φραγμού είναι σχεδόν κορεσμένος σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις αμινοξέων στο

πλάσμα<sup>(23)</sup>, η βιοδιαθεσιμότητα της τρυπτοφάνης στο ΚΝΣ εξαρτάται από τον λόγο της τρυπτοφάνης προς τα υπόλοιπα μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα<sup>(11,24)</sup>. Ως εκ τούτου, η αύξηση του λόγου αυτού, είτε μέσω αύξησης της τρυπτοφάνης του πλάσματος είτε μέσω μείωσης των υπόλοιπων LNAA, μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την συγκέντρωση της τρυπτοφάνης που είναι διαθέσιμη για την σύνθεση της σεροτονίνης στο ΚΝΣ.

Ο λόγος τρυπτοφάνης/LNAAs κρύβεται πίσω από την διαπίστωση ότι η σύσταση ενός γεύματος σε υδατανθρακες ή πρωτεΐνες μπορεί να επηρεάσει την είσοδο της τρυπτοφάνης στο ΚΝΣ. Πιο συγκεκριμένα, η διαθεσιμότητα τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο μπορεί να μειωθεί με την πρόσληψη πρωτεϊνών και να βελτιωθεί με την πρόσληψη υδατανθράκων<sup>(25-28)</sup>. Ο μηχανισμός περιλαμβάνει την τροποποίηση του λόγου τρυπτοφάνης/LNAAs, καθώς:

- Η αύξηση της διατροφικής πρόσληψης πρωτεΐνης προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση των LNAA του πλάσματος συγκριτικά με την αύξηση της τρυπτοφάνης, καθώς τα LNAA περιέχονται αναλογικά σε υψηλότερη συγκέντρωση στο σύνολο των διατροφικών πρωτεϊνών. Έτσι, η αύξηση των LNAA του πλάσματος προκαλεί μείωση του λόγου τρυπτοφάνης/LNAAs και μείωση της διαθεσιμότητας της τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο. Το γεγονός αυτό εξηγεί γιατί ένα πλούσιο σε πρωτεΐνη γεύμα, ενώ αυξάνει τα επίπεδα της τρυπτοφάνης στο πλάσμα, δεν τα αυξάνει στον εγκέφαλο.
- Αντιθέτως, επί αύξησης της διατροφικής πρόσληψης υδατανθράκων, η έκκριση ινσουλίνης προκαλεί μείωση των LNAA του πλάσματος, αύξηση του λόγου τρυπτοφάνης/LNAAs και μέσω αυτού αύξηση της διαθεσιμότητας της τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι ακόμη και μικρές ποσότητες πρωτεΐνης (μόλις 4%) σε ένα γεύμα με υδατανθρακες μπορούν να αποτρέψουν την αύξηση της αναλογίας τρυπτοφάνης/LNAAs.

Ένας επιπρόσθετος παράγοντας που επηρεάζει την συγκέντρωση της τρυπτοφάνης που είναι διαθέσιμη για την σύνθεση της σεροτονίνης στο ΚΝΣ είναι το αλκοόλ, καθώς έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την αναλογία τρυπτοφάνης/LNAAs κατά 10% σε 30 λεπτά και 20%-25% σε 1,5 έως 2 ώρες μετά την κατανάλωσή του<sup>(29,30)</sup>. Αν και η μείωση αυτή δεν είναι σημαντική ώστε να προκαλέσει κλινική συμπτωματολογία, σε μια υποκατηγορία πληθυσμού με οριακά ή και χαμηλά επίπεδα σεροτονίνης μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει προϋπάρχουσα συμπτωματολογία<sup>(30,31)</sup>.

### Μεταβολική τύχη Τρυπτοφάνης

Η μεταβολική τύχη της τρυπτοφάνης στον ανθρώπινο

οργανισμό περιλαμβάνει είτε την συμμετοχή της στην πρωτεϊνοσύνθεση είτε την είσοδό της σε μη πρωτεϊνογενετικά μεταβολικά μονοπάτια (**Εικόνα 46.2**).

### Πρωτεϊνοσύνθεση

Αποτελώντας ένα εκ των οκτώ απαραίτητων πρωτεϊνογενετικών αμινοξέων, η τρυπτοφάνη συμμετέχει στην σύνθεση των πρωτεϊνών. Εντούτοις, ο ρόλος της στην σύνθεση των πρωτεϊνών είναι περιορισμένος, καθώς αφενός μεν η τρυπτοφάνη αποτελεί το πρωτεϊνογενετικό αμινοξύ με την χαμηλότερη συγκέντρωση, αφετέρου δε το ποσοστό της που χρησιμοποιείται στην πρωτεϊνοσύνθεση είναι λιγότερο από το 1% του συνόλου της διατροφικής τρυπτοφάνης <sup>(11,16)</sup>.

### Μη πρωτεϊνογενετικά μεταβολικά μονοπάτια

Τα μη πρωτεϊνογενετικά μεταβολικά μονοπάτια αποτελούν την κύρια μεταβολική οδό της τρυπτοφάνης και διακρίνονται σε δύο επιμέρους κλάδους, αναλόγως της διάσπασης ή μη του δακτυλίου ινδόλης:

1. Το επικρατέστερο μεταβολικό μονοπάτι (περίπου 90% ή περισσότερο του συνόλου της τρυπτοφάνης) είναι το μονοπάτι της κυνουρενίνης (ΚΥΝ). Στο μονοπάτι αυτό ο δακτύλιος ινδόλης διασπάται και προκύπτει η βιοσύνθεση ενός μεγάλου αριθμού μεταβολιτών με πολλαπλές σημαντικές φυσιολογικές λειτουργίες (κυνουρενίνη, κινολινικό οξύ, κυνουρενικό οξύ, NAD (νικοτιναμιδο-αδενινο-δι-

νουκλεοτίδιο) και NADP (φωσφορικό νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο).

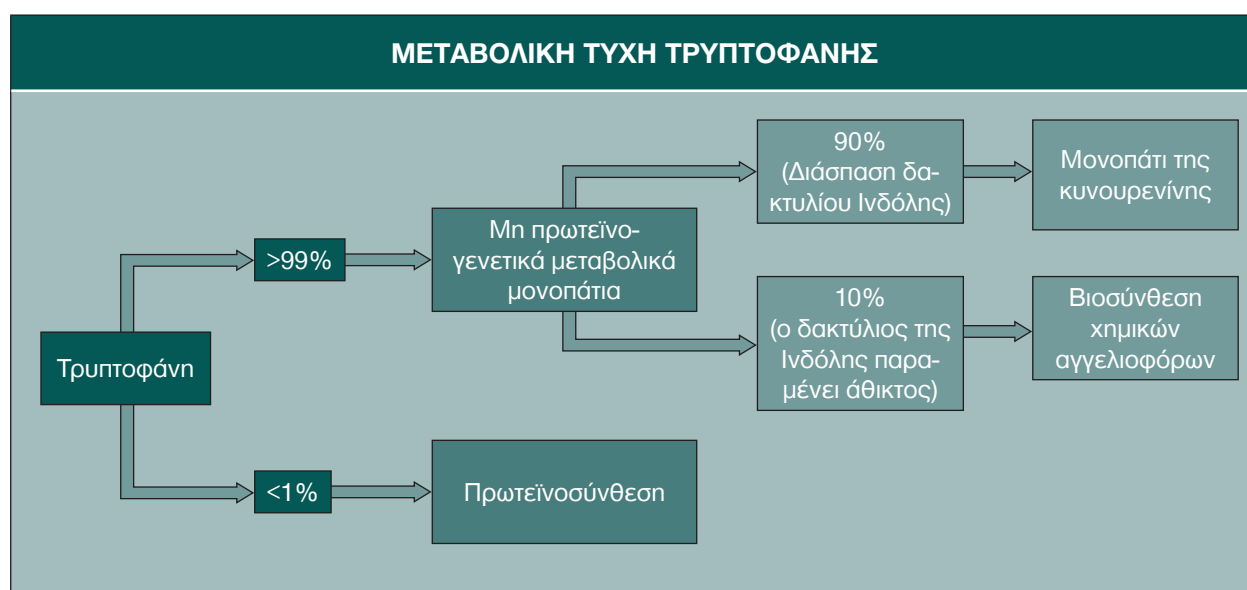
2. Στο δεύτερο μεταβολικό μονοπάτι (3%-10% περίπου της τρυπτοφάνης) ο δακτύλιος της ινδόλης παραμένει άθικτος, οδηγώντας στην βιοσύνθεση μιας σειράς μορίων με δράση χημικών αγγελιοφόρων (όπως οι ινδολαμίνες, η σεροτονίνη, η νορμολατονίνη, η μελατονίνη, η τρυπταμίνη και τα παράγωγά της).

## Βιολογικός ρόλος Τρυπτοφάνης

Ο βιολογικός ρόλος της τρυπτοφάνης προκύπτει ως απόρροια των φυσιολογικών διεργασιών που ρυθμίζουν οι μεταβολίτες της. Ως εκ τούτου, για την κατανόηση του βιολογικού ρόλου της τρυπτοφάνης είναι αναγκαία η αναλυτική παρουσίαση της φυσιολογίας των σημαντικότερων μεταβολικών της.

### Μεταβολίτες που προκύπτουν από το μονοπάτι της Κυνουρενίνης (ΚΥΝ)

Το μονοπάτι της κυνουρενίνης αποτελεί το επικρατέστερο μεταβολικό μονοπάτι της τρυπτοφάνης, καθώς σε αυτό συμμετέχει το 90% και άνω της τρυπτοφάνης του οργανισμού (**Εικόνα 46.3**). Διακρίνεται σε ηπατικό και εξωηπατικό, με το ηπατικό να περιλαμβάνει το σύνολο των μεταβολικών ενζύμων και να συμμετέχει



**Εικόνα 46.2: Μεταβολική τύχη Τρυπτοφάνης.** Άνω του 99% της διατροφικής τρυπτοφάνης εισέρχεται σε μη πρωτεϊνογενετικά μεταβολικά μονοπάτια. Εξ αυτών, το 90% εισέρχεται στο μονοπάτι της κυνουρενίνης. Η είσοδος της τρυπτοφάνης στο μονοπάτι της κυνουρενίνης συνοδεύεται από την διάσπαση του δακτυλίου της ινδόλης και συνοδεύεται από την παραγωγή μεταβολιτών με σημαντικές φυσιολογικές επιδράσεις, όπως η κυνουρενίνη, το κινολινικό οξύ, το κυνουρενικό οξύ, το NAD (νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο) και το NADP (φωσφορικό νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο). Το υπόλοιπο 10% της τρυπτοφάνης χρησιμοποιείται για την βιοσύνθεση χημικών αγγελιοφόρων, όπως οι ινδολαμίνες, η σεροτονίνη, η νορμολατονίνη, η μελατονίνη, η τρυπταμίνη και τα παράγωγά της. Σε αυτό το μονοπάτι ο δακτύλιος της ινδόλης παραμένει άθικτος.



στην αποδόμηση του άνω του 90% της τρυπτοφάνης που εισέρχεται στο μονοπάτι της κυουρενίνης. Το εξωηπατικό μονοπάτι της κυουρενίνης δεν περιλαμβάνει όλα τα ένζυμα της οδού και συνεισφέρει σε μικρότερο ποσοστό στην αποδόμηση της τρυπτοφάνης (5%-10%). Το ποσοστό αυτό όμως αυξάνεται σημαντικά σε συνθήκες συστηματικής ή εντοπισμένης φλεγμονής. Πιο συγκεκριμένα, με την άμεση επίδραση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (όπως η IFN- $\gamma$  και ο TNF $\alpha$ ) και φλεγμονωδών μεσολαβητών (όπως η προσταγλανδίνη E2 (PGE2)) αυξάνεται η δραστηριότητα του πρώτου ενζύμου του μονοπατιού της κυουρενίνης, της 2,3-διοξυγενάσης της ινδολαμίνης (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) στους εξωηπατικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του ΚΝΣ.

Η αυξημένη ενεργοποίηση του μονοπατιού της κυουρενίνης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσιακή απόκριση και στην φλεγμονή, καθώς αρκετοί ενδιάμεσοι μεταβολίτες του μονοπατιού επάγουν την κυτταρική απόπτωση, αναστέλλουν την διαφοροποίηση των CD-4 T λεμφοκυττάρων και αναστέλλουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών<sup>(34)</sup>. Η συσχέτιση της ενεργοποίησης του μονοπατιού της κυουρενίνης με την

ανοσιακή και φλεγμονώδη απόκριση και η διαταραχή της φυσιολογικής παραγωγής και της ισορροπίας των μεταβολιτών του μονοπατιού της κυουρενίνης εμπλέκεται παθοφυσιολογικά στην εμφάνιση νευροψυχιατρικής συμπτωματολογίας (όπως αποπροσανατολισμός, διαταραχές της συμπεριφοράς και διάθεσης, διαταραχές μνήμης, σπασμούς και κώμα)<sup>(35-38)</sup>, νευροψυχιατρικών νοσημάτων (νόσος Alzheimer, νόσος Huntington, σχιζοφρένεια, διπολική διαταραχή, μονοπολική κατάθλιψη)<sup>(39)</sup>, λοιμώξεων, υπέρτασης και διαταραχών του μεταβολισμού των λιπιδίων<sup>(40-43)</sup>.

Ειδικά, όσον αφορά στα νευροψυχιατρικά νοσήματα, η αυξημένη ενεργοποίηση του μονοπατιού από την δράση των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, επάγει την σύνθεση νευροτοξικών σε βάρος νευροπροστατευτικών μεταβολιτών, ενώ παράλληλα ελαττώνεται η διαθέσιμη τρυπτοφάνη για τον σχηματισμό σεροτονίνης. Η επικράτηση των νευροτοξικών μεταβολιτών οδηγεί στην πρόκληση ιστοπαθολογικών νευρολογικών αλλοιώσεων και την συνεπακόλουθη πρόκληση νευροψυχιατρικής σημειολογίας<sup>(44)</sup>.

Οι σημαντικότεροι μεταβολίτες της τρυπτοφάνης που

### ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΜΟΝΟΠΑΤΙΟΥ ΤΗΣ ΚΥΝΟΥΡΕΝΙΝΗΣ (ΚΥΝ)



Εικόνα 46.3: Σχηματική απεικόνιση του μονοπατιού της Κυουρενίνης (ΚΥΝ).

παράγονται στο μονοπάτι της κυνουρενίνης περιλαμβάνουν την κυνουρενίνη, το κινολινικό οξύ (Quinolinic acid - QUIN), το κυνουρενικό οξύ, το NAD (νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο) και το NADP (φωσφορικό νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο).

### Κυνουρενίνη

Εκτός του ότι αποτελεί ενδιάμεσο μεταβολίτη του μονοπατιού της κυνουρενίνης, η κυνουρενίνη δρα άμεσα ως UV φίλτρο, προστατεύοντας τον φακό και τον αμφιβληστροειδή χιτώνα από την άμεση βλαπτική επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας<sup>(45,46)</sup>. Μάλιστα, η μείωση της αποτελεσματικότητας της προστατευτικής επίδρασης της κυνουρενίνης που εμφανίζεται με την αύξηση της ηλικίας εμπλέκεται παθοφυσιολογικά στην εμφάνιση του καταρράκτη<sup>(45)</sup>.

### Κυνουρενικό οξύ (Kynurenic acid - KYNA)

Το κυνουρενικό οξύ συντίθεται τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα όσο και στους περιφερικούς ιστούς. Ο φυσιολογικός ρόλος του κυνουρενικού οξέος έχει μελετηθεί κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Συγκεκριμένα, στο κεντρικό νευρικό σύστημα συντίθεται κυρίως στα αστροκύτταρα, όπου δρα ως ανταγωνιστής των υποδοχέων του N-μέθυλο-D-ασπαρτικού (NMDA-R), αναστέλλοντας την απελευθέρωση τόσο του γλουταμινικού οξέος όσο και της ντοπαμίνης και δρώντας νευροπροστατευτικά<sup>(47,48)</sup>. Φαίνεται επίσης ότι ρυθμίζει τόσο τις φυσιολογικές όσο και τις συμπεριφορικές παραμέτρους που σχετίζονται με ψυχωσικές διαταραχές<sup>(49)</sup>. Ανευρίσκεται αυξημένο στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια<sup>(50)</sup>, σε πάσχοντες από διπολική διαταραχή<sup>(49)</sup> καθώς και μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>(51)</sup>.

### Κινολινικό οξύ (Quinolinic acid - QUIN)

Το κινολινικό οξύ αποτελεί έναν από τους τελικούς μεταβολίτες του μονοπατιού της κυνουρενίνης. Καθώς η δραστηριότητα του μονοπατιού της κυνουρενίνης στους εξωπατικούς ιστούς αυξάνεται σε καταστάσεις φλεγμονής, τα αυξημένα επίπεδα κινολινικού οξέος αποτελούν έναν έμμεσο δείκτη φλεγμονώδους διεργασίας<sup>(52)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, αυξημένα επίπεδα κινολινικού οξέος έχουν περιγραφεί σε νευροψυχιατρικά νοσήματα, όπως η νόσος του Alzheimer, η νόσος του Huntington, η κατάθλιψη και η διπολική διαταραχή<sup>(53,54)</sup>. Ιδιαίτερα στο ΚΝΣ, το κινολινικό οξύ φαίνεται ότι εμπλέκεται στην παθογένεση και την εξελικτική πορεία των νευροψυχιατρικών νοσημάτων<sup>(54)</sup>, καθώς δρα ως αγωνιστής των NMDA-R, αυξάνει την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος και επάγει το οξειδωτικό στρες, προκαλώντας νευροεκφυλιστικές αλλοιώσεις<sup>(55,56)</sup>.

### NAD (νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο) και NADP (φωσφορικό νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο)

Το NAD και το NADP αποτελούν τις βιολογικά δραστικές μορφές της νιασίνης. Ως εκ τούτου, ένα μέρος των αναγκών του οργανισμού σε νιασίνη καλύπτεται από την μετατροπή της τρυπτοφάνης αρχικά σε NAD και εν συνεχεία σε NADP μέσω του μονοπατιού της κυνουρενίνης. Υπολογίζεται ότι το 3% της συνολικής τρυπτοφάνης, που μεταβολίζεται στον οργανισμό, οδηγεί στην σύνθεση NAD και εν συνεχεία σε NADP.

Η αποτελεσματικότητα της μετατροπής της τρυπτοφάνης σε NAD ποικίλλει σημαντικά από άτομο σε άτομο<sup>(57)</sup>. Μια μέση εκτίμηση του ποσοστού μετατροπής της τρυπτοφάνης σε NAD είναι μέσω της χρήσης του κλάσματος 1:60 (δηλ. για την παραγωγή 1 mg NAD χρειάζονται 60 mg τρυπτοφάνης).

Το NAD και το NADP συμμετέχουν σε εξαιρετικά σημαντικές βιολογικές λειτουργίες. Πιο συγκεκριμένα:

- **Συμμετέχουν ως συνένζυμα σε αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων, οι οποίες εμπλέκονται σε κρίσιμες κυτταρικές λειτουργίες:** Η σημαντικότερη βιολογική δράση του NAD και το NADP είναι η συμμετοχή τους ως συνένζυμα σε αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων. Το NAD συμμετέχει σε αντιδράσεις παραγωγής ενέργειας, που περιλαμβάνουν τον καταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών, των πρωτεϊνών και της αιθυλικής αλκοόλης, ενώ το NADP συμμετέχει σε αναβολικές αντιδράσεις, όπως η σύνθεση των στεροειδών, των λιπαρών οξέων, διαδραματίζει δε σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της κυτταρικής αντιοξειδωτικής λειτουργίας<sup>(57,58)</sup>.
- **Το NAD αποτελεί υπόστρωμα ενζύμων που συμμετέχουν σε μη οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις:** Τέτοιες αντιδράσεις είναι η ADP-ριβουσυλίωση, η εξαρτώμενη από το NAD ακετυλίωση και οι αντιδράσεις διατήρησης της ενδοκυττάριας ομοιοστασίας του ασβεστίου. Οι λειτουργίες αυτές διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην διατήρηση της ακεραιότητας του γονιδιώματος, στον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης, στην μετάδοση του κυτταρικού σήματος, στην κυτταρική διαφοροποίηση, στην απόπτωση και στην ρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης<sup>(57,58)</sup>.
- **Το NAD δρα ως συνδέτης:** Το NAD έχει αναγνωριστεί ως ενδογενής αγωνιστής των πουρινεργικών υποδοχέων P2Y της κυτταρικής μεμβράνης. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών στα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα προκαλεί χημειοταξία, καθιστώντας το NAD προφλεγμονώδη κυτταροκίνη<sup>(59,60)</sup>.

## Λοιποί Μεταβολίτες Τρυπτοφάνης

Η δεύτερη κατηγορία των μεταβολιτών της τρυπτοφάνης αφορά σε μεταβολίτες, οι οποίοι προκύπτουν εκτός του μεταβολικού μονοπατιού της κυουρενίνης. Οι μεταβολίτες αυτοί προκύπτουν από απλές χημικές αντιδράσεις, χαρακτηρίζονται από άθικτο δακτύλιο ινδόλης και διαθέτουν δράση χημικών αγγελιοφόρων. Για την παραγωγή των μεταβολιτών αυτών χρησιμοποιείται το 3%-10% περίπου της διαθέσιμης τρυπτοφάνης.

### Σεροτονίνη (ή 5-υδροξυτρυπταμίνη (5-HT))

Η σεροτονίνη αποτελεί έναν νευροδιαβιβαστή μονοαμίνης με ευρύ φάσμα βιολογικών λειτουργιών, που αφορούν στην ρύθμιση της όρεξης, της διάθεσης, του ύπνου, στον έλεγχο των παρορμήσεων, στην καταναγκαστική συμπεριφορά και στην μνήμη. Επιπροσθέτως, εμπλέκεται σε πολυάριθμες φυσιολογικές διεργασίες, όπως η έμεση, ο εντερικός περισταλτισμός, ο οστικός μεταβολισμός και η ρύθμιση του αγγειακού τόνου.

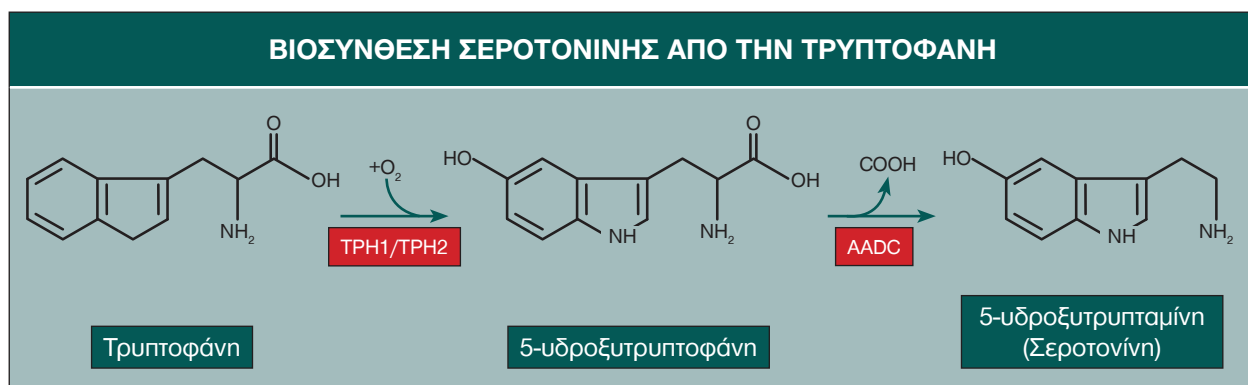
Η βιοσύνθεση της σεροτονίνης αποτελεί μια από τις πιο γνωστές λειτουργίες της τρυπτοφάνης. Για την βιοσύνθεση της σεροτονίνης χρησιμοποιείται μόλις το 3% περίπου της τρυπτοφάνης του οργανισμού <sup>(61)</sup>. Η σύνθεση της σεροτονίνης γίνεται μέσω μιας απλής βιοχημικής αντίδρασης δύο σταδίων, στην οποία η τρυπτοφάνη υδροξυλιώνεται αρχικά σε 5-υδροξυτρυπτοφάνη (με την επίδραση της υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης - TRP), η οποία στην συνέχεια αποκαρβοξυλιώνεται (με την επίδραση μιας αποκαρβοξυλάσης), παράγοντας σεροτονίνη (**Εικόνα 46.4**).

Στον άνθρωπο, υπάρχουν δύο ισομορφές TRP: Η TRP1 είναι υπεύθυνη για την σύνθεση σεροτονίνης στους περιφερικούς ιστούς και εκφράζεται κυρίως στα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα του εντέρου και στην επίφυση. Η TRP2 εκφράζεται στους περιφερικούς μυεντερικούς νευρώνες του εντέρου και στον εγκέφαλο.

Η δραστηριότητα της TRP2 εξαρτάται από την διαθεσιμότητα της τρυπτοφάνης. Συγκεκριμένα, επειδή η TRP2 είναι συνήθως κατά 50% κορεσμένη με το υπόστρωμα της τρυπτοφάνης, μια αύξηση ή μείωση της διαθεσιμότητας της τρυπτοφάνης μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει αντίστοιχα την σύνθεση σεροτονίνης. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι η σύνθεση σεροτονίνης στο ΚΝΣ εξαρτάται άμεσα από την διαθεσιμότητα της τρυπτοφάνης. Αξίζει να επισημανθεί ότι η δραστηριότητα των δύο ισομορφών υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης εξαρτάται επίσης και από την παρουσία οξυγόνου και από την τετραϋδροβιοπερίνη, οι οποίοι δρουν ως συμπαραγόντες του ενζύμου. Συγκεκριμένα, η TRP ενσωματώνει ένα άτομο οξυγόνου από το μοριακό οξυγόνο στο υπόστρωμα και αναγάγει το άλλο άτομο οξυγόνου σε νερό. Τα δύο ηλεκτρόνια που απαιτούνται για την αναγωγή του δεύτερου ατόμου οξυγόνου σε νερό παρέχονται από την τετραϋδροβιοπερίνη (BH<sub>4</sub>).

Το 90% της συνολικής σεροτονίνης του οργανισμού βρίσκεται στα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα του γαστρεντερικού αυλού, όπου εμπλέκεται στην ρύθμιση του εντερικού περισταλτισμού και εκκρίνεται στην συστηματική κυκλοφορία <sup>(62)</sup>. Περίπου το 8% της σεροτονίνης βρίσκεται στα αιμοπετάλια και το 1%-2% στους υπόλοιπους ιστούς (πάγκρεας, οστά, μαζικούς αδένες, αιμοπετάλια και ΚΝΣ) <sup>(63)</sup>. Ενώ τα αιμοπετάλια αποτελούν σημαντικές δεξαμενές σεροτονίνης, αδυνατούν να συνθέσουν σεροτονίνη. Η σεροτονίνη των αιμοπεταλίων προέρχεται από την πρόσληψη της σεροτονίνης της συστηματικής κυκλοφορίας μέσω ενός μεταφορέα σεροτονίνης της κυτταρικής τους μεμβράνης.

Αν και το ποσοστό της σεροτονίνης που ανευρίσκεται στο ΚΝΣ είναι συγκριτικά μικρό, εντούτοις βιολογικά είναι εξαιρετικά σημαντικό, καθώς η σεροτονίνη, δρώντας ως νευροδιαβιβαστής, εμπλέκεται σε μια πληθώρα φυσιολογικών και παθοφυσιολογικών μηχανισμών που αφορούν στην ρύθμιση της όρεξης, της διάθεσης,



**Εικόνα 46.4: Βιοσύνθεση Σεροτονίνης από την Τρυπτοφάνη.** Η σύνθεση της σεροτονίνης από την τρυπτοφάνη γίνεται μέσω μιας απλής βιοχημικής αντίδρασης δύο σταδίων. Στο πρώτο στάδιο της αντίδρασης η τρυπτοφάνη υδροξυλιώνεται σε 5-υδροξυτρυπτοφάνη (με την επίδραση της υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης- TRP). Στο δεύτερο στάδιο η 5-υδροξυτρυπτοφάνη αποκαρβοξυλιώνεται (με την επίδραση μιας αποκαρβοξυλάσης), παράγοντας σεροτονίνη.

στον έλεγχο των παρορμήσεων και στην καταναγκαστική συμπεριφορά. Επιπροσθέτως, ο μεταβολισμός της σεροτονίνης στο ΚΝΣ αποτελεί στόχο φαρμακοθεραπείας σε μια μεγάλη κατηγορία νευροψυχιατρικών νοσημάτων (**Εικόνα 46.5**).

Η σεροτονίνη των περιφερικών ιστών εμπλέκεται επίσης σε μια πληθώρα εξαιρετικά σημαντικών βιολογικών λειτουργιών, που αφορούν στο σύνολο των οργάνων και συστημάτων του οργανισμού και οι οποίες κυμαίνονται από τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού έως την ρύθμιση της πέψης και του αγγειακού τόνου (**Εικόνα 46.6**).

### Τρυπταμίνη

Η τρυπταμίνη προκύπτει από την αποκαρβοξυλίωση της τρυπτοφάνης και παράγεται σε πολύ μικρές ποσότητες στον ανθρώπινο οργανισμό (ng). Η τρυπταμίνη δρα είτε ως νευροδιαβιβαστή, είτε ως νευροδιαμορφωτής της σεροτονίνης (ασκώντας δηλαδή ρυθμιστική επίδραση στην νευροδιαβιβαστική λειτουργία της σεροτονίνης)<sup>(64)</sup>.

### Μελατονίνη

Η μελατονίνη αποτελεί ορμόνη που συντίθεται στην επίφυση του εγκεφάλου από την σεροτονίνη μέσω του βιοσυνθετικού μονοπατιού τρυπτοφάνης/σεροτονίνης<sup>(65,66)</sup>. Η σύνθεση και έκκριση της μελατονίνης βρίσκεται υπό την ρυθμιστική επίδραση της νοραδρεναλίνης και γίνεται μέσω της μετατροπής της σεροτονίνης αρχικά σε N-ακετυλοσεροτονίνη (με την επίδραση του ενζύμου N-ακετυλοτρανσφεράση) και εν συνεχεία σε μελατονίνη.

Το κύριο χαρακτηριστικό της μελατονίνης είναι η περιοδική παραγωγή και έκκρισή της, που βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο ενός κirkάδιου (ημερήσιου) ρολογιού, που έχει την έδρα του στους υπερχιασματικούς πυρήνες του υποθαλάμου και συγχρονίζεται με τον κύκλο του φωτός-σκότους. Η σύνθεση και έκκριση της μελατονίνης γίνεται αποκλειστικά κατά την διάρκεια της νύκτας και αναστέλλεται πλήρως κατά την έκθεση στο φως της ημέρας.

Η ρυθμική 24ωρη διακύμανση των επιπέδων της μελατονίνης καθορίζεται από την περιοδική αυτορρυθμιζόμενη μεταγραφή ενός ωρολογιακού γονιδίου (clock-gene), που αναστέλλει την έκκριση της νοραδρεναλίνης στο επίπεδο της επίφυσης, προκαλώντας μείωση της παραγωγής της μελατονίνης.

Μετά την παραγωγή της από τα επιφυσιοκύτταρα, η μελατονίνη διαχέεται σε όλους τους ιστούς του σώματος και επιδρά πολλαπλώς σε διάφορα συστήματα και λειτουργίες του οργανισμού<sup>(66-70)</sup>.

Η βιολογική επίδραση της μελατονίνης στους ιστούς στόχους γίνεται με τέσσερις μηχανισμούς:

1. μέσω σύνδεσής της με ειδικούς υψηλής συγγένειας υποδοχείς που βρίσκονται στις κυτταρικές μεμβράνες,
2. μέσω σύνδεσης με ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες, όπως π.χ. με την καλμοδουλίνη,
3. μέσω σύνδεσης με ορφανούς πυρηνικούς υποδοχείς (orphan nuclear receptors),
4. και μέσω άμεσης αντιοξειδωτικής δράσης.

Η σημασία της μελατονίνης στην φυσιολογία του οργανισμού δεν έχει ακόμη επαρκώς διευκρινισθεί. Βέβαιον θεωρείται η συμμετοχή της στους μηχανισμούς ρύθμισης του ύπνου, στην θερμορύθμιση, σε διάφορους νευροενδοκρινικούς μηχανισμούς που αφορούν κυρίως στην αναπαραγωγή, στην ανοσολογική απόκριση, στην αντιοξειδωτική προστασία του οργανισμού και στις διεργασίες της γήρανσης και, τέλος, στην ρύθμιση της λειτουργίας του καρδιακού μυός και του τόνου των αγγείων<sup>(71)</sup>.

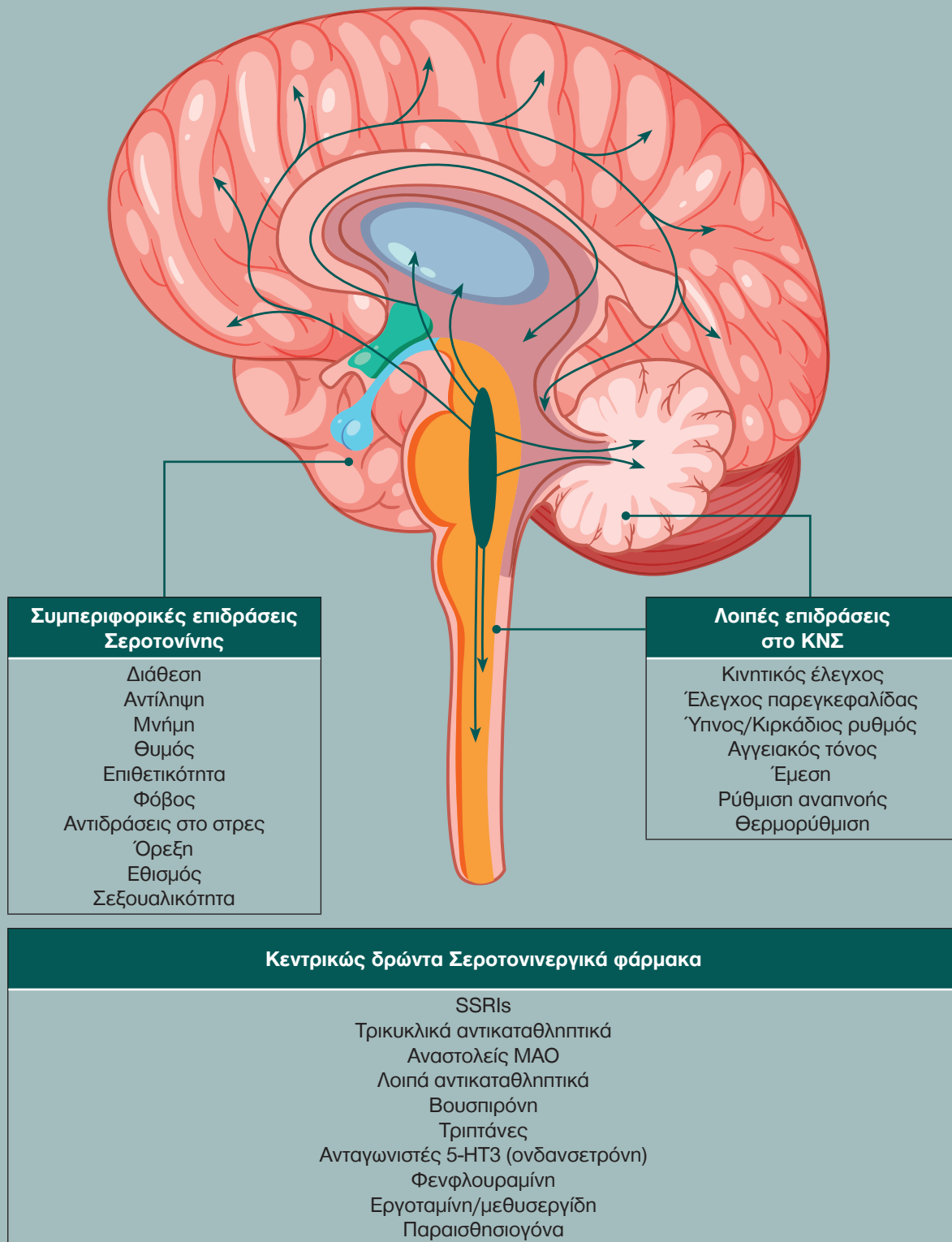
Στο πλαίσιο αυτό έχουν αναφερθεί διαταραχές στην έκκριση της μελατονίνης σε καταστάσεις, όπως οι διαταραχές του ημερήσιου ρυθμού ύπνου εγρήγορης, οι νεοπλασίες (π.χ. καρκίνος του μαστού, των ωοθηκών, του προστάτη), διάφορα νευρολογικά νοσήματα (π.χ. επιληψία, νόσος του Alzheimer, ημικρανία) και ορισμένες ενδοκρινικές διαταραχές (π.χ. υποθαλαμική αμηνόρροια). Οι παρατηρούμενες αποκλίσεις από το φυσιολογικό δεν είναι δυνατόν προς το παρόν να συσχετισθούν αιτιολογικά με συγκεκριμένες διαταραχές και πιθανόν να αποτελούν επιφανόμενο της υποκείμενης παθοφυσιολογικής δυσλειτουργίας.

Εντούτοις, η περαιτέρω διερεύνηση της εμπλοκής της μελατονίνης σε διάφορες ψυχοπαθολογικές καταστάσεις μπορεί να υποβοηθήσει στην διευκρίνιση των βιολογικών μηχανισμών τους και σε ορισμένες από αυτές να χρησιμεύσει στην θεραπευτική αντιμετώπισή τους.

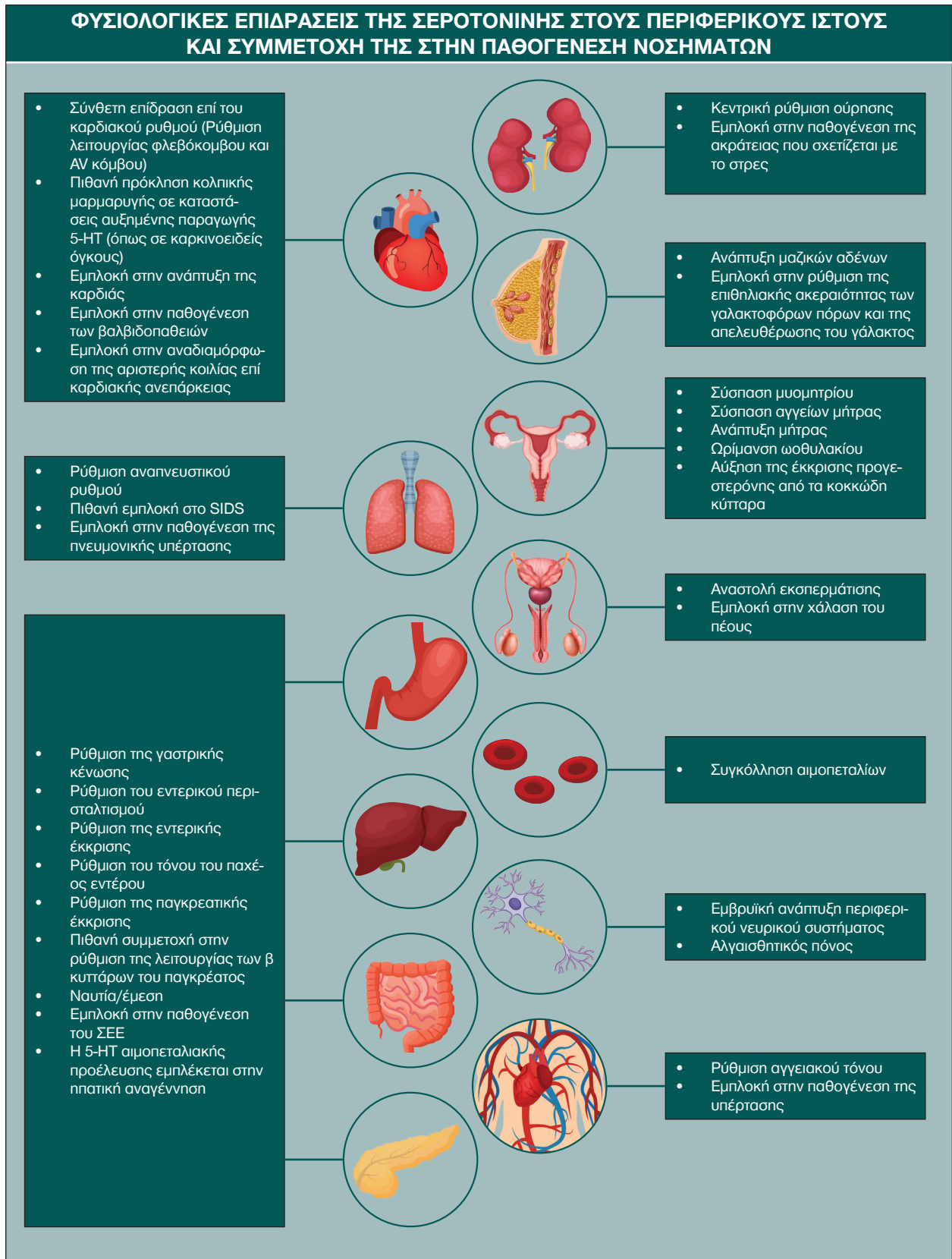
### Λοιποί μεταβολίτες

Πέραν των ανωτέρω μεταβολιτών, η τρυπτοφάνη φαίνεται ότι ασκεί έμμεση ρυθμιστική επίδραση και σε άλλους νευροδιαβιβαστές και ουσίες με ορμονική δράση. Η ντοπαμίνη, η νορεπινεφρίνη και η β-ενδορφίνη έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνονται μετά από του στόματος χορήγηση τρυπτοφάνης<sup>(63,72-77)</sup>, ενώ μέσω της βιοσυνθετικής οδού της σεροτονίνης η τρυπτοφάνη εμπλέκεται, πέραν της παραγωγής της μελατονίνης, στην ρύθμιση της λειτουργίας του ενδοκρινικού συστήματος, της παραγωγής της κορτιζόλης<sup>(76,78)</sup>, της προλακτίνης και της αυξητικής ορμόνης<sup>(79,80)</sup>.

### ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΕΠΙ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ ΣΤΟ ΚΝΣ



Εικόνα 46.5: Φυσιολογικές επιδράσεις Σεροτονίνης στο ΚΝΣ και φάρμακα που επιδρούν επί του μεταβολισμού της Σεροτονίνης στο ΚΝΣ.



Εικόνα 46.6: Φυσιολογικές επιδράσεις της Σεροτονίνης στους περιφερικούς ιστούς και συμμετοχή της στην παθογένεση νοσημάτων.

## Τρυπτοφάνη και Διατροφή

### Διατροφικές πηγές Τρυπτοφάνης

Πλούσιες διατροφικές πηγές τρυπτοφάνης αποτελούν οι τροφές φυτικής ή ζωικής προελεύσεως με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη, όπως είναι το βόειο και χοιρινό κρέας, η γαλοπούλα, το κοτόπουλο, το ψάρι, τα γαλακτοκομικά, οι ξηροί καρποί, τα όσπρια, τα δημητριακά και οι σπόροι. Η μεγαλύτερη περιεκτικότητα τρυπτοφάνης ανευρίσκεται στο στήθος κοτόπουλου και στην γαλοπούλα (404 mg τρυπτοφάνης ανά 100 gr), το μοσχάρι (374 mg τρυπτοφάνης ανά 100 gr), ακολουθούμενο από την χοιρινή μπριζόλα (374 mg τρυπτοφάνης ανά 100 gr).

### Τρυπτοφάνη στα συμπληρώματα διατροφής

Η τρυπτοφάνη ανευρίσκεται σε συμπληρώματα διατροφής σε δύο μορφές:

- είτε ως τρυπτοφάνη (ανευρίσκεται κυρίως σε πρωτεϊνούχα σκευάσματα, σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα)
- είτε στην υδροξυλιωμένη μορφή της, την 5-υδροξυτρυπτοφάνη (5-HTP). Το 5-HTP αποτελεί την συντριπτική πλειονότητα των συμπληρωμάτων τρυπτοφάνης, παράγεται από το αφρικανικό φυτό *Griffonia simplicifolia* και στον οργανισμό αποκαρβοξυλιώνεται παράγοντας σεροτονίνη.

### Διατροφικές συστάσεις Τρυπτοφάνης

Αποτελώντας απαραίτητο αμινοξύ, η τρυπτοφάνη πρέπει να λαμβάνεται μέσω της διατροφής για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού. Ως εκ τούτου, η περιγραφή των διατροφικών απαιτήσεων του οργανισμού σε τρυπτοφάνη απαιτεί τον καθορισμό διατροφικών συστάσεων.

Όπως συμβαίνει και για τα υπόλοιπα πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα, στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η EFSA δεν έχει προβεί στον καθορισμό διατροφικών συστάσεων για την τρυπτοφάνη. Ωστόσο, στα πλαίσια καθορισμού των διατροφικών συστάσεων της πρωτεϊνικής πρόσληψης<sup>(81)</sup>, η EFSA χρησιμοποίησε την μέση απαίτηση (Mean Requirement) για την τρυπτοφάνη, όπως αυτή καθορίστηκε το 2007 από τους WHO / FAO / UNU (World Health Organization / Food and Agriculture Organization of the United Nations / United Nations University)<sup>(82)</sup> (**Πίνακας 46.1**).

Εν αντιθέσει με την EFSA, το Ινστιτούτο Ιατρικής (Institute of Medicine) στις Ηνωμένες Πολιτείες έχει καθορίσει τόσο την μέση εκτιμώμενη απαίτηση (EAR) όσο και την συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA) για την τρυπτοφάνη<sup>(83)</sup> (**Πίνακας 46.2**).

## Τρυπτοφάνη και σεροτονινεργική λειτουργία στο ΚΝΣ

Η θεωρητική κλινική χρησιμότητα της τρυπτοφάνης προκύπτει από την συμμετοχή της στην βιοσύνθεση της σεροτονίνης και από τον ρόλο που διαδραματίζει η σεροτονίνη στην ρύθμιση μιας πληθώρας φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, όπως η όρεξη, η διάθεση, ο ύπνος, ο έλεγχος των παρορμήσεων, η συμπεριφορά και η μνήμη.

Για την διερεύνηση της πιθανής κλινικής αποτελεσματικότητας της τρυπτοφάνης σε νοσήματα στα οποία η διαταραχή της σεροτονινεργικής λειτουργίας του ΚΝΣ αποτελεί το κύριο παθοφυσιολογικό είναι απαραίτητος αρχικά ο καθορισμός του πιθανού ρυθμιστικού ρόλου που διαδραματίζει η τρυπτοφάνη στην σεροτονινεργική λειτουργία (δηλαδή κατά πόσον η εξωγενής χορήγηση τρυπτοφάνης επηρεάζει ή όχι την σεροτονινεργική λειτουργία) και εν συνεχεία το εάν αυτή η ρυθμιστική επίδραση επί της σεροτονινεργικής λειτουργίας δύναται να τροποποιήσει την πρόγνωση των συγκεκριμένων νοσημάτων.

Η διερεύνηση των ανωτέρω έγινε με την χρήση ερευνητικών μεθόδων τροποποίησης του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης (Tryptophan Manipulation), οι σημαντικότερες εκ των οποίων είναι η οξεία εξάντληση της τρυπτοφάνης (Acute Tryptophan Depletion) και η φόρτιση τρυπτοφάνης (Tryptophan Loading).

### Πειραματικές μέθοδοι τροποποίησης του μεταβολισμού της Τρυπτοφάνης στο ΚΝΣ: οξεία εξάντληση Τρυπτοφάνης και φόρτιση Τρυπτοφάνης

Η λογική για την χρήση των μεθόδων αυτών στηρίζεται στην συσχέτιση του ρυθμού βιοσύνθεσης της σεροτονίνης με την διαθεσιμότητα της τρυπτοφάνης στο ΚΝΣ<sup>(19)</sup>. Όπως προαναφέρθηκε, η σύνθεση της σεροτονίνης στο ΚΝΣ γίνεται μέσω μιας απλής βιοχημικής αντίδρασης δύο σταδίων, στην οποία η τρυπτοφάνη υδροξυλιώνεται αρχικά σε 5-υδροξυτρυπτοφάνη (με την επίδραση της υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης 2/TPH2), η οποία στην συνέχεια αποκαρβοξυλιώνεται (με την επίδραση μιας αποκαρβοξυλάσης), παράγοντας σεροτονίνη. Η δραστηριότητα της TPH2 εξαρτάται από την διαθεσιμότητα της τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο. Συγκεκριμένα, επειδή η TPH2 είναι συνήθως κατά 50% κορεσμένη με το υπόστρωμα της τρυπτοφάνης, μια αύξηση ή μείωση της διαθεσιμότητας της τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει αντίστοιχα την σύνθεση σεροτονίνης<sup>(30, 32, 84-89)</sup>.

Η οξεία εξάντληση της τρυπτοφάνης (Acute Tryptophan

## ΜΕΣΗ ΑΠΑΙΤΗΣΗ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗΣ (WHO / FAO / UNU, 2007)

Ηλικία	6 μηνών	1-2 ετών	3-10 ετών	11-14 ετών	15-18 ετών	>18 ετών
<b>Μέση Απαίτηση (Mean Requirement) για Τρυπτοφάνη (mg/kg ΣΒ/ημέρα)</b>	9,5	6,4	4,8	4,8	4,5	4

*Πηγή: WHO/FAO/UNU (World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations/United Nations University), 2007. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation, WHO Technical Report Series, No 935. Geneva.*

Πίνακας 46.1: Μέση απαίτηση Τρυπτοφάνης, σύμφωνα με τον WHO/FAO/UNU.

## ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗΣ (IoM)

Ηλικία	0-6 μηνών	7-12 μηνών	1-3 ετών	4-8 ετών	9-13 ετών	14-18 ετών	>19 ετών	Κύηση	Γαλουχία
<b>Μέση Εκτιμώμενη Απαίτηση (EAR) Τρυπτοφάνης (mg/kg ΣΒ/ημέρα)</b>		9	6	5	Αγόρια	Αγόρια	4	5	7
					5	5			
					Κορίτσια	Κορίτσια			
					5	4			
<b>Συνιστώμενη Ημερήσια Διαιτητική Πρόσληψη (RDA) Τρυπτοφάνης (mg/kg ΣΒ/ημέρα)</b>	167*	13	8	6	Αγόρια	Αγόρια	5	9	19
					6	6			
					Κορίτσια	Κορίτσια			
					6	5			

\* Επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake (AI))

*Πηγή: IoM (Institute of Medicine), 2005. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, 1467 cholesterol, protein and amino acids. National Academies Press, Washington D.C*

Πίνακας 46.2: Διατροφικές συστάσεις Τρυπτοφάνης (μέση εκτιμώμενη απαίτηση (EAR) &amp; συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (RDA), σύμφωνα με το Institute of Medicine.

Depletion) προκαλείται με την χορήγηση ενός ροφήματος 15 αμινοξέων, βάρους 50-100 gr, το οποίο στερείται τρυπτοφάνης (Πίνακας 46.3).

Η χορήγηση του διαλύματος προκαλεί μια οξεία, αλλά παροδική (διάρκειας 5-6 ωρών) εξάντληση τρυπτοφάνης στο πλάσμα και δευτερευόντως στο ΚΝΣ<sup>(90,91)</sup>.

Ο μηχανισμός της εξάντλησης των αποθεμάτων τρυπτοφάνης είναι διπλός:

1. Πρώτον, η χορήγηση υψηλής ποσότητας αμινοξέων διεγείρει την ηπατική πρωτεϊνοσύνθεση. Ωστόσο, χωρίς την αναλογική πρόσληψη υψηλών ποσοτήτων τρυπτοφάνης, η κάλυψη των αναγκών της ηπατικής πρωτεϊνοσύνθεσης γίνεται από την υπάρχουσα τρυπτοφάνη του οργανισμού, με απο-

τέλεσμα την μείωση της συγκέντρωσης της υπάρχουσας τρυπτοφάνης του πλάσματος<sup>(13,92-94)</sup>.

2. Δεύτερον, η μικρή αναλογικά, ποσότητα τρυπτοφάνης πλάσματος σε σχέση με την υψηλή συγκέντρωση των υπόλοιπων μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων (LNAA) (φαινυλαλανίνη, τυροσίνη, ιστιδίνη, μεθειονίνη, θρεονίνη, BCAAs) μειώνει περαιτέρω την ποσότητα της τρυπτοφάνης που διέρχεται μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, καθώς η βιοδιαθεσιμότητα της τρυπτοφάνης στο ΚΝΣ εξαρτάται από τον λόγο της προς τα υπόλοιπα μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα<sup>(11,24)</sup>. Η περαιτέρω μείωση της τρυπτοφάνης του πλάσματος λόγω χρήσης της για την ηπατική πρωτεϊνοσύνθεση μειώνει περαιτέρω τον λόγο της προς τα υπόλοιπα μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα και συνεπώς την βιοδιαθεσιμότητά της στο ΚΝΣ.



Απόρροια της σημαντικής μείωσης της τρυπτοφάνης στο ΚΝΣ είναι η σημαντική μείωση της σύνθεσης σεροτονίνης <sup>(85,90,95,96)</sup>. Μάλιστα, η μείωση της σύνθεσης σεροτονίνης φαίνεται ότι αφορά στο σύνολο του εγκεφάλου, παρά το γεγονός ότι η περιεκτικότητα των σεροτονινεργικών νευρώνων διαφέρει από περιοχή σε περιοχή.

Αντίθετα, η σύνθεση της σεροτονίνης μπορεί να αυξηθεί, χρησιμοποιώντας οξεία φόρτιση τρυπτοφάνης. Η φόρτιση τρυπτοφάνης επιτυγχάνεται με την προσθήκη μιας δυσανάλογα μεγάλης ποσότητας τρυπτοφάνης στο σκεύασμα αμινοξέων (**Πίνακας 46.4**). Αυτή η μεγάλη ποσότητα τρυπτοφάνης αυξάνει σημαντικά τον λόγο της τρυπτοφάνης προς τα υπόλοιπα μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα, με αποτέλεσμα την αυξημένη είσοδο στο ΚΝΣ και την αύξηση σύνθεσης σεροτονίνης.

Η αποτελεσματικότητα των δύο μεθόδων στην μείωση ή αύξηση των επιπέδων τρυπτοφάνης του πλάσματος είναι αξιοσημείωτη και κυμαίνεται μεταξύ 55%-94% <sup>(97-102)</sup> και 300%-500%, αντίστοιχα <sup>(32)</sup>.

Πέραν της αποτελεσματικότητας των δύο μεθόδων στην ταχεία τροποποίηση των επιπέδων της τρυπτοφάνης του πλάσματος και του ΚΝΣ και της παραγωγής της σεροτονίνης, οι συγκεκριμένες μέθοδοι παρουσιάζουν και άλλα πλεονεκτήματα. Είναι οικονομικές, ασφαλείς

και ελάχιστα επεμβατικές, ενώ και η τροποποίηση των επιπέδων τρυπτοφάνης και σεροτονίνης είναι παροδική και ταχέως αναστρέψιμη με την επιστροφή σε κανονικό διαιτολόγιο <sup>(103)</sup>. Επιπροσθέτως, πιθανοί χειρισμοί των εξεταζόμενων βιολογικών παραμέτρων πριν από την εφαρμογή των συγκεκριμένων μεθόδων παρέχουν την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την σχέση αίτιου/αποτελέσματος.

## Οξεία εξάντληση Τρυπτοφάνης και επηρεασμός φυσιολογικών λειτουργιών

Η οξεία εξάντληση της τρυπτοφάνης εφαρμόστηκε ευρέως στην διερεύνηση της επίπτωσης της διαταραχής της σεροτονινεργικής λειτουργίας σε μια μεγάλη ποικιλία φυσιολογικών, ψυχολογικών και συμπεριφορικών διεργασιών, όπως ο ύπνος <sup>(104,105)</sup>, η διάθεση <sup>(106,107)</sup>, η γνωστική λειτουργία <sup>(84)</sup>, η γνωστική επεξεργασία κοινωνικών πληροφοριών <sup>(108)</sup> και η μνήμη <sup>(109,110)</sup>.

### Εξάντληση Τρυπτοφάνης και διάθεση

Η επίδραση της εξάντλησης της τρυπτοφάνης στην διάθεση απέτέλεσε μια από τις πρώτες και ευρέως εφαρμοζόμενες πειραματικές εφαρμογές της μεθόδου, βάσει του ρόλου που διαδραματίζει η σεροτονίνη στην βελτίωση της διάθεσης. Ενώ σε ορισμένες από τις πιο πρώιμες εφαρμογές η εξάντληση της τρυπτοφάνης

### ΔΙΑΛΥΜΑ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ ΟΞΕΙΑΣ ΕΞΑΝΤΛΗΣΗΣ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗΣ

	50 gr	100 gr
L-Τρυπτοφάνη	0,00	0,00
L-Αλανίνη	2,75	5,50
L-Αργινίνη	2,45	4,90
L-Κυστεΐνη	1,35	2,70
Γλυκίνη	1,60	3,20
L-Ιστιδίνη	1,60	3,20
L-Ισολευκίνη	4,00	8,00
L-Λευκίνη	6,75	13,50
L-Λυσίνη	4,45	8,90
L-Μεθειονίνη	1,50	3,00
L-Φαινυλαλανίνη	2,85	5,70
L-Προλίνη	6,10	12,20
L-Σερίνη	3,45	6,90
L-Θρεονίνη	3,25	6,50
L-Τυροσίνη	3,45	6,90
L-Βαλίνη	4,45	8,90

Πίνακας 46.3: Σύσταση διαλύματος αμινοξέων για την πρόκληση οξείας εξάντλησης Τρυπτοφάνης.

## ΔΙΑΛΥΜΑ ΦΟΡΤΙΣΗΣ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗΣ

	50 gr	100 gr
L-Τρυπτοφάνη	5,15	10,30
L-Αλανίνη	2,75	5,50
L-Αργινίνη	2,45	4,90
L-Κυστεΐνη	1,35	2,70
Γλυκίνη	1,60	3,20
L-Ιστιδίνη	1,60	3,20
L-Ισολευκίνη	4,00	8,00
L-Λευκίνη	6,75	13,50
L-Λυσίνη	4,45	8,90
L-Μεθειονίνη	1,50	3,00
L-Φαινυλαλανίνη	2,85	5,70
L-Προλίνη	6,10	12,20
L-Σερίνη	3,45	6,90
L-Θρεονίνη	3,25	6,50
L-Τυροσίνη	3,45	6,90
L-Βαλίνη	4,45	8,90

Πίνακας 46.4: Σύσταση διαλύματος αμινοξέων για την δοκιμασία φόρτισης Τρυπτοφάνης.

νης συνοδεύτηκε από διαταραχές της διάθεσης<sup>(91)</sup>, τα ευρήματα αυτά δεν επαληθεύτηκαν σε πιο σύγχρονες εφαρμογές. Συνολικά, σε σχεδόν το 50% των διεξαχθεισών μελετών δεν περιγράφηκαν αξιοσημείωτες αλλαγές στην διάθεση<sup>(111)</sup>.

Η πιθανότητα εμφάνισης διαταραχής της διάθεσης κατόπιν εξάντλησης της τρυπτοφάνης ήταν μεγαλύτερη σε γυναίκες<sup>(98,112-114)</sup> και σε άτομα με σεροτονινεργική δυσλειτουργία (άτομα με οικογενειακό ιστορικό διαταραχών διάθεσης<sup>(115-117)</sup> ή υποκείμενων νευρολογικών διαταραχών (γενετικών ή ανατομικών)<sup>(118,119)</sup> και ασθενείς με κατάθλιψη<sup>(103,120,121)</sup>). Μάλιστα, σε πάσχοντες από κατάθλιψη, η διαταραχή της διάθεσης που ακολουθούσε την εξάντληση της τρυπτοφάνης αποτελεί προγνωστικό δείκτη μελλοντικού καταθλιπτικού επεισοδίου.

Αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να εξηγήσουν την ετερογένεια των ευρημάτων σε ό,τι αφορά στην επίδραση της εξάντλησης της τρυπτοφάνης στην διάθεση μεταξύ των δύο φύλων και μεταξύ υγιών ατόμων και ατόμων με σεροτονινεργική δυσλειτουργία. Η αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης διαταραχής της διάθεσης στις γυναίκες οφείλεται πιθανώς στην διαφορά της σύνθεσης σεροτονίνης μεταξύ των δύο φύλων. Σε υγιή άτομα στα οποία δεν παρουσιάζεται διαταραχή της διάθεσης, άλλα νευρωνικά συστήματα, που ρυθμίζουν την διάθεση ή προσαρμοστικές αλλαγές στην σύνθεση

και έκκριση της σεροτονίνης, μπορεί να αποτρέπουν τις επιπτώσεις της χαμηλής σεροτονίνης.

Αντιθέτως, σε άτομα που εμφανίζεται μειωμένη διάθεση μπορεί να υπάρχει υποβέλτιστη λειτουργία των νευρωνικών συστημάτων ή αδυναμία προσαρμοστικών αλλαγών, γεγονός που εξηγεί πιθανώς την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης σε άτομα με ιστορικό κατάθλιψης.

**Εξάντληση Τρυπτοφάνης, γνωστική λειτουργία και μνήμη**

Σε αντίθεση με την ετερογένεια των ευρημάτων που αφορούσαν στην διάθεση, η εξάντληση της τρυπτοφάνης φαίνεται ότι επηρεάζει μια πληθώρα παραμέτρων που αφορούν στην γνωστική λειτουργία τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε άτομα με υποκείμενη σεροτονινεργική δυσλειτουργία<sup>(122-132)</sup>. Τα πλέον αξιόπιστα ευρήματα αφορούσαν στην διαταραχή της δηλωτικής επεισοδιακής μνήμης, της καθυστερημένης ανάκλησης και της εμπέδωσης της μνήμης<sup>(122)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι πέραν της σεροτονινεργικής λειτουργίας, η εξάντληση της τρυπτοφάνης μπορεί να επηρεάζει την γνωστική λειτουργία και με άλλους μηχανισμούς, όπως η μείωση της παραγωγής του κινολινικού οξέος (αγωνιστής NMDA-R) και του κυνουρενικού οξέος (NMDA-R, νικοτινικός και γλουταμινεργικός ανταγωνιστής)<sup>(132)</sup>.

### Εξάντληση Τρυπτοφάνης και συμπεριφορά

Η εξάντληση της τρυπτοφάνης έχει μια μακρά ιστορία χρήσης ως πειραματική μέθοδος καθορισμού των αλλαγών σε παραμέτρους της κοινωνική συμπεριφοράς, όπως η παρορμητική και η επιθετική συμπεριφορά (133-137). Η χρήση της μεθόδου στηρίχθηκε σε πληθώρα δεδομένων από μελέτες σε ζώα και ανθρώπους, τα οποία καταδεικνύουν ότι η σεροτονίνη ασκεί ανασταλτική επίδραση στην εκδήλωση επιθετικότητας (138-140). Συγκεκριμένα, η διαταραχή της σεροτονινεργικής λειτουργίας έχει συσχετισθεί με επιθετική και βίαιη συμπεριφορά (141,142) (ιδιαίτερα με την παρορμητική επιθετικότητα) (138,140), γεγονός που οφείλεται στην επίδραση της σεροτονίνης στον έλεγχο των παρορμήσεων (141,142).

Τα ευρήματα από την επίδραση της εξάντλησης της τρυπτοφάνης στην εκδήλωση παρορμητικής και επιθετικής συμπεριφοράς χαρακτηρίζονται από ετερογένεια, με τις σημαντικότερες αλλαγές να περιγράφονται σε άτομα με ιστορικό επιθετικής συμπεριφοράς ή αδυναμία ελέγχου των παρορμήσεων (143).

### Τρυπτοφάνη στην κλινική πράξη

Μια από τις πρώτες κλινικές εφαρμογές της τρυπτοφάνης χρονολογείται από την δεκαετία του '50, όταν οι Lauer και συν. (144) περιέγραψαν ότι η συγχορήγηση τρυπτοφάνης και ιπρονιαζίδης σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια συνοδευόταν από μεγαλύτερο κλινικό όφελος εν συγκρίσει με την χορήγηση ιπρονιαζίδης ως μονοθεραπεία. Η δημοσίευση αυτή, σε συνδυασμό με την πιο σύγχρονη πειραματική επιβεβαίωση της επίδρασης της τρυπτοφάνης επί της σεροτονινεργικής λειτουργίας, απετέλεσαν το έναυσμα για την διεξαγωγή ενός μεγάλου αριθμού κλινικών μελετών, στις οποίες εξετάσθηκε η πιθανή κλινική χρησιμότητα της χορήγησης τρυπτοφάνης σε ένα φάσμα νοσολογικών καταστάσεων, στις οποίες παρατηρείται διαταραχή της σεροτονινεργικής λειτουργίας.

Το φάσμα αυτό των κλινικών εφαρμογών της τρυπτοφάνης ήταν αρκετά ευρύ και περιελάμβανε την θεραπεία του χρόνιου πόνου, της αύπνιας, της κατάθλιψης, της εποχικής συναισθηματικής διαταραχής, των διατροφικών διαταραχών, της προεμμηνορυσιακής δυσφορικής διαταραχής, της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας και της χρόνιας κόπωσης (27,144).

### Κατάθλιψη και λοιπές διαταραχές του συναισθήματος

Η εξέταση της αποτελεσματικότητας της τρυπτοφάνης σε πάσχοντες από κατάθλιψη κατέχει τη μερίδα του λέοντος μεταξύ των διεξαχθεισών μελετών που αφορούσαν στην τρυπτοφάνη. Οι μελέτες αυτές διεξή-

χθησαν τις δεκαετίες '60-'80 και χαρακτηρίζονται από σημαντική ετερογένεια αποτελεσμάτων, γεγονός που πιθανώς οφείλεται σε μεθοδολογικά σφάλματα σχεδιασμού (61). Συνολικά πάντως φαίνεται ότι:

- η αποτελεσματικότητα της χορήγησης της τρυπτοφάνης φαίνεται ότι αφορά στην ήπια/μέτρια κατάθλιψη και όχι στην σοβαρή μορφή της νόσου (27)
- η συγχορήγηση τρυπτοφάνης και αναστολέων MAO συνοδεύεται από μεγαλύτερη κλινική βελτίωση εν συγκρίσει με την χορήγηση αναστολέων MAO ως μονοθεραπεία (146,147)
- η σύγκριση της αποτελεσματικότητας της τρυπτοφάνης και των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών συνοδεύεται από αντικρουόμενα αποτελέσματα, με ορισμένες εκ των διεξαχθεισών μελετών να περιγράφουν παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα (148-150), ενώ σε άλλες τα ευρήματα αυτά δεν επαληθεύονται (146,151-153)
- η σύγκριση της αποτελεσματικότητας της τρυπτοφάνης και της ηλεκτροσπασμοθεραπείας συνοδεύεται από αντικρουόμενα αποτελέσματα, με ορισμένες εκ των διεξαχθεισών μελετών να περιγράφουν παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα (154) ή και μεγαλύτερο κλινικό όφελος από την χορήγηση τρυπτοφάνης (155), ενώ σε άλλες η ηλεκτροσπασμοθεραπεία φαίνεται να είναι κλινικά αποτελεσματικότερη (156,157).

Οι ημερήσιες δόσεις τρυπτοφάνης που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές τις μελέτες κυμαίνονταν μεταξύ 3 και 8 gr.

Εκτός της κατάθλιψης, η αποτελεσματικότητα της τρυπτοφάνης εξετάσθηκε και σε άλλες διαταραχές του συναισθήματος, όπως η εποχική συναισθηματική διαταραχή και η προεμμηνορυσιακή δυσφορική διαταραχή (PMDD).

Σε ό,τι αφορά στην συναισθηματική εποχική διαταραχή φαίνεται ότι η χορήγηση τρυπτοφάνης (3 gr ημερησίως) συνοδεύεται από παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα με την φωτοθεραπεία (158,159), ενώ σε πάσχουσες από προεμμηνορυσιακή δυσφορική διαταραχή η χορήγηση τρυπτοφάνης (6 gr ημερησίως) συνοδεύεται από μείωση της δυσφορίας, των εναλλαγών της διάθεσης και της ευερεθιστότητας (160). Αξίζει πάντως να επισημανθεί ότι η βελτίωση των συμπτωμάτων της PMDD φαίνεται ότι οφείλεται στην αποκατάσταση της ισορροπίας στο μονοπάτι της κυνουρενίνης (καθώς στην όψιμη ωχρινική φάση του κύκλου παρουσιάζεται αυξημένη ενεργοποίηση του συγκεκριμένου μεταβολικού μονοπατιού) παρά στην βελτίωση της επαγόμενης από την τρυπτοφάνη σεροτονινεργικής λειτουργίας (161).

## Διαταραχές του ύπνου

Η χρήση της τρυπτοφάνης στην αντιμετώπιση των διαταραχών του ύπνου στηρίζεται στην ρυθμιστική της επίδραση επί της παραγωγής της μελατονίνης. Η χορήγηση τρυπτοφάνης σε ασθενείς με αϋπνία συνοδεύεται από μείωση του χρόνου έλευσης του ύπνου (δόση έως 1 gr)<sup>(162,163)</sup>, ενώ σε ασθενείς με αδυναμία διατήρησης του ύπνου συνοδεύεται με βελτίωση του σταδίου IV του ύπνου (δόση 250 mg)<sup>(164)</sup>. Εκτός της κλινικής αποτελεσματικότητας, η τρυπτοφάνη δεν προκαλεί και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακοθεραπείας, όπως είναι η μείωση των γνωστικών λειτουργικών και η αναστολή της έγερσης από τον ύπνο<sup>(163,165)</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, εκτός της αϋπνίας, η τρυπτοφάνη φαίνεται ότι βελτιώνει και την βαρύτητα της συμπτωματολογίας της αποφρακτικής άπνοιας (2,5 mg άπαξ προ της κατάκλισης), χωρίς ωστόσο να βελτιώνει την κεντρική άπνοια<sup>(166)</sup>.

## Λοιπές χρήσεις

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διακοπή του καπνίσματος, η τρυπτοφάνη (50 mg/kg ΣΒ/ημέρα) έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες και αναφέρεται ότι μειώνει το άγχος και την βαρύτητα της στερητικής συμπτωματολογίας, βελτιώνει δε την αποχή ή μειώνει τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονται<sup>(167)</sup>.

Αντιθέτως, η χορήγηση τρυπτοφάνης δεν συνοδεύτηκε από καμία κλινική βελτίωση σε ασθενείς με βρουξιόμο<sup>(168)</sup> και σε ασθενείς με μυοπεριτοναϊκό σύνδρομο<sup>(169)</sup>.

## 5-HTP στην κλινική πράξη

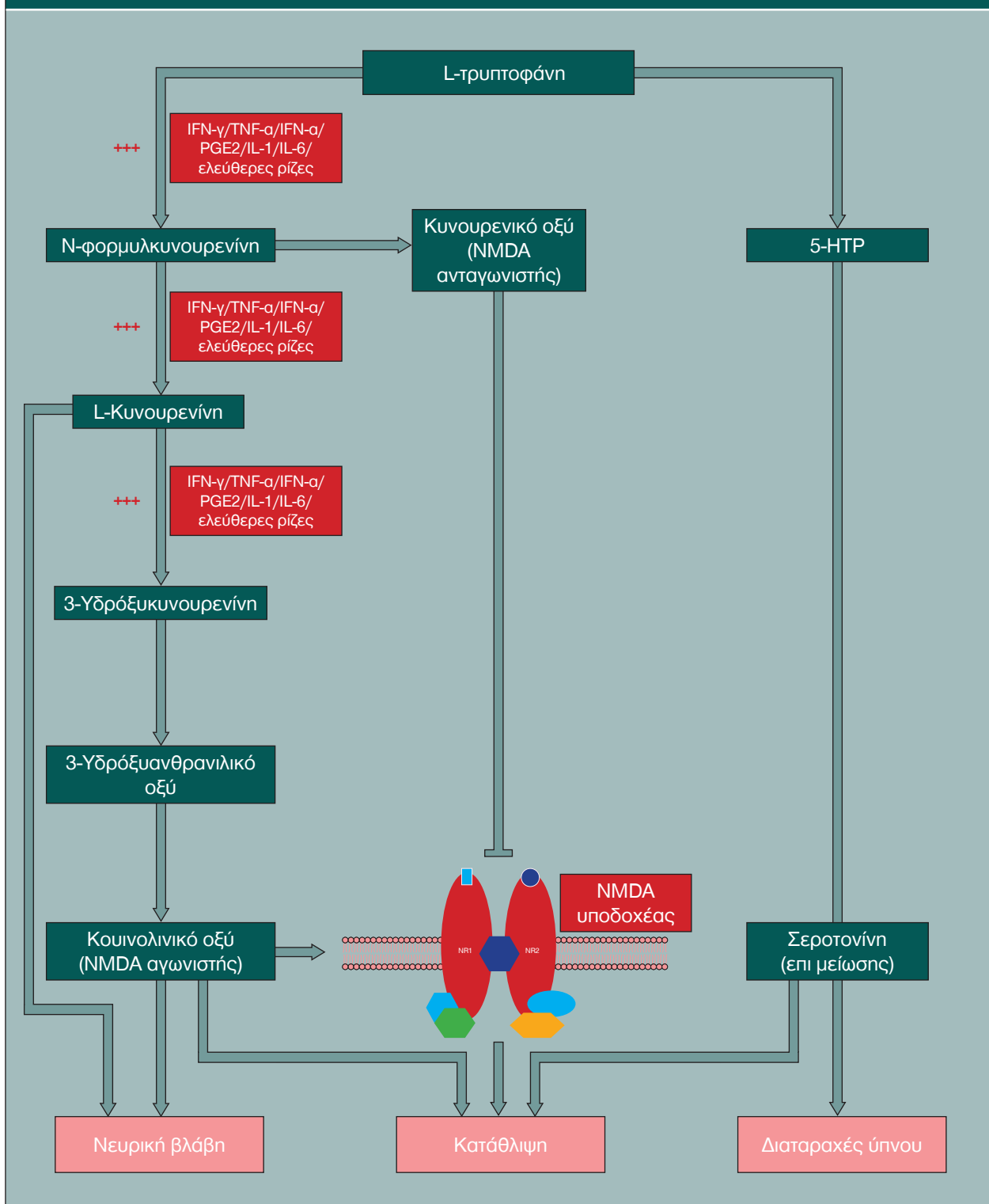
Οι κλινικές εφαρμογές της 5-HTP είναι παρόμοιες αυτών της τρυπτοφάνης, καθώς κοινός στόχος και των δύο nutraceuticals είναι η τροποποίηση της σεροτονινεργικής λειτουργίας στο ΚΝΣ. Η 5-HTP εντούτοις διαθέτει ορισμένα συγκριτικά φαρμακοδυναμικά πλεονεκτήματα, γεγονός που εξηγεί την επικράτησή της στην κλινική πράξη έναντι της τρυπτοφάνης:

- Η εντερική απορρόφηση της 5-HTP δεν απαιτεί την ύπαρξη μεταφορέα και δεν επηρεάζεται από την ύπαρξη άλλων αμινοξέων.
- Η 5-HTP, εν αντιθέσει με την τρυπτοφάνη, δεν χρησιμοποιείται καθόλου στην πρωτεϊνοσύνθεση.
- Η 5-HTP εισέρχεται στο ΚΝΣ μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, χωρίς η είσοδός της να επηρεάζεται από τα επίπεδα των μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων (LNAA) στο αίμα.

- Η 5-HTP αποτελεί μεταβολίτη που βρίσκεται βιοσυνθετικά ένα στάδιο μπροστά από την τρυπτοφάνη στην βιοχημική αντίδραση σχηματισμού της σεροτονίνης. Ως εκ τούτου, η σύνθεση της σεροτονίνης από 5-HTP βρίσκεται υπό τον έλεγχο μόνο ενός ενζύμου (της αποκαρβοξυλάσης), ενώ η αντίστοιχη σύνθεση σεροτονίνης από τρυπτοφάνη βρίσκεται υπό τον έλεγχο δύο ενζύμων (της TRH2 και της αποκαρβοξυλάσης). Το γεγονός αυτό επηρεάζει την τελικά παραγόμενη σεροτονίνη, καθώς το πρώτο στάδιο μετατροπής της τρυπτοφάνης σε 5-HTP αποτελεί μια ενζυμική διεργασία που υπόκειται σε περιορισμό<sup>(170,171)</sup>.
- Εν αντιθέσει με την 5-HTP, η χορήγηση τρυπτοφάνης μπορεί να μεταβολιστεί μέσω του μονοπατιού της κυουρενίνης, κάτι που μπορεί να οδηγήσει στην βιοσύνθεση νευροτοξικών μεταβολιτών<sup>(172,173)</sup>. Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς σε μια πληθώρα νοσημάτων, όπως η κατάθλιψη και οι διαταραχές του ύπνου, παρατηρείται ήδη μια αυξημένη ενεργοποίηση του μονοπατιού της κυουρενίνης, απόρροια της ενεργοποίησης ανοσο-φλεγμονωδών μηχανισμών. Πιο συγκεκριμένα, οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IFN-γ, TNF-α, IFN-α, PGE2, IL-1, IL-6) και οι ελεύθερες ρίζες ενεργοποιούν τα ένζυμα του μονοπατιού της κυουρενίνης, επάγουν την σύνθεση νευροτοξικών σε βάρος νευροπροστατευτικών μεταβολιτών, ενώ παράλληλα ελαττώνεται η διαθέσιμη τρυπτοφάνη προς σχηματισμό σεροτονίνης. Σε αυτές τις καταστάσεις η χορήγηση 5-HTP αποκαθιστά το έλλειμμα σεροτονίνης, χωρίς να αυξάνει την τρυπτοφάνη που είναι διαθέσιμη για σχηματισμό νευροτοξικών μεταβολιτών μέσω του μονοπατιού της κυουρενίνης (**Εικόνα 46.7**).

## Κατάθλιψη

Η πρώτη μεγάλη κλινική μελέτη σχετικά με την θεραπευτική χορήγηση 5-HTP στην κατάθλιψη διεξήχθη το 1972. Σε αυτή συμμετείχαν 107 ασθενείς με μονοπολική ή διπολική κατάθλιψη και χορηγήθηκαν ημερήσιες από του στόματος δόσεις 5-HTP, οι οποίες κυμαίνονταν από 50 έως 300 mg. Σημαντική κλινική βελτίωση παρατηρήθηκε σε ένα ποσοστό 69% (74 από τους 107 ασθενείς), χωρίς να περιγραφούν σημαντικές παρενέργειες. Το ποσοστό απόκρισης στους περισσότερους ασθενείς ήταν αρκετά γρήγορο (λιγότερο από 2 εβδομάδες από την έναρξη της χορήγησης). Την μελέτη αυτή ακολούθησαν δεκάδες άλλες μελέτες, οι οποίες διεξήχθησαν τις δεκαετίες '70-'90, στην πλειοψηφία των οποίων η χορήγηση 5-HTP συνοδεύτηκε από αντικαταθλιπτική δράση<sup>(174,175)</sup>. Τα καλύτερα αποτελέσματα αφορούσαν σε ασθενείς με ενδογενή, αγχώδη και γεροντική κατάθλιψη<sup>(176,177)</sup>. Σε ορισμένες μάλιστα εξ αυτών η αντικατα-

**ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗ, 5-HTP ΚΑΙ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΤΗΣ ΚΥΝΟΥΡΕΝΙΝΗΣ**


**Εικόνα 46.7: Τρυπτοφάνη, 5-HTP και μονοπάτι της Κυνουρενίνης.** Η χορήγηση τρυπτοφάνης σε παθολογικές καταστάσεις, όπου παρατηρείται αυξημένη ενεργοποίηση του μονοπατιού της κυνουρενίνης, (απόρροια ανοσο-φλεγμονωδών μηχανισμών), μπορεί να οδηγήσει στην σύνθεση νευροτοξικών μεταβολιτών και παράλληλη μείωση της διαθέσιμης τρυπτοφάνης για τον σχηματισμό σεροτονίνης. Σε αυτές τις παθολογικές καταστάσεις η χορήγηση 5-HTP αποκαθιστά το έλλειμμα σεροτονίνης, χωρίς να αυξάνει την τρυπτοφάνη που είναι διαθέσιμη για σχηματισμό νευροτοξικών μεταβολιτών μέσω του μονοπατιού της κυνουρενίνης.

θλιπτική δράση της 5-HTP ήταν παρόμοια των κλασικών αντικαταθλιπτικών, όπως των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών<sup>(178,179)</sup> και των SSRI<sup>(180)</sup>.

Στα τέλη της δεκαετίας του '80, κατόπιν περιγραφής ορισμένων περιπτώσεων συνδρόμου πωσινοφιλίας-μυαλγίας, οι οποίες αποδόθηκαν στην τρυπτοφάνη<sup>(181-183)</sup>, το επιστημονικό ενδιαφέρον σχετικά με τις αντικαταθλιπτικές ιδιότητες της 5-HTP σταδιακά εξασθένησε. Παρά το γεγονός αυτό, η χρήση της 5-HTP ως μη συνταγογραφούμενου «φυσικού» αντικαταθλιπτικού συνέχισε να γίνεται σε ευρεία κλίμακα σε ένα μεγάλο ποσοστό χωρών του Δυτικού κόσμου.

Την τελευταία δεκαετία, το 5-HTP επανήλθε σταδιακά στο προσκήνιο. Το 2013, σε μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 60 ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν ένα καταθλιπτικό επεισόδιο, η αντικαταθλιπτική δράση της 5-HTP ήταν εφάμιλλη της φλουοξετίνης<sup>(184)</sup>. Η ελάχιστη ημερήσια δόση 5-HTP για την επίτευξη της αντικαταθλιπτικής δράσης ήταν τα 150 mg ημερησίως, με έναν σημαντικό αριθμό ασθενών εντούτοις να εμφανίζουν κλινική βελτίωση με την λήψη 300 mg. Η κλινική βελτίωση εμφανίστηκε μετά από δύο εβδομάδες συνεχόμενης λήψης, ένα γεγονός που συμπίπτει με τα ευρήματα παλαιότερων μελετών.

Τα παραπάνω επιβεβαιώθηκαν και σε μια πρόσφατη ανασκόπηση και μετα-ανάλυση του συνόλου σχεδόν των διεξαχθεισών μελετών που αφορούσαν στην αποτελεσματικότητα της χορήγησης της 5-HTP στην κατάθλιψη. Οι ερευνητές, ωστόσο, επισημαίνουν την ανάγκη διεξαγωγής μελλοντικών και καλύτερα σχεδιασμένων κλινικών μελετών, προκειμένου να εξασφαλιστούν καλύτερα οι παράμετροι χορήγησης της 5-HTP στην κατάθλιψη (π.χ. διάρκεια χορήγησης, επιλογή ασθενών με βάση τον επικρατούντα υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό της νόσου, π.χ. καλύτερη αποτελεσματικότητα σε πάσχοντες από κατάθλιψη, στους οποίους ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός αφορά στην διαταραχή της σεροτονινεργικής λειτουργίας κ.λ.π.)<sup>(185)</sup>.

## Αγχώδεις διαταραχές

Η χορήγηση της 5-HTP σε πάσχοντες από αγχώδεις διαταραχές (ιδιαίτερα στην αγοραφοβία και τις διαταραχές πανικού) στηρίζεται στην παθογένεση τους, η οποία περιλαμβάνει εν μέρει την δυσλειτουργία των σεροτονινεργικών οδών του εγκεφάλου<sup>(186)</sup>. Η χορήγηση 5-HTP μειώνει την βαρύτητα του άγχους, όπως αυτή καθορίζεται από την κλίμακα του Spielberger (Spielberger State Trait Anxiety Scale (STAI))<sup>(187)</sup> και μειώνει σημαντικά την αντίδραση στην διαδικασία πρόκλησης πανικού, (περιλαμβάνει τον αριθμό και την βαρύτητα των κρίσεων πανικού και το υποκειμενικό άγχος<sup>(188,189)</sup>).

## Ημικρανία

Πληθώρα δεδομένων καταδεικνύουν τον ρόλο της σεροτονίνης στην παθογένεση της ημικρανίας ως εξαιρετικά σημαντικό. Η σεροτονίνη απελευθερώνεται από τους πυρήνες ραφής του εγκεφαλικού στελέχους, όπου εδράζεται το εγκεφαλινοεργικό σύστημα ελέγχου του πόνου<sup>(190)</sup>. Κατά την διάρκεια κρίσης ημικρανίας, τα επίπεδα σεροτονίνης του πλάσματος είναι χαμηλότερα εν συγκρίσει με περιόδους ηρεμίας<sup>(191)</sup>. Φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα της σεροτονίνης του πλάσματος, όπως είναι η ρεζεργίνη, προδιαθέτουν στην εμφάνιση κρίσης, ενώ η ενδοφλέβια χορήγηση σεροτονίνης ή 5-HTP βελτιώνει την βαρύτητα της κρίσης<sup>(192)</sup>.

Η ανεπάρκεια σεροτονίνης μπορεί να οδηγήσει σε μια κατάσταση αυξημένης ευαισθησίας των δομών στις οποίες δρα η σεροτονίνη, αυξάνοντας την αλγογόνο δράση μεσολαβητών, όπως είναι η βραδυκινίνη και μειώνοντας την ουδό του πόνου<sup>(190)</sup>. Η χορήγηση της 5-HTP μπορεί να προφυλάξει από την εμφάνιση ανεπάρκειας σεροτονίνης και πιθανόν να αναστρέψει τις παθοφυσιολογικές διαταραχές που αυτή προκαλεί.

Από τις διεξαχθείσες μελέτες η προληπτική χορήγηση της 5-HTP σε πάσχοντες από ημικρανία φαίνεται ότι μειώνει την συχνότητα, την διάρκεια και την βαρύτητα των κρίσεων με το μεγαλύτερο όφελος να αφορά στην διάρκεια και στην βαρύτητα<sup>(190,193)</sup>, καταδεικνύοντας ότι μπορεί να αποτελέσει μια από τις πρώτες επιλογές στην πρόληψη της ημικρανίας. Μάλιστα, το όφελος από την προληπτική λήψη 5-HTP φαίνεται ότι είναι παρόμοιο του οφέλους από την προληπτική λήψη παραγώγων της εργοταμίνης (όπως η methysergide)<sup>(190)</sup> και προπρανολόλης<sup>(193)</sup>.

## Διαταραχές ύπνου

Η λήψη 5-HTP από φυσιολογικά άτομα συνοδεύεται από αύξηση του χρόνου του REM ύπνου<sup>(194)</sup>, υποδηλώνοντας μια σημαντική επίδραση της 5-HTP επί της φυσιολογίας του ύπνου. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε από μελέτες στις οποίες η 5-HTP χορηγήθηκε σε σχιζοφρενικά παιδιά<sup>(195)</sup> και σε παιδιά με νυχτερινούς τρόμους<sup>(196)</sup>. Ιδιαίτερα στα παιδιά με νυχτερινούς τρόμους η χορήγηση της 5-HTP συνοδεύτηκε από ρύθμιση του επιπέδου διέγερσης και μακροπρόθεσμης μείωσης της συχνότητας των νυχτερινών τρόμων.

## Λοιπές χρήσεις

Η επίδραση της 5-HTP επί της σεροτονινεργικής λειτουργίας έχει ως αποτέλεσμα την πειραματική της χορήγηση σε ένα μεγάλο αριθμό λοιπών παθολογιών με ποικίλη κλινική αποτελεσματικότητα.

- **Παρεγκεφαλιδική αταξία:** η χορήγηση 5-HTP σε πάσχοντες από παρεγκεφαλιδική αταξία είχε ως αποτέλεσμα την βελτίωση ορισμένων κλινικών χαρακτηριστικών (βελτίωση συντονισμού και των δοκιμασιών της κινητικής ισορροπίας) <sup>(197,198)</sup>.
- **Ινομυαλγία:** σε πάσχουσες από ινομυαλγία έχουν περιγραφεί χαμηλά επίπεδα 5-HTP, γεγονός που καταδεικνύει έναν πιθανό ρόλο της 5-HTP στην παθογένεση και πρόγνωση της νόσου <sup>(199,200)</sup>. Σε μια μικρού μεγέθους μελέτη, η θεραπευτική χορήγηση της 5-HTP βελτίωσε σημαντικά όλες τις κλινικές παραμέτρους του συνδρόμου <sup>(201)</sup>.
- **Νόσος του Parkinson:** η χορήγηση 5-HTP στην νόσο του Parkinson διαθέτει μια μακρά ιστορία χρήσης, με τις πρώτες αναφορές να ανευρίσκονται ήδη από την δεκαετία του '70 <sup>(202,203)</sup>. Πιο σύγχρονες μελέτες περιγράφουν σημαντική αποτελεσματικότητα επί της βελτίωσης της κατάθλιψης <sup>(204)</sup> και της επαγόμενης από την λεβοντόπα δυσκινησία <sup>(205)</sup>.
- **Μυόκλονος:** το 5-HTP έχει χρησιμοποιηθεί επικουρικά στην θεραπεία ασθενών με μεθυποξικό μυόκλονο <sup>(206)</sup>, υπερώιο μυόκλονο <sup>(207)</sup> και σύνδρομο κερασέρυθρων κηλίδων-μυόκλονου (cherry-red spot-myooclonus syndrome) <sup>(208)</sup>. Η συγχορήγηση 5-HTP και καρβιντόπα βελτίωσε σημαντικά την βαρύτητα του μυόκλονου ενέργειας και το εύρος των γιγάντιων σωματοαισθητικών προκλητών δυναμικών <sup>(209)</sup>, ενώ η συγχορήγηση βαλπροϊκού νατρίου και 5-HTP ήταν χρήσιμη στον έλεγχο του νωτιαίου μυόκλονου <sup>(210)</sup>.
- **Παχυσαρκία:** η χορήγηση 5-HTP σε παχύσαρκες ενήλικους μείωσε την πρόσληψη τροφής και προκάλεσε απώλεια βάρους <sup>(211-213)</sup>. Ο μηχανισμός πίσω από την απώλεια βάρους περιλαμβάνει την ταχεία επίτευξη αίσθησης κορεσμού <sup>(212,213)</sup> και την μείωση της πρόσληψης υδατανθράκων <sup>(212)</sup>.
- **Αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδης δράση:** η αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδης ικανότητα της 5-HTP αποτελούν βιολογικές δράσεις που περιγράφθηκαν τα τελευταία 15 χρόνια, διευρύνοντας σημαντικά τις πιθανές θεραπευτικές της εφαρμογές. Συγκεκριμένα, η 5-HTP διαθέτει αντιοξειδωτικές ιδιότητες, οι οποίες είναι ισχυρότερες αυτών της βιταμίνης C <sup>(214)</sup>, μειώνουν το επαγόμενο από υπεργλυκαιμία οξειδωτικό στρες <sup>(215)</sup> και διατηρούν την ρευστότητα της κυτταρικής μεμβράνης σε συνθήκες οξειδωτικού στρες <sup>(216)</sup>. Εκτός της αντιοξειδωτικής της δράσης, η 5-HTP αναστέλλει την επαγόμενη από τον λιποπολυσακχαρίτη (LPS) έκφραση του NO και της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), διαδραματίζοντας ρυθμιστικό ρόλο στην ενεργοποίηση κινασών και ενζύμων που εμπλέκονται στην

φλεγμονώδη απόκριση (όπως των εξωκυττάρων σηματοεπαγόμενων κινασών (ERK), της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) και της επαγωγίμης συνθετάσης του NO (iNOS) <sup>(218)</sup>).

## Ασφάλεια λήψης Τρυπτοφάνης και 5-HTP

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

#### Συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες

**Τρυπτοφάνη:** οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την λήψη τρυπτοφάνης αφορούν στο γαστρεντερικό και περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και διάρροια. Σπανιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κεφαλαλγία και υπνηλία.

**5-HTP:** κατ' αντιστοιχία με την λήψη της τρυπτοφάνης, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την λήψη 5-HTP αφορούν στο γαστρεντερικό και περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και διάρροια. Η εμφάνιση και η βαρύτητα των γαστρεντερικών διαταραχών είναι δόσοεξαρτημένη (σπάνιως εμφανίζονται στις συνήθεις δόσεις των 200–300 mg 5-HTP ημερησίως) και οφείλεται στην περιφερική μετατροπή της 5-HTP σε σεροτονίνη, η οποία αυξάνει την κινητικότητα του γαστρεντερικού αυλού. Για την μείωση της πιθανότητας εμφάνισης γαστρεντερικών διαταραχών συνιστάται σταδιακή αύξηση της δόσης. Σε κάθε περίπτωση πάντως οι γαστρεντερικές διαταραχές είναι ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες <sup>(219)</sup>. Σπανιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, κνίδωση και αίσθημα παλμών. Η ενδοφλέβια χορήγηση 5-HTP σε δόσεις 200–300 mg μπορεί να προκαλέσει σύγχυση, διαταραχές μνήμης και συμπεριφοράς (κυρίως κρίση άγχους). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες πάντως είναι εξαιρετικά σπάνιες σε από του στόματος χορήγηση 5-HTP. Στην βιβλιογραφία έχει περιγραφεί μια περίπτωση αντίδρασης σκληροδερμοειδούς τύπου σε συγχορήγηση με καρβιντόπα <sup>(220)</sup> και μια αντίδραση υπομανίας σε συγχορήγηση με αναστολέα MAO <sup>(221)</sup>.

#### Συσχέτιση της Τρυπτοφάνης και της 5-HTP με το σύνδρομο πωσινοφιλίας-μυαλγίας (Eosinophilia-myalgia syndrome (EMS))

Το 1989 και το 1990 περιγράφθηκαν στις ΗΠΑ περισσότερα από 1.500 νεοδιεγνωσθέντα περιστατικά συνδρόμου πωσινοφιλίας-μυαλγίας (EMS), εκ των οποίων 38 απέβησαν μοιραία. Τα περιστατικά αυτά σχετίστηκαν με κατανάλωση τρυπτοφάνης, γεγονός που δημιούργησε μια τεράστια ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια χρήσης της και οδήγησε στην απαγόρευση της κυκλοφορίας από τον FDA. Απεδείχθη, ωστόσο, ότι η εμφάνιση του συνδρόμου προκλήθηκε από την

ύπαρξη επιμόλυνσης σε μια συγκεκριμένη παρτίδα τρυπτοφάνης ενός μοναδικού παρασκευαστή (Showa Denko) και δεν σχετιζόταν παθοφυσιολογικά με τις βιολογικές ιδιότητες της τρυπτοφάνης <sup>(181,182,222)</sup>.

Παρά το γεγονός αυτό, η ευρεία χρήση της περιόριστηκε σημαντικά, κάτι που αντικατοπτρίζεται στην σημαντική μείωση του αριθμού των κλινικών μελετών με τρυπτοφάνη, οι οποίες διεξήχθησαν μετά το 1990. Συγχρόνως, πυροδότησε και αντίστοιχη ανησυχία σχετικά με πιθανή αιτιοπαθογενετική συσχέτιση μεταξύ της λήψης 5-HTP και του συνδρόμου νωσινοφιλίας-μυαλγίας <sup>(223)</sup>. Εντούτοις, η ευρεία χρήση της 5-HTP για πάνω από 20 χρόνια σε παγκόσμιο επίπεδο, χωρίς την περιγραφή καμίας περίπτωσης EMS, καταδεικνύει ότι δεν υπάρχει παθοφυσιολογική συσχέτιση μεταξύ 5-HTP και EMS <sup>(223)</sup>.

### Σύνδρομο σεροτονίνης

Η εμφάνιση του συνδρόμου σεροτονίνης αποτελεί μια θεωρητική πιθανότητα με την λήψη οποιασδήποτε βιολογικά δραστικής ένωσης, η οποία, επιδρώντας στην σεροτονινεργική λειτουργία, αυξάνει τα επίπεδα σεροτονίνης στο ΚΝΣ <sup>(224)</sup>. Παρά ταύτα, δεν έχουν περιγραφεί περιπτώσεις συνδρόμου σεροτονίνης σε χορήγηση τρυπτοφάνης ή 5-HTP ως μονοθεραπεία σε ανθρώπους <sup>(225)</sup>. Η μοναδική περίπτωση συνδρόμου σεροτονίνης αφορά σε σκύλους και προκλήθηκε από υπερδοσολογία λόγω ατυχήματος (κατανάλωση συμπληρωμάτων 5-HTP των ιδιοκτητών τους λόγω ελλιπούς φύλαξης) <sup>(230)</sup>.

Σε ό,τι αφορά στον κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου σεροτονίνης επί συγχορήγησης της τρυπτοφάνης και της 5-HTP με φάρμακα που επηρεάζουν την σεροτονινεργική λειτουργία, έχει περιγραφεί μια περίπτωση εμφάνισης του συνδρόμου σε συγχορήγηση τρυπτοφάνης με φλουοξετίνη <sup>(224)</sup> και μια περίπτωση σε συγχορήγηση 5-HTP με λινεζολίδη <sup>(226)</sup>. Σε ό,τι αφορά στην συγχορήγηση 5-HTP και αντικαταθλιπτικών δεν έχουν περιγραφεί περιπτώσεις πρόκλησης συνδρόμου σεροτονίνης με όλες τις κατηγορίες αντικαταθλιπτικών (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά <sup>(227)</sup>, αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης <sup>(228)</sup> και αναστολείς MAO <sup>(229,146)</sup>).

### Αντενδείξεις

Παρά το γεγονός ότι δεν έχει στοιχειοθετηθεί παθοφυσιολογική συσχέτιση, ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν ως αντένδειξη την χορήγηση τρυπτοφάνης και συμπληρωμάτων 5-HTP σε άτομα με ιστορικό συνδρόμου νωσινοφιλίας-μυαλγίας. Η 5-HTP αντενδείκνυται σε άτομα με καρκινοειδείς όγκους.

### Προφυλάξεις

Λόγω της θεωρητικής πιθανότητας πρόκλησης συν-

δρόμου σεροτονίνης συνιστάται προσοχή στην συγχορήγηση με φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα σεροτονίνης στο ΚΝΣ (αντικαταθλιπτικά όλων των ειδών, αμφεταμίνες, δεξτρομορφάνη, L-Dopa, μεπεριδίνη, λινεζολίδη, τραμαδόλη και Βότανο του Αγίου Ιωάννη (δείτε: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις)).

Άτομα, που πρόκειται να υποβληθούν σε καθορισμένη χειρουργική επέμβαση, συνιστάνται να διακόπτουν την λήψη 5-HTP τουλάχιστον δύο εβδομάδες προ της επέμβασης, λόγω πιθανής αλληλεπίδρασης της 5-HTP με την αναισθητική αγωγή.

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

### Τρυπτοφάνη

Η διατροφική πρόσληψη της τρυπτοφάνης δεν αντενδείκνυται στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Αντιθέτως, η χορήγηση τρυπτοφάνης ως συμπλήρωμα διατροφής συνιστάται να αποφεύγεται τόσο κατά την διάρκεια της κύησης όσο και κατά την διάρκεια της γαλουχίας, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την μακροχρόνια ασφάλεια χορήγησης.

### 5-HTP

Η χορήγηση 5-HTP ως συμπλήρωμα διατροφής συνιστάται να αποφεύγεται τόσο κατά την διάρκεια της κύησης όσο και κατά την διάρκεια της γαλουχίας, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την μακροχρόνια ασφάλεια χορήγησης.

## Αλληλεπιδράσεις

### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Λόγω της θεωρητικής πιθανότητας πρόκλησης συνδρόμου σεροτονίνης συνιστάται προσοχή στην συγχορήγηση της τρυπτοφάνης και της 5-HTP με φάρμακα, συμπληρώματα και βότανα που αυξάνουν τα επίπεδα σεροτονίνης στο ΚΝΣ (αντικαταθλιπτικά όλων των ειδών, αμφεταμίνες, δεξτρομορφάνη, L-Dopa, μεπεριδίνη, λινεζολίδη, τραμαδόλη και Βότανο του Αγίου Ιωάννη). Βιβλιογραφικά περιγράφονται δύο περιπτώσεις συνδρόμου σεροτονίνης, εκ των οποίων μια αφορά σε συγχορήγηση τρυπτοφάνης με φλουοξετίνη <sup>(224)</sup> και μια περίπτωση σε συγχορήγηση 5-HTP με λινεζολίδη <sup>(226)</sup>.

Η συγχορήγηση τρυπτοφάνης και λιθίου μπορεί θεωρητικά να μειώσει την δόση του λιθίου που απαιτείται για τον έλεγχο της διπολικής διαταραχής.

Η συγχορήγηση 5-HTP και καρβιντόπα μειώνει την περιφερική μετατροπή της 5-HTP σε σεροτονίνη (μειώνοντας την πιθανότητα εμφάνισης γαστρεντερικών διαταραχών) και αυξάνει την βιοδιαθεσιμότητα της 5-HTP



στο ΚΝΣ<sup>(231)</sup>. Η συγχορήγηση 5-HTP με μεθυλντόπα ή φαινοξυβενζαμίνη μειώνει την απορρόφηση της 5-HTP από τον εντερικό βλεννογόνο. Η συγχορήγηση 5-HTP με ανταγωνιστές των υποδοχέων σεροτονίνης μειώνει την απορρόφηση τους από το γαστρεντερικό, ενώ η συγχορήγηση της με 5-HT1 αγωνιστές αυξάνει την πιθανότητα γαστρεντερικών διαταραχών.

#### Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά

Η τρυπτοφάνη ανταγωνίζεται με τα υπόλοιπα μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα (LNAA) (φαινυλαλανίνη, τυροσίνη, ιστιδίνη, μεθειονίνη, θρεονίνη, BCAAs) τόσο ως προς την απορρόφηση τους από τον εντερικό βλεννογόνο όσο και ως προς την είσοδό τους στο ΚΝΣ<sup>(11,19-22)</sup>. Ιδι-

αίτερα, όσον αφορά στην είσοδο της τρυπτοφάνης στο ΚΝΣ, αυτή εξαρτάται άμεσα από τον λόγο της τρυπτοφάνης προς τα υπόλοιπα μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα του πλάσματος<sup>(11,24)</sup>, καθώς ο μεταφορέας των αμινοξέων του αιματοεγκεφαλικού φραγμού είναι σχεδόν κορεσμένος σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις αμινοξέων στο πλάσμα<sup>(23)</sup>. Αύξηση του λόγου αυτού, είτε μέσω αύξησης της τρυπτοφάνης του πλάσματος είτε μέσω μείωσης των υπόλοιπων LNAA, μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την συγκέντρωση της τρυπτοφάνης που είναι διαθέσιμη για την σύνθεση της σεροτονίνης στο ΚΝΣ.

Η βιταμίνη Β6 σε ποσότητες >5 mg ενισχύει την περιφερική αποκαρβοξυλίωση της 5-HTP σε σεροτονίνη.

#### Βιβλιογραφία

- Hopkins FG, Cole SW. A contribution to the chemistry of proteids: Part I. A preliminary study of a hitherto undescribed product of tryptic digestion. *J Physiol.* 1901;27:418–28.
- Ellinger A, Flamand C. Über syntetisch gewonnene tryptophan und einige seiner derivate. Hoppe-Selye's *Z Physiol Chemistry.* 1908;55:8–24.
- Stryer L. *Biochemistry.* 4th ed. New York: WH Freeman and Company; 1995.
- Pardridge WM, Oldendorf WH. Kinetic analysis of blood-brain barrier transport of amino acids. *Biochim Biophys Acta.* 1975;401:128–36.
- Oldendorf WH. The blood-brain barrier. *Exp Eye Res.* 1977;25:177–90.
- Boulet L., Faurea P., Florea P., Montéremala J., Ducros V (2017). "Simultaneous determination of tryptophan and 8 metabolites in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry". *Journal of chromatography B* 1054: 36-43.
- Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, Siuzdak G (March 2009). "Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106 (10): 3698–3703.
- Zhang LS, Davies SS. "Microbial metabolism of dietary components to bioactive metabolites: opportunities for new therapeutic interventions". *Genome Med.* 8 (1): 46.
- Ledochowski M, Widner B, Murr C, Sperner-Unterweger B, Fuchs D. "Fructose malabsorption is associated with decreased plasma tryptophan" *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 36 (4): 367–71.
- Ledochowski M, Sperner-Unterweger B, Widner B, Fuchs D. "Fructose malabsorption is associated with early signs of mental depression". *European Journal of Medical Research.* 3 (6): 295–8.
- Wurtman RJ, Hefti F, Melamed E. Precursor control of neurotransmitter synthesis. *Pharmacol Rev.* 1981; 32:315–35.
- Green AR, Aronson JK, Curzon G. Metabolism of an oral tryptophan load. I: Effects of dose and pretreatment with tryptophan. *Br J Clin Pharmacol.* 1980;10:603–10.
- Hood SD, Bell CJ, Nutt DJ. Acute tryptophan depletion. Part I: Rationale and methodology. *Aust N Z J Psychiatry.* 2005;39:558–64.
- Etienne P, Young SN, Sourkes TL. Inhibition by albumin of tryptophan uptake by rat brain. *Nature.* 1976; 262:144–5.
- Yuwiler A, Oldendorf WH, Geller E, et al. Effect of albumin binding and amino acid competition on tryptophan uptake into brain. *J Neurochem.* 1977;28:1015–23
- Sainio EL, Pulkki K, Young SN. L-tryptophan: Biochemical, nutritional and pharmacological agents. *Amino Acids.* 1996;10:21–47.
- Pardridge WM. The role of blood-brain barrier transport of tryptophan and other neutral amino acids in the regulation of substrate-limited pathways of brain amino acid metabolism. *J Neural Transm.* 1979;15(Supplement):43–54.
- Wurtman RJ, Pardridge WM. Summary: Circulating tryptophan, brain tryptophan, and psychiatric disease. *J Neural Transm.* 1979;15(suppl):227–36
- Fernstrom JD. Role of precursor availability in control of monoamine biosynthesis in brain. *Physiol Rev.* 1983; 63:484–546.
- Marsh DM, Dougherty DM, Moeller FG, et al. Laboratory-measured aggressive behavior of women: acute tryptophan depletion and augmentation. *Neuropsychopharmacol.* 2002; 26:660–71.
- Oldendorf WH, Szabo J. Amino acid assignment to one of three blood-brain barrier amino acid carriers. *Am J Physiol.* 1976; 230:94–8.
- Matalon R, Surrendran S, Matalon KM, et al. Future role of large neutral amino acids in transport of phenylalanine into the brain. *Pediatrics.* 2003; 112(6):1570–4.
- Gardiner RM. Transport of amino acids across the blood-brain barrier: Implications for treatment of maternal phenylketonuria. *J Inheret Metab Dis.* 1990;13:627–33
- Lucini V, Lucca A, Catalano M, et al. Predictive value of tryptophan/large neutral amino acid ratio to antidepressant response. *J Affect Disord.* 1996; 36:129–33.
- Lieberman HR, Caballero B, Finer N. The composition of lunch determines afternoon plasma tryptophan ratios in humans. *J Neural Transm.* 1986; 65:211–17.
- Fernstrom JD, Wurtman RJ, Hammarstrom-Wikland B, et al. Diurnal variations in plasma concentrations of tryptophan, tyrosine and other neutral amino acids: Effects of dietary protein intake. *Am J Clin Nutr.* 1979; 32:1912–22.
- Young SN. Behavioral effects of die-

- tary neurotransmitter precursors: Basic and clinical aspects. *Neurosci Biobehav Rev.* 1996; 20:313–23.
28. 85. Ashley DV, Barclay DV, Chauffard FA, et al. Plasma amino acid responses in humans to evening meals of differing nutritional composition. *Am J Clin Nutr.* 1982;36:143–53.
  29. Badawy AA, Morgan CJ, Lovett JW, et al. Decrease in circulating tryptophan availability to the brain after acute ethanol consumption by normal volunteers: Implications for alcohol-induced aggressive behavior and depression. *Pharmacopsychiatry.* 1995;28:93–7.
  30. Dougherty DM, Marsh DM, Mathias CW, et al. The effects of alcohol on laboratory-measured impulsivity after L-Tryptophan depletion or loading. *Psychopharmacol (Berl)* 2007;193:137–50.
  31. Badawy AA. Tryptophan metabolism in alcoholism. *Adv Exp Med Biol.* 1999;467:265–74.
  32. Dougherty DM, Marsh-Richard DM, Mathias CW, et al. Comparison of 50- and 100-g L-tryptophan depletion and loading formulations for altering 5-HT synthesis: Pharmacokinetics, side effects, and mood states. *Psychopharmacol (Berl)* 2008;198:431–45.
  33. Abdulla A-B Badawy (2017). “Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects” *International Journal of Tryptophan Research* 10: 1178646917691938.
  34. Paul L, Ueland PM, Selhub J. Mechanistic perspective on the relationship between pyridoxal 5'-phosphate and inflammation. *Nutr Rev.* 2013;71(4):239–244.
  35. Gin H. Neurobehavioral dysfunction in uremia. *Kidney Int Suppl* 1975, 2:217–221
  36. Hegedus Z, Frank H, Steinman T, Nayak U. Dialysis of plasma soluble lipofuscins in patients with end-stage renal failure. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 1999, 99:355–363,
  37. Moe S, Sprague S. Uremic encephalopathy. *Clin Nephrol* 1994,42:251–256
  38. Topczewska-Bruns J, Tankiewicz A, Pawlak D, Buczek W. Behavioral changes in the course of chronic renal insufficiency in rats. *Pol J Pharmacol* 2001, 53:263–269.
  39. Myint AM. Kynurenines: from the perspective of major psychiatric disorders. *FEBS Journal* 2012, 279:1375–1385.
  40. Holmes EW, Kahn SE. Tryptophan distribution and metabolism in experimental chronic renal insufficiency. *Exp Mol Pathol* 1987, 46:89–101, doi: 10.1016/0014-4800(87)90033-5.
  41. Holmes EW, Russell PM, Kinzler GJ, Reckard CR, Flanigan RC, Thompson KD et al. Oxidative tryptophan metabolism in renal allograft recipients: Increased kynurenine synthesis is associated with inflammation and OKT3 therapy. *Cytokine* 1992, 4:205–213.
  42. Saito K, Heyes MP. Kynurenine pathway enzymes in brain-properties of enzymes and regulation of quinolinic acid synthesis. *Adv Exp Med Biol* 1996, 398:485–492,
  43. Kawashima Y, Sanaka T, Sugino N, Takahashi M, Mizoguchi H. Suppressing effect of quinolinic acid and hippuric acid on bone marrow erythroid growth and lymphocyte blast formation in uremia. *Adv Exp Med Biol* 1987, 223:69–72.
  44. Myint AM, Kim YK. Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Med Hypotheses* 2003, 61:519–525.
  45. Vazquez S, Aquilina JA, Jamie JF, et al. Novel Protein Modification by Kynurenine in Human Lenses. *J Biol Chem.* 2002; 277:4867–73.
  46. Vazquez S, Parker NR, Sheil M, et al. Protein-bound kynurenine decreases with the progression of age-related nuclear cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45:879–83.
  47. Borland LM, Michael AC. Voltammetric study of the control of striatal dopamine release by glutamate. *J Neurochem* 2004, 91:220–229.
  48. Sloan SA, Barres BA. Mechanisms of astrocyte development and their contributions to neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2014, 27:75–81.
  49. Kegela MA., Johansson V., Wetterberg L., Bhat B., Schwieler L., Cannon TD., Schuppe-Koistinen I., Engberg G., Landén M., et al (2017). “Kynurenine acid and psychotic symptoms and personality traits in twins with psychiatric morbidity”. *Psychiatry Research* 247: 105–112.
  50. Holmberg D., Franzen-Rohl E., Idro R., Opoka R.O., Bangirana P., et al (2017). “Cerebrospinal fluid kynurenine and kynurenic acid concentrations are associated with coma duration and long-term neurocognitive impairment in Ugandan children with cerebral malaria”. *Malaria Journal* 16: 303.
  51. Mangas A., Yajeya J., González N., Ruiz I., Duleu S., Geffard M., Covenas R (2017). “Overexpression of kynurenic acid in stroke: An endogenous neuroprotector”. *Annals of Anatomy* 211:33–38.
  52. Kalaska B., Ciborowski M., Domaniewski T., Czyzewska U., Godziene J., Miltik W., Kretowski A., Pawlak D (2016). “Serum metabolic fingerprinting after exposure of rats to quinolinic acid”. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 131:175–182.
  53. Singh R., Kashyap S., Kumar S., Abraham S., Gupta TK., Kayastha AM., Malhotra BD., Saxena PS., Srivastava A., Singh RK (2017). “Excellent storage stability and sensitive detection of neurotoxin quinolinic acid”. *Biosensors and Bioelectronics* 90:224–229
  54. Γερ. Κωνσταντίνου, Χ.Χ. Παπαγεωργίου, Η. Αγγελόπουλος. Το μονοπάτι της κυουρενίνης στη διπλοϊκή διαταραχή Ψυχιατρική 2018, 29:338–348.
  55. Schwarcz R, Pellicciari R. Manipulation of brain kynurenines: glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities. *J Pharmacol Experiment Therapeut* 2002, 303:1–10.
  56. Aguzzi A, Barres BA, Bennett ML. Microglia: scapegoat, saboteur, or something else? *Science* 2013, 339:156–161.
  57. Kirkland JB. Niacin. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 11th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 2014:331–40.
  58. Bourgeois C, Moss J. Niacin. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, White JD, eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*, 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2010:562–9.
  59. Moreschi I, Bruzzone S, Bodrato N, et al. NAADP+ is an agonist of the human P2Y11 purinergic receptor. *Cell Calcium.* 2008; 43(4):344–355.
  60. Huang C, Hu J, Subedi KP, et al. Extracellular adenosine diphosphate ribose mobilizes intracellular Ca<sup>2+</sup> via purinergic-dependent Ca<sup>2+</sup> pathways in rat pulmonary artery smooth muscle cells. *Cell Physiol Biochem.* 2015; 37(5):2043–2059.
  61. Van Praag HM, Lemus C. Monoamine precursors in the treatment of psychiatric disorders. In: Wurtman RJ, Wurtman JJ, editors. *Nutrition and the Brain*. New York: Raven Press; 1986. pp. 89–139.
  62. Berger M, Gray JA, Roth BL (2009). “The expanded biology of serotonin”. *Annual Review of Medicine.* 60: 355–66.
  63. Sanger GJ. 5-Hydroxytryptamine and the gastrointestinal tract: Where next. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2008;29:465–71.
  64. Jones RSG. Tryptamine: A neuro-modulator or neurotransmitter in mammalian brain. *Prog Neurobiol.* 1982;19:117–39.
  65. Marz RB. *Medical Nutrition from Marz*. 2nd ed. Portland, OR: Omni-Press; 1999. pp. 200–5.
  66. Szczepanik M. Melatonin and its influence on immune system. *J Physiol Pharmacol.* 2007; 58S:115–24.
  67. Thor PJ, Krolczyk G, Gil K, et al. Mel-

- atonin and serotonin effects on gastrointestinal motility. *J Physiol Pharmacol.* 2007; 58S:97–103.
68. Brainard GC, Hanifin JP, Rollag MD. Human melatonin regulation is not mediated by the three cone photopic visual system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:433–6.
  69. Brainard GC, Hanifin JP, Rollag MD. Human melatonin regulation is not mediated by the three cone photopic visual system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:433–6.
  70. Brainard GC, Sliney D, Hanifin JP, et al. Sensitivity of the human circadian system to short-wavelength (420-nm) light. *J Biol Rhythms.* 2008; 23:379–86.
  71. Kayumov L, Casper RF, Hawa RJ, et al. Blocking low-wavelength light prevents nocturnal melatonin suppression with no adverse effect on performance during simulated shift work. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2755–61.
  72. Food and Nutrition Board Institute of Medicine. Niacin In Standing Committee on the Scientific Evaluation of DRI and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington DC: National Academy Press; 1998. pp. 123–49.
  73. Drake VJ. Micronutrient information center: Niacin Linus Pauling Institute, Oregon State University. Accessed 20 October 2008. URL: <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/niacin/> 2007.
  74. Guilleminault C, Tharp BR, Cousin D. HVA and 5HIAA CSF measurements and 5HTP trials in some patients with involuntary movements. *J Neurol Sci.* 1973; 18:435–41.
  75. Chadwick D, Jenner P, Harris R, et al. Manipulation of brain serotonin in the treatment of myoclonus. *Lancet.* 1975; 2:434–5.
  76. Maes M, Vandavelde R, Suy E. Influences on cortisol and noradrenergic turnover of healthy controls and depressed patients during L-tryptophan loading. *J Affect Disord.* 1989; 17:173–82.
  77. Den Boer JA, Westernberg HG. Behavioral, neuroendocrine, and biochemical effects of 5-hydroxytryptophan administration in panic disorder. *Psychiatry Res.* 1990;31:267–78.
  78. Maes M, Schotte C, Scharpe S, et al. The effects of glucocorticoids on the availability of L-tryptophan and tyrosine in the plasma of depressed patients. *J Affect Disord.* 1990; 18:121–7.
  79. Traskman-Bendz L, Haskett RF, Zis AP. Neuroendocrine effects of L-tryptophan and dexamethasone. *Psychopharmacol (Berl)* 1986; 89:85–8.
  80. Winokur A, Lindberg ND, Lucki I, et al. Hormonal and behavioral effects associated with intravenous L-tryptophan administration. *Psychopharmacol (Berl)* 1986; 88:213–9.
  81. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA).
  82. WHO/FAO/UNU (World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations/United Nations University), 2007. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation, WHO Technical Report Series, No 935. Geneva.
  83. IoM (Institute of Medicine), 2005. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, 1467 cholesterol, protein, and amino acids. National Academies Press, Washington D.C
  84. Roiser JP, Muller U, Clark L, et al. The effects of acute tryptophan depletion and serotonin transporter polymorphism on emotional processing in memory and attention. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007;10(4):449–61.
  85. Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, et al. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:5308–13.
  86. Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: Physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science.* 1972; 178(4059):414–16.
  87. Carlsson A, Lindqvist M. Dependence of 5-HT and catecholamine synthesis on concentrations of precursor amino acids in rat brain. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1978;303:157–64.
  88. Curzon G. Relationship between plasma, CSF and brain tryptophan. *J Neural Transm.* 1979;15(Suppl):81–92.
  89. Nishikawa M, Kumakura Y, Young SN, et al. Increasing blood oxygen increases an index of 5-HT synthesis in human brain as measured using  $\alpha$ -[11C] methyl-L-tryptophan and positron emission tomography. *Neurochem Int.* 2005;47–556–64.
  90. Young SN, Ervin FR, Pihl RO, et al. Biochemical aspects of tryptophan depletion in primates. *Psychopharmacol (Berl)* 1989; 98:508–11.
  91. Young SN, Smith SE, Pihl RO, et al. Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacol (Berl)* 1985; 87:173–7.
  92. Young SN, Leyton M. The role of serotonin in human mood and social interaction: Insight from altered tryptophan levels. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002; 71:857–65.
  93. Moja EA, Restani P, Corsini E, et al. Cycloheximide blocks the fall of plasma and tissue tryptophan levels after tryptophan-free amino acid mixtures. *Life Sci.* 1991; 49:1121–8.
  94. Young SN. The use of diet and dietary components in the study of factors controlling affect in humans: A review. *J Psychiatry Neurosci.* 1993; 18:235–44.
  95. Carpenter LL, Anderson GM, Pelton GH, et al. Tryptophan depletion during continuous CSF sampling in healthy human subjects. *Neuropsychopharmacol.* 1998;19:26–35.
  96. Taffe MA, Huitron-Resendiz S, Schroeder R, et al. MDMA exposure alters cognitive and electrophysiological sensitivity to rapid tryptophan depletion in rhesus monkeys. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003; 76:141–52.
  97. Williams WA, Shoaf SE, Hommer D, et al. Effects of acute tryptophan depletion on plasma and cerebrospinal fluid tryptophan and 5-hydroxyindoleacetic acid in normal volunteers. *J Neurochem.* 1999; 72:1641–7.
  98. Ellenbogen MA, Young SN, Dean P, et al. Mood response to acute tryptophan depletion in healthy volunteers: Sex differences and temporal stability. *Neuropsychopharmacol.* 1996; 15:465–74.
  99. Park SB, Coull JT, McShane RH, et al. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairments in learning and memory. *Neuropharmacology.* 1994;33:575–88.
  100. Weltzin TE, Fernstrom MH, Fernstrom JD, et al. Acute tryptophan depletion and increased food intake and irritability in bulimia nervosa. *Am J Psychiatry.* 1994a; 152:1668–71.
  101. Kaye WH, Gendall KA, Fernstrom MH, et al. Effects of acute tryptophan depletion on mood in Bulimia Nervosa. *Biol Psychiatry.* 2000; 47:151–7.
  102. Porter RJ, Lunn BS, Walker LLM, et al. Cognitive deficit induced by acute tryptophan depletion in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 2000; 157:638–40.
  103. Bell CJ, Hood SD, Nutt DJ. Acute tryptophan depletion. Part II: clinical effects and implications. *Aust NZ J Psychiatry.* 2005; 39:565–74.
  104. Moja EA, Antinoro E, Cesa-Bianchi M, et al. Increase in stage 4 sleep after ingestion of a tryptophan-free diet in humans. *Pharmacol Res Commun.* 1984; 16:909–14.
  105. Bhatti T, Gillin JC, Seifritz E, et al. Effects of a tryptophan-free amino acid drink challenge on normal human sleep electroencephalogram and

- mood. *Biol Psychiatry*. 1998; 43:52–9.
106. Benkelfat C, Ellenbogen MA, Dean P, et al. Mood-lowering effect of tryptophan depletion. Enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:687–97.
  107. Gessa GL, Biggio G, Fadda F, et al. Effect of the oral administration of tryptophan-free amino acid mixtures on serum tryptophan, brain tryptophan and serotonin metabolism. *J Neurochem*. 1974;22:869–70.
  108. Munafo MR, Hayward G, Harmer C. Selective processing of social threat cues following acute tryptophan depletion. *J Psychopharmacol*. 2006;20:33–9.
  109. Rubinsztein JS, Rogers RD, Riedel WJ, et al. Acute dietary tryptophan depletion impairs maintenance of “affective set” and delayed visual recognition in healthy volunteers. *Psychopharmacol (Berl)* 2001;154:319–26.
  110. Riedel WJ, Sobczak S, Schmitt JA. Tryptophan modulation and cognition. *Adv Exp Med Biol*. 2003;527:207–13.
  111. Van der Does AJ. The effects of tryptophan depletion on mood and psychiatric symptoms. *J Affect Disord*. 2001;64:107–19.
  112. Menkes DB, Coates DC, Fawcett JP. Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *J Affect Disord*. 1994;32:37–44.
  113. Weltzin TE, Fernstrom JD, McConaha C, et al. Acute tryptophan depletion in bulimia: Effects on large neutral amino acids. *Biol Psychiatry*. 1994b;35:388–97.
  114. Smith KA, Clifford EM, Hockney RA, et al. Effect of tryptophan depletion on mood in male and female volunteers: A pilot study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 1997;12:111–7.
  115. Quintin P, Benkelfat C, Launay JM, et al. Clinical and neurochemical effect of acute tryptophan depletion in unaffected relatives with bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry*. 2001;50:184–190
  116. Klaasen T. Mood effects of 24-hour tryptophan depletion in healthy first-degree relatives of patients with affective disorders. *Biol Psychiatry*. 1999;46:489–97.
  117. Sobczak S, Honig A, Nicolson NA, et al. Effects of acute tryptophan depletion on mood and cortisol release in first-degree relatives of type I and type II bipolar patients and healthy matched controls. *Neuropsychopharmacol*. 2002;27:834–42.
  118. Neumeister A, Konstantinidis A, Stastny J, et al. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5HTTLPR and behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:613–20.
  119. Talbot PS, Watson DR, Barrett SL, et al. Rapid tryptophan depletion improves decision-making cognition in healthy humans without affecting reversal learning or set shifting. *Neuropsychopharmacol*. 2006;31:1519–29.
  120. Neumeister A, Habeler A, Praszak-Rieder N, et al. Tryptophan depletion: A predictor of future depressive episodes in seasonal affective disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14:313–5.
  121. Moreno FA, Heninger GR, McGahuey CA, et al. Tryptophan depletion and risk of depression relapse: A prospective study of tryptophan depletion as a potential predictor of depressive episodes. *Biol Psychiatry*. 2000;48:327–9.
  122. Sambeth A, Blokland A, Harmer C, et al. Sex differences in the effect of acute tryptophan depletion on declarative episodic memory: A pooled analysis of nine studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31:516–29.
  123. Riedel WJ, Klaassen T, Deutz NE, et al. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairment in memory consolidation. *Psychopharmacol*. 1999;27:362–9.
  124. Schmitt JAJ, Wingen M, Ramaekers JG, et al. Serotonin and human cognitive performance. *Curr Pharm Des*. 2006;12:2473–86.
  125. Schmitt JAJ, Jorissen BL, Sobczak S, et al. Tryptophan depletion impairs memory consolidation but improves focused attention in healthy young volunteers. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2000;14:21–9.
  126. McAllister-Williams RH, Massey AE, Rugg MD. Effects of tryptophan depletion on brain potential correlates of episodic memory retrieval. *Psychopharmacol*. 2002;160:434–42.
  127. Harrison BJ, Oliver JS, Norman TR, et al. Selective effects of acute serotonin and catecholamine depletion on memory in healthy women. *J Psychopharmacol*. 2004;18:32–40.
  128. Sobczak S, Riedel WJ, Booij L, et al. Cognition following acute tryptophan depletion: Differences between first-degree relatives of bipolar disorder patients and matched healthy control volunteers. *Psychol Med*. 2002;32:503–15.
  129. Kilkens TO, Honig A, Van Nieuwenhoven MA, et al. Acute tryptophan depletion affects brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls. *Gut*. 2004;53:17, 94–1800.
  130. Scholtissen B, Verhey FR, Adam JJ, Prickaerts J, Leentjens AF. Effects of acute tryptophan depletion on cognition, memory and motor performance in Parkinson’s disease. *J Neurol Sci*. 2006;248:259–65.
  131. Clarke HF, Dalley JW, Crofts HS, et al. Cognitive inflexibility after prefrontal serotonin depletion. *Science*. 2004;304:878–80.
  132. Riedel WJ. Cognitive changes after acute tryptophan depletion: what can they tell us. *Psychol Med*. 2004;34:3–8.
  133. Smith SE, Pihl RO, Young SN, et al. Elevation and reduction of plasma tryptophan and their effects on aggression and perceptual sensitivity in normal males. *Agg Behav*. 1986;12:393–407.
  134. Dougherty DM, Moeller FG, Bjork JM, Marsh DM. Plasma L-tryptophan depletion and aggression. *Adv Exp Med Biol*. 1999;467:57–65.
  135. LeMarquand DG, Benkelfat C, Pihl RO, et al. Behavioral disinhibition induced by tryptophan depletion in nonalcoholic young men with multigenerational family histories of paternal alcoholism. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1771–9.
  136. Crean J, Richards JB, de Wit H. Effect of tryptophan depletion on impulsive behavior in men with or without a family history of alcoholism. *Behav Brain Res*. 2002;136:349–57.
  137. Crockett MJ, Clark L, Tabibnia G, et al. Serotonin modulates behavioral reactions to unfairness. *Science*. 2008;320:1739.
  138. Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M, et al. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from non-impulsive violent behavior. *Life Sci*. 1983;33:2609–14.
  139. Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, et al. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders: Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:587–99.
  140. Virkkunen M, Rawlings R, Tokola R, et al. CSF biochemistries, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:20–77.
  141. Soubrié P. Reconciling the role of central serotonin neurons in human and animal behavior. *Behav Brain Sci*. 1986;9:319–64.
  142. LeMarquand DG, Pihl RO, Young SN, et al. Tryptophan depletion, executive functions, and disinhibition in aggressive, adolescent males. *Neuropsychopharmacol*. 1998;19:333–41.
  143. Dawn M Richard, et al. L-Tryptophan: Basic Metabolic Functions, Behavioral Research and Therapeutic Indications. *Int J Tryptophan Res*. 2009; 2: 45–60.
  144. Lauer JW, Inskip WM, Bemsohn J, et al. Observations on schizophrenic

- patients after iproniazid and tryptophan. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1958;80:122–30.
145. Sidransky H. Tryptophan: Biochemical and Health Implications. CRC Press; Boca Raton, FL: 2002.
  146. Lopez-Ibor Alino, JJ Ayusu, Gutierrez JL, Montejo Iglesias L. Tryptophan and a MAOI (nialamide) in the treatment of depression: A double-blind study. *Int Pharmacopsychiatry*. 1973;8:145–51.
  147. Glassman AH, Platman SR. Potentiation of a monoamine oxidase inhibitor by tryptophan. *J Psychiatr Res*. 1969;7(2):83–8.
  148. Coppen A, Whybrow PC, Noguera R, et al. The comparative antidepressant value of tryptophan and imipramine with and without attempted potentiation by liothyronine. *Arch Gen Psychiatry*. 1972;26(3):234–41.
  149. Jensen K, Fruensgaard K, Ahlfors UG, et al. Tryptophan/imipramine in depression (letter) *Lancet*. 1975;2(7942):920.
  150. Rao B, Broadhurst AD. Tryptophan and depression (letter) *Br Med J*. 1976;1(6007):460.
  151. Thomson J, Rankin H, Ashcroft G, et al. The treatment of depression in general practice: a comparison of tryptophan, amitriptyline, and a combination of tryptophan and amitriptyline with placebo. *Psychol Med*. 1982;12(4):741–51.
  152. Shaw DM, Johnson AL, MacSweeney DA. Tricyclic antidepressants and tryptophan in unipolar affective disorder. *Lancet*. 1972;2(7789):1245.
  153. Walinder J, Skott A, Carlsson A, et al. Potentiation of the antidepressant action of clomipramine by tryptophan. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(11):1384–89.
  154. D'Elia G, Lehmann J, Raotma H. Evaluation of the combination of tryptophan and ECT in the treatment of depression: I. Clinical analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 1977;56(4):303–18.
  155. MacSweeney DA. Treatment of unipolar depression (letter) *Lancet*. 1975;2(7933):510–11.
  156. Carroll BJ, Mowbray RM, Davies B. Sequential comparison of tryptophan with ECT in severe depression. *Lancet*. 1970;1(7654):967–9.
  157. Herrington RN, Bruce A, Johnstone EC. Comparative trial of tryptophan and ECT in severe depressive illness. *Lancet*. 1974;2(7883):731–4.
  158. Lam RW, Levitan RD, Tam EM, et al. Tryptophan augmentation of light therapy in patients with seasonal affective disorder. *Can J Psychiatry*. 1997;42(4):303–6.
  159. Ghadirian A, Murphy BEP, Gendron MJ. Efficacy of light versus tryptophan therapy in seasonal affective. *J Affect Disord*. 1998;50:23–7.
  160. Steinberg S, Annable L, Young S, et al. A placebo-controlled clinical trial of tryptophan in premenstrual dysphoria. *Biol Psychiatry*. 1999;45:313–20.
  161. Hrboticky N, Leiter LA, Anderson GH. Menstrual cycle effects on the metabolism of tryptophan loads. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:46–52.
  162. Korneer E, Bertha G, Flooh E, et al. Sleep-inducing effect of L-tryptophan. *Eur Neurol*. 1986;25:75–81.
  163. Schneider-Helmert D, Spinweber CL. Evaluation of tryptophan for treatment of insomnia: A review. *Psychopharmacol (Ber)* 1986;89:1–7.
  164. Hartmann E, Spinweber CL. Sleep induced by L-tryptophan: Effect of dosages within the normal dietary intake. *J Nerv Ment Dis*. 1979;167(8):497–9.
  165. Lieberman HR, Corkin S, Spring BJ, et al. The effects of dietary neurotransmitter precursors on human behavior. *Am J Clin Nutr*. 1985;42:366–70.
  166. Schmidt HS. Tryptophan in the treatment of impaired respiration in sleep. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1983;19:625–9.
  167. Bowen DJ, Spring B, Fox E. Tryptophan and high-carbohydrate diets as adjuncts to smoking cessation therapy. *J Behav Med*. 1991;14:97–110.
  168. Etzel KR, Stockstill JW, Rugh JD, et al. Tryptophan supplementation for nocturnal bruxism: Report of negative results. *J Craniomandib Disord*. 1991;5(2):115–20.
  169. Stockstill J, McCall W, Gross A, et al. The effect of tryptophan supplementation and dietary instruction on chronic myofascial pain. *J Am Dent Assoc*. 1989;118(4):457–60.
  170. Hinz M, Stein A, Uncini T. 5-HTP efficacy and contraindications. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:323–328.
  171. Meyers S. Use of neurotransmitter precursors for treatment of depression. *Altern Med Rev* 2000;5:64–71.
  172. Ogyu K, Kubo K, Noda Y, et al. Kynurenine pathway in depression: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;90:16–25.
  173. Agudelo LZ, Femenia T, Orhan F, et al. Skeletal muscle PGC-1α1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell*. 2014;159:33–45.
  174. Fujiwara, J., Otsuki, S., 1974. Sub-type of affective psychoses classified by response on amine precursors and monoamine metabolism. *Psychiatry and ClinicalNeurosciences* 28, 93–100.
  175. Van Praag, H.M., 1984. Studies in the mechanism of action of serotonin precursors in depression. *Psychopharmacology Bulletin* 20, 599–602.
  176. Nakajima, T., Kudo, Y., Kaneko, Z., 1978. Clinical evaluation of 5-hydroxy-L-tryptophan as an antidepressant drug. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica* 32 (2), 223–230.
  177. Zmilacher, K., Battagay, R., Gastpar, M., 1988. L-5-Hydroxytryptophan alone and in combination with a peripheral decarboxylase inhibitor in the treatment of depression. *Neuropsychobiology* 20, 28–35.
  178. Angst, J., Woggon, B., Schoepf, J., 1977. The treatment of depression with L-5-hydroxytryptophan versus imipramine. *Archiv fur Psychiatrie undNervenkrankheiten*224, 175–186.
  179. Van Praag, H.M., 1979. Central serotonin: In: its relation to depression vulnerability, depression, prophylaxis., Obiols, J., Ballus, C., Gastpar, E., Pujol, J. (Eds.), *Biological Psychiatry Today*. Elsevier, Amsterdam, pp. 485–498.
  180. Poldinger, W., Calencline, B., Schwarz, W., 1991. A functional dimensional approach to depression: serotonin deficiency as a target syndrome in a comparison of 5-hydroxytryptophan and fluvoxamine. *Psychopathology* 24,53–81.
  181. Shapiro S. Tryptophan produced by Showa Denko and epidemic eosinophilia-myalgia syndrome-comment. *J Rheumatol*. 1996;23:89–91.
  182. Kilbourne E.M., Philen R.M., Kamb M.L., Falk H. Tryptophan produced by Showa Denko and epidemic eosinophilia-myalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1996;23:81–88.
  183. Mayeno AN, Gleich GJ. The Eosinophilia-Myalgia syndrome: lessons from Germany. *Mayo Clin Proc*. 1994;69:702–704.
  184. Purushottam Jangid et al. Comparative study of efficacy of l-5-hydroxytryptophan and fluoxetine in patients presenting with first depressive episode. *Asian J Psychiatr*. 2013 Feb;6(1):29-34.
  185. Florian Javelle, Amit Lampit, Wilhelm Bloch, Peter Häussermann, Sheri L Johnson, Philipp Zimmer .Effects of 5-hydroxytryptophan on distinct types of depression: a systematic review and meta-analysis .*Nutrition Reviews*, Volume 78, Issue 1, January 2020, Pages 77–8.
  186. Kahn R.S., Westenberg H.G.M., Verhoeven W.M.A., Gispendedied C.C., Kamerbeek W.D.J. Effect of a serotonin precursor and uptake inhibitor in anxiety disorders-a double-blind comparison of 5-hydroxytryptophan, clomipramine and placebo. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 1987;2:33–45.
  187. Kahn R.S., Westenberg H.G.M. L-5-hydroxytryptophan in the treatment of anxiety disorders. *J. Affect. Disord*. 1985;8:197–200.
  188. Schruers K., van Diest R., Overbeek T., Griez E. Acute l-5-hydroxytryp-

- tophan administration inhibits carbon dioxide-induced panic in panic disorder patients. *Psychiatry Res.* 2002;113:237–243.
189. Eduard Maron, Jakov Shlik, and David J. Nutt. Tryptophan Research in Panic Disorder *Int J Tryptophan Res.* 2008; 1: 3–12.
  190. Titus F., Davalos A., Alom J., Codina A. 5-hydroxytryptophan versus methysergide in the prophylaxis of migraine-randomized clinical-trial. *Eur. Neurol.* 1986;25:327–329.
  191. D A Curran, H Hinterberger, J W Lance. Total plasma serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. *Brain.* 1965 Dec;88(5):997–1010.
  192. Robert W. Kimball, Arnold P. Friedman, Edward Vallejo .Effect of serotonin in migraine patients. *Neurology*, February 01, 1960; 10 (2)
  193. Maissen C.P., Ludin H.P. Comparative efficacy of 5-hydroxytryptophan and propranolol in interval treatment of migraine. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1991;121:1585–1590.
  194. Wyatt R.J., Zarcone V., Engelman K., Dement W.C., Snyder F., Sjoerdsma A. Effects of 5-hydroxytryptophan on the sleep of normal human subjects. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1971;30:505–509.
  195. Zarcone V., Kales A., Scharf M., Tan T.L., Simmons J.Q., Dement W.C. Repeated oral ingestion of 5-hydroxytryptophan. The effect on behavior and sleep processes in two schizophrenic children. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1973;28:843–846.
  196. Bruni O., Ferri R., Miano S., Verrillo E. L-5-hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children. *Eur. J. Pediatrics.* 2004;163:402–407.
  197. Trouillas P., Brudon F., Adeleine P. Improvement of cerebellar-ataxia with levorotatory form of 5-hydroxytryptophan-a double-blind-study with quantified data-processing. *Arch. Neurol.* 1988;45:1217–1222.
  198. Trouillas P., Serratrice G., Laplane D., Rascol A., Augustin P., Barroche G., Clanet M., Degos C.F., Desnuelle C., Dumas R., et al. Levorotatory form of 5-hydroxytryptophan in Friedreich's ataxia-results of a double-blind drug-placebo cooperative study. *Arch. Neurol.* 1995;52:456–460.
  199. Rus A., Molina F., Del Moral M.L., Ramirez-Exposito M.J., Martinez-Martos J.M. Catecholamine and indolamine pathway: A case-control study in fibromyalgia. *Biol. Res. Nurs.* 2018;20:577–586.
  200. Maffei M.E. Fibromyalgia: Recent advances in diagnosis, classification, pharmacotherapy and alternative remedies. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:7877.
  201. Caruso I., Puttini P.S., Cazzola M., Azzolini V. Double-blind-study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *J. Int. Med Res.* 1990;18:201–209.
  202. Sano I., Taniguchi K. [l-5-hydroxytryptophan(l-5-htp) therapy of Parkinson's disease. 2] *Munch. Med. Wochenschr.* (1950) 1972;114:1717–1719.
  203. Chase T.N. 5-hydroxytryptophan in parkinsonism. *Lancet (London, England)* 1970;2:1029–1030.
  204. Meloni M., Puligheddu M., Carta M., Cannas A., Figorilli M., Defazio G. Efficacy and safety of 5-hydroxytryptophan on depression and apathy in Parkinson's disease: A preliminary finding. *Eur. J. Neurol.* 2020;27:779–786
  205. Meloni M., Puligheddu M., Carta M., Cannas A., Figorilli M., Defazio G. Efficacy and safety of 5-Hydroxytryptophan on levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease: A preliminary finding. *Journal of the Neurological Sciences.* Volume 415, 15 August 2020, 116869.
  206. Growdon J.H., Young R.R., Shahani B.T. L-5-hydroxytryptophan in treatment of several different syndromes in which myoclonus is prominent. *Neurology.* 1976;26:1135–1140.
  207. Magnussen I., Dupont E., Prange-Hansen A., de Fine Olivarius B. Palatal myoclonus treated with 5-hydroxytryptophan and a decarboxylase-inhibitor. *Acta Neurol. Scand.* 1977;55:251–253.
  208. Gascon G., Wallenberg B., Daif A.K., Ozand P. Successful treatment of cherry red spot myoclonus syndrome with 5-hydroxytryptophan. *Ann. Neurol.* 1988;24:453–455.
  209. Nakano K., Hayakawa T., Shishikura K., Ohsawa M., Suzuki H., Fukuyama Y. Improvement of action myoclonus by an administration of 5-hydroxytryptophan and carbidopa in a child with muscular subsarcolemmal hyperactivity. *Brain Dev.* 1990;12:516–520.
  210. Jimenezjimenez F.J., Roldan A., Zancada F., Molinaarjona J.A., Fernandez ballesteros A., Santos J. Spinal myoclonus-successful treatment with the combination of sodium valproate and l-5-hydroxytryptophan. *Clin. Neuropharmacol.* 1991;14:186–190.
  211. Ceci F., Cangiano C., Cairella M., Cascino A., Delben M., Muscaritoli M., Sibilia L., Fanelli F.R. The effects of oral 5-hydroxytryptophan administration on feeding-behavior in obese adult female subjects. *J. Neural. Transm.* 1989;76:109–117.
  212. Cangiano C., Ceci F., Cascino A., Delben M., Laviano A., Muscaritoli M., Antonucci F., Rossifanelli F. Eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects treated with 5-hydroxytryptophan. *Am. J. Clin. Nutr.* 1992;56:863–867.
  213. Rondanelli M, Opizzi A, Faliva M, Bucci M, Perna S. Relationship between the absorption of 5-hydroxytryptophan from an integrated diet, by means of Griffonia simplicifolia extract, and the effect on satiety in overweight females after oral spray administration. *Eat Weight Disord.* 2012 Mar; 17(1):e22-8.
  214. Keithahn C., Lerchl A. 5-hydroxytryptophan is a more potent in vitro hydroxyl radical scavenger than melatonin or vitamin c. *J. Pineal Res.* 2005;38:62–66.
  215. Derlacz R.A., Sliwiska M., Piekutowska A., Winiarska K., Drozak J., Bryla J. Melatonin is more effective than taurine and 5-hydroxytryptophan against hyperglycemia-induced kidney-cortex tubules injury. *J. Pineal Res.* 2007;42:203–209.
  216. Reyes-Gonzales M.C., Fuentes-Broto L., Martinez-Ballarín E., Miana-Mena F.J., Berzosa C., Garcia-Gil F.A., Aranda M., Garcia J.J. Effects of tryptophan and 5-hydroxytryptophan on the hepatic cell membrane rigidity due to oxidative stress. *J. Membr. Biol.* 2009;231:93–99.
  217. Bae S.J., Lee J.S., Kim J.M., Lee E.K., Han Y.K., Kim H.J., Choi J., Ha Y.M., No J.K., Kim Y.H., et al. 5-hydroxytryptophan inhibits tert-butylhydroperoxide (t-bhp)-induced oxidative damage via the suppression of reactive species (rs) and nuclear factor-kappa b (nf-kappa b) activation on human fibroblast. *J. Agric. Food Chem.* 2010;58:6387–6394.
  218. Chae H.S., Kang O.H., Choi J.G., Oh Y.C., Lee Y.S., Jang H.J., Kim J.H., Park H., Jung K.Y., Sohn K.H., et al. 5-hydroxytryptophan acts on the mitogen-activated protein kinase extracellular-signal regulated protein kinase pathway to modulate cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression in raw 264.7 cells. *Biol. Pharm. Bull.* 2009;32:553–557.
  219. W F Byerley, L L Judd, F W Reimherr, B I GROSSER. 5-Hydroxytryptophan: a review of its antidepressant efficacy and adverse effects. *J Clin Psychopharmacol.* 1987 Jun;7(3):127-37.
  220. E M Sternberg, M H Van Woert, S N Young, I Magnussen, H Baker, S Gauthier, C K Osterland. Development of a scleroderma-like illness during therapy with L-5-hydroxytryptophan and carbidopa. *N Engl J Med.* 1980 Oct 2;303(14):782-7.
  221. José V. Pardo, M.D. Mania following addition of hydroxytryptophan to monoamine oxidase inhibitor. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012 Jan; 34(1): 102. e13–102.e14.
  222. Food and Drug Administration. Impu-

- rities confirmed in dietary supplement 5-hydroxy-L-tryptophan, <<http://vm.cfsan.fda.gov/~lrd/tp5htrp.html>> August 31, 1998.
223. Yesu T Das, Manashi Bagchi, Debasish Bagchi, Harry G Preuss. Safety of 5-hydroxy-L-tryptophan. *Toxicol Lett*. 2004 Apr 15;150(1):111-22.
224. Lane R, Baldwin D. Selective serotonin reuptake inhibitor induced serotonin syndrome: review. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(Jun):208-21.
225. Erick H. Turner, Aaron D. Blackwell. 5-Hydroxytryptophan plus SSRIs for interferon-induced depression: Synergistic mechanisms for normalizing synaptic serotonin. *Medical Hypotheses* (2005) 65, 138-144.
226. María Isabel, Ostabal Artigas .Serotonergic syndrome due to interaction between linezolid and 5-hydroxytryptophan. *Med Clin (Barc)*. 2015 Dec 21;145(12):e37-8.
227. Meltzer H, Bastani B, Jayathilake K, Maes M. Fluoxetine but not tricyclic antidepressants, potentiates the 5-hydroxytryptophan-mediated increase in plasma cortisol and prolactin secretion in subjects with major depression or with obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1997;17:1-11.
228. Nardini M, De Stefano R, Iannuccelli M, Borghesi R, Battistini N. Treatment of depression with L-5-hydroxytryptophan combined with chlorimipramine, a double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Res* 1983;3:239-50.
229. Kline N, Sacks W. Treatment of depression with an MAO inhibitor followed by 5-HTP –an unfinished research project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1980;280:233-41.
230. Gwaltney-Brant SM, Albrechtsen JC, Khan SA. 5-Hydroxytryptophan toxicosis in dogs: 21 cases (1989-1999). *J Am Vet Med Assoc* 2000;216:1937-40.
231. Smarius L., Jacobs G.E., Hoeberechts-Lefrandt D.H.M., de Kam M.L., van der Post J.P., de Rijk R., van Pelt J., Schoemaker R.C., Zitman F.G., Pharmacology of rising oral doses of 5-hydroxytryptophan with carbidopa. *J. Psychopharmacology*. 2008;22:426-433.

## 47. Ταυρίνη

### Εισαγωγή

Η χαρακτηριστική ονομασία της ταυρίνης (2-αμινο-αιθανοσουλφονικό οξύ) οφείλεται στην ανακάλυψή της, καθώς για πρώτη φορά απομονώθηκε στην χολή ταύρου, το 1827, από τους Γερμανούς φυσιολόγους Tiedemann και Gmellin <sup>(1)</sup>. Αργότερα, απομονώθηκε και στην χολή του ανθρώπου από τον άγγλο χημικό Edmund Ronalds <sup>(2)</sup>.

Στον άνθρωπο αποτελεί ένα από τα αφθονότερα χαμηλού μοριακού βάρους συστατικά, καθώς αντιστοιχεί στο 0,1% του σωματικού βάρους (ένας άνθρωπος 70 κιλών περιέχει έως και 70 gr ταυρίνης). Η ταυρίνη βρίσκεται σε αφθονία στο ζωικό βασίλειο, ενώ απουσιάζει πλήρως ή ανευρίσκεται μόνο σε ίχνη στο φυτικό.

Παρά το γεγονός ότι ταξινομείται στα αμινοξέα, η ταυρίνη δεν αποτελεί αμινοξύ σύμφωνα με τον κλασικό βιοχημικό ορισμό, καθώς στερείται καρβοξυλομάδας. Στην θέση της καρβοξυλικής ομάδας περιέχει σουλφονική ομάδα και ως εκ τούτου μπορεί να θεωρηθεί ως το «σουλφονικό» ανάλογο της β-αλανίνης. Εν αντιθέσει με την καρβοξυλομάδα, η σουλφονική ομάδα χαρακτηρίζεται από πολύ υψηλή οξύτητα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η ταυρίνη να ανευρίσκεται στον οργανισμό σχεδόν κατ' αποκλειστικότητα στην διοντική (zwitterionic) μορφή της, η οποία αποκτάται αμέσως με την διάλυση στο νερό, ακόμη και σε φυσιολογικό pH (**Εικόνα 47.1**). Η διοντική μορφή προσδίδει στην ταυρίνη ιδιαίτερες φυσικοχημικές ιδιότητες, οι οποίες μεταφράζονται σε μοναδικά βιολογικά χαρακτηριστικά. Πιο συγκεκριμένα, η διοντική μορφή καθιστά την ταυρίνη ως υψηλά υδατοδιαλυτό και χαμηλά λιπόφιλο μόριο, γεγονός που καθιστά δύσκολη την διέλευσή της μέσω των κυτταρικών μεμβρανών.

Η ταυρίνη δεν λαμβάνει μέρος στην πρωτεϊνική σύνθεση, αλλά συναντάται είτε ως ελεύθερο αμινοξύ είτε σε μικρά πολυπεπίδια <sup>(3)</sup>. Ωστόσο, δεν έχει ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα ειδική αμινοάκυλο-tRNA συνθετάση της ταυρίνης, με ικανότητα αναγνώρισης και ενσωμάτωσής της σε μόριο tRNA.

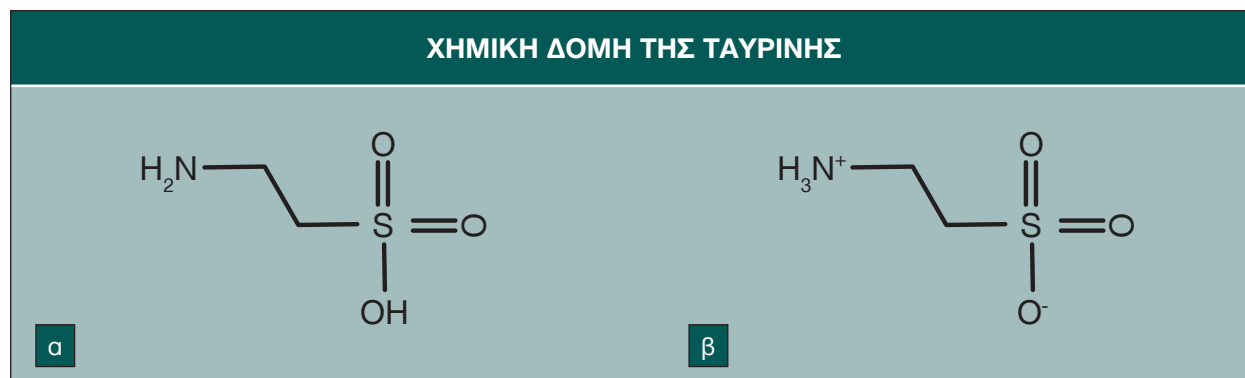
Από την ανακάλυψη της έως και τα μέσα της δεκαετίας του '70, η ταυρίνη θεωρείτο ως τελικό προϊόν του μεταβολισμού των θειούχων αμινοξέων, χωρίς να κατέχει σημαντικές βιολογικές και βιοχημικές ιδιότητες, πέραν της σύζευξης των χολικών οξέων. Από το 1975 και έπειτα άρχισε να γίνεται αντιληπτή η σπουδαιότητά της ως διατροφικό συστατικό <sup>(4,5)</sup> και ο ρόλος που διαδραματίζει σε μια πληθώρα σημαντικών βιολογικών λειτουργιών, όπως η σταθεροποίηση των κυτταρικών μεμβρανών, η ωσμορύθμιση, η ρύθμιση των ενδοκυττάρων επιπέδων ασβεστίου και η συμμετοχή σε συστήματα αποτοξίνωσης <sup>(6-8)</sup>.

Πλέον, η ταυρίνη θεωρείται ως ένα απαραίτητο αμινοξύ για την ανάπτυξη του οργανισμού <sup>(9)</sup>, ενώ η έλλειψή της έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση μιας μεγάλης κατηγορίας παθολογικών καταστάσεων, όπως μυοκαρδιοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, επιληψία, εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς κ.α. <sup>(10,11)</sup>.

## Μεταβολισμός Ταυρίνης

### Ενδογενής βιοσύνθεση Ταυρίνης

Η ταυρίνη συντίθεται ενδογενώς από την κυστεΐνη στο μεταβολικό μονοπάτι της διαθείωσης. Σε αυτό το μεταβολικό μονοπάτι, η ομοκυστεΐνη, που δεν επαναμεθυλιώνεται σε μεθειονίνη, ενώνεται με ένα μόριο σερίνης και μετατρέπεται σε κυσταθειονίνη με την δράση του ενζύμου β-συνθετάση της κυσταθειονίνης (cystathionine β synthase, CBS). Στην συνέχεια, η



**Εικόνα 47.1: α) Χημική δομή της Ταυρίνης.** Εν αντιθέσει με τα αμινοξέα, η ταυρίνη στερείται καρβοξυλομάδας. Στην θέση της καρβοξυλικής ομάδας περιέχει σουλφονική ομάδα και ως εκ τούτου μπορεί να θεωρηθεί ως το “σουλφονικό” ανάλογο της β-αλανίνης, **β) Διόν (zwitterion) Ταυρίνης.** Η διοντική μορφή προκύπτει από την διάλυση της ταυρίνης στο ύδωρ και προσδίδει στην ταυρίνη ιδιαίτερες φυσικοχημικές ιδιότητες. Συγκεκριμένα, καθιστά την ταυρίνη ως υψηλά υδατοδιαλυτό και χαμηλά λιπόφιλο μόριο, γεγονός που καθιστά δύσκολη την διέλευσή της μέσω των κυτταρικών μεμβρανών.



κυσταθειονίνη καταβολίζεται σε κυστεΐνη και α-κετοβουτυρικό οξύ με την δράση του ενζύμου γ-λυάση της κυσταθειονίνης (cystathionine gamma-lyase, CTH). Και τα δυο ένζυμα απαιτούν την ύπαρξη B6 (ως P5P/5-φωσφορική πυριδοξάλη) ως συνενζύμου. Η σχηματιζόμενη κυστεΐνη χρησιμοποιείται περαιτέρω στην πρωτεϊνοσύνθεση, στην σύνθεση γλουταθειονίνης και στην σύνθεση ταυρίνης.

Αναλυτικότερα, η σύνθεση της ταυρίνης από κυστεΐνη γίνεται μέσω τριών διαφορετικών βιοσυνθετικών οδών:

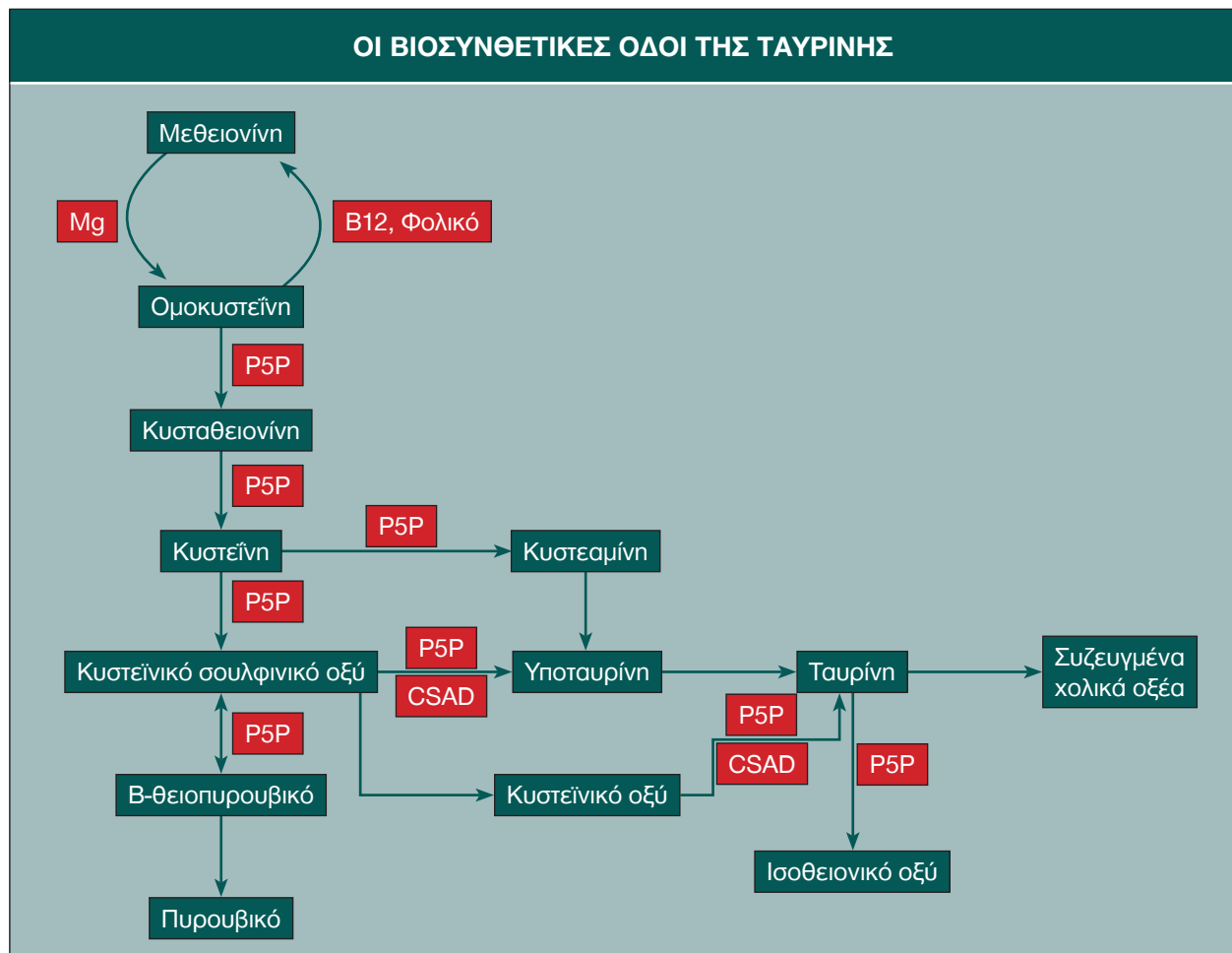
1. κυστεΐνη → κυστεαμίνη → υποταυρίνη → ταυρίνη
2. κυστεΐνη → κυστεϊνικό σουλφινικό (θειικό) οξύ → υποταυρίνη → ταυρίνη
3. κυστεΐνη → κυστεϊνικό σουλφινικό οξύ → κυστεϊνικό οξύ → ταυρίνη<sup>(12)</sup>.

Εκ των τριών οδών, η δεύτερη και η τρίτη αποτελούν τις κύριες βιοσυνθετικές οδούς (Εικόνα 47.2).

Όπως φαίνεται στην σχηματική αναπαράσταση της βιοσυνθετικής πορείας της ταυρίνης, η P5P (5-φωσφορική πυριδοξάλη), η οποία αποτελεί την ενεργό μορφή της βιταμίνης B6 είναι απαραίτητη σχεδόν σε όλα τα στάδια της βιοσύνθεσης της ταυρίνης, γεγονός που εξηγεί την μειωμένη σύνθεση ταυρίνης επί ανεπάρκειας B6<sup>(13)</sup>.

Η δραστηριότητα της αποκαρβοξυλάσης του κυστεϊνικού σουλφινικού οξέος (CSAD - cysteine sulfinic acid decarboxylase), του ενζύμου που μετατρέπει το κυστεϊνικό σουλφινικό (θειικό) οξύ σε υποταυρίνη και το κυστεϊνικό οξύ σε ταυρίνη, θεωρείται ότι αντανάκλα την ικανότητα ενδογενούς σύνθεσης ταυρίνης<sup>(14)</sup>. Σε σύγκριση με άλλα θηλαστικά, οι άνθρωποι έχουν σχετικά χαμηλή δραστηριότητα CSAD και επομένως χαμηλότερη ικανότητα για σύνθεση ταυρίνης<sup>(15)</sup>. Το γεγονός αυτό καθιστά εξαιρετικά σημαντική την διατροφική πρόσληψη για την κάλυψη των αναγκών ταυρίνης του οργανισμού<sup>(16)</sup>.

Η ενδογενής σύνθεση της ταυρίνης λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ<sup>(17)</sup>, αν και μπορεί να συντεθεί σε μικρότερες ποσότητες και σε πληθώρα άλλων ιστών,



Εικόνα 47.2: Σχηματική απεικόνιση των βιοσυνθετικών οδών της Ταυρίνης. CSAD: αποκαρβοξυλάση του κυστεϊνικού σουλφινικού οξέος, P5P: 5-φωσφορική πυριδοξάλη.

όπως στον εγκέφαλο <sup>(18)</sup>, στους πνεύμονες <sup>(19)</sup>, στους σκελετικούς μυς <sup>(19)</sup>, στον λιπώδη ιστό <sup>(20)</sup> και στον μαζικό αδένα <sup>(21)</sup>. Η βιοσύνθεση της ταυρίνης είναι υψηλή κατά την προγεννητική ζωή και φθίνει μετά την ενηλικίωση, με τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις να εμφανίζονται στην τρίτη ηλικία. Η βιοσύνθεση της ταυρίνης μειώνεται επίσης σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι το τραύμα και η σήψη.

## Εξωγενώς προσλαμβανόμενη Ταυρίνη

### Διατροφικές πηγές

Η εξαιρετικά χαμηλή περιεκτικότητα της ταυρίνης στο φυτικό βασίλειο καθιστά ως κύρια διατροφική πηγή ταυρίνης για τον άνθρωπο τις τροφές ζωικής προελεύσεως (κρέας: 200-400 mg/kg και ψάρια: 300-700 mg/kg).

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΤΑΥΡΙΝΗΣ	
<b>Κρέας</b>	
Μοσχάρι	43 mg/100 gr
Χοιρινό	61 mg/100 gr
Κοτόπουλο	169 mg/100 gr
Γαλοπούλα	306 mg/100 gr
Αρνί	47 mg/100 gr
Ζαμπόν	50 mg/100 gr
<b>Θαλασσινά</b>	
Τόνος/κονσέρβα	42 mg/100 gr
Λευκό ψάρι/ωμό	151 mg/100 gr
Μύδια/ωμά	655 mg/100 gr
Μύδια/φρέσκα	240 mg/100 gr
Μύδια/σε κονσέρβα	152 mg/100 gr
Στρείδια	70 mg/100 gr
Μπακαλιάρος/κατεψυγμένος	31 mg/100 gr
<b>Γαλακτοκομικά</b>	
Παστεριωμένο γάλα	6 mg/100 gr
Τυρί τσένταρ	Δεν ανιχνεύτηκε
Γιαούρτι με χαμηλά λιπαρά	3,3 mg/100 gr
<b>Τροφές Φυτικής Προελεύσεως</b>	
Φρούτα	Δεν ανιχνεύτηκε
Λαχανικά	Δεν ανιχνεύτηκε
Σπόροι	Δεν ανιχνεύτηκε
Ξηροί καρποί	Δεν ανιχνεύτηκε
Δημητριακά	Δεν ανιχνεύτηκε
Όσπρια	Δεν ανιχνεύτηκε

*Πηγή: Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease Nutr. Hosp. (2002) XVII (6) 262-270.*

**Πίνακας 47.1: Διατροφικές Πηγές Ταυρίνης.** Παρατηρείστε την σημαντική διαφορά στην περιεκτικότητα της ταυρίνης μεταξύ ζωικής και φυτικής προέλευσης τροφών.

Η εκτιμώμενη ημερήσια διατροφική πρόσληψη σε μια δίαιτα πλούσια σε κρέας και ψάρια κυμαίνεται μεταξύ 40 και 400 mg<sup>(22)</sup>, ενώ οι χορτοφάγοι και οι vegans λαμβάνουν αμελητέες ποσότητες ταυρίνης από την διατροφή τους (**Πίνακας 47.1**).

Μια ειδική διατροφική πηγή ταυρίνης αποτελούν τα ενεργειακά ποτά, στα οποία η ταυρίνη προστίθεται στα πλαίσια βελτίωσης των θρεπτικών τους ιδιοτήτων. Η χαρακτηριστική της ονομασία μάλιστα χρησιμοποιήθηκε στα πλαίσια προώθησης του γνωστότερου εξ αυτών (Red Bull). Η ποσότητα ταυρίνης που ανευρίσκεται στα ενεργειακά ποτά κυμαίνεται από 250 mg-1 gr ανά δόση.

### **Βρεφικές φόρμουλες διατροφής και διαλύματα ολικής παρεντερικής σίτισης**

Η ταυρίνη θεωρείται ως «υπό όρους απαραίτητο αμινοξύ» για τα βρέφη<sup>(23-25)</sup> και ως εκ τούτου προστίθεται στις φόρμουλες βρεφικής διατροφής. Πιο συγκεκριμένα, ο ρόλος της ταυρίνης στην σύζευξη των χολικών οξέων την καθιστά απαραίτητη στην απορρόφηση του λίπους, κάτι που είναι εξαιρετικά σημαντικό τόσο για τα τελειόμνηνα όσο και για τα πρόωρα νεογνά, καθώς το λίπος απαιτείται για την σύνθεση των φωσφολιπιδίων του εγκεφάλου<sup>(24-26)</sup>. Μάλιστα, στα πρόωρα και στα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, η επαρκής διατροφική πρόσληψη ταυρίνης είναι ακόμη πιο σημαντική, καθώς δεν έχει ωριμάσει επαρκώς ο ομοιοστατικός μηχανισμός επαναπορρόφησης της ταυρίνης στο εγγύς εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο. Ο συγκεκριμένος ομοιοστατικός μηχανισμός είναι εξαιρετικά σημαντικός, καθώς, εν αντιθέσει με την πλειονότητα των υπόλοιπων αμινοξέων τα οποία επαναπορροφώνται καθ' ολοκληρίαν από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, η επαναπορρόφηση της ταυρίνης εξαρτάται από τα επίπεδα ταυρίνης στο πλάσμα<sup>(27)</sup>. Σε περιόδους επαρκούς διατροφικής πρόσληψης ταυρίνης, σχετικά μεγάλες ποσότητες (10%-60%) του συνόλου της ταυρίνης που διηθείται πειραματικώς απεκκρίνονται στα ούρα. Αντιθέτως, επί μειωμένης διατροφικής πρόσληψης, η απέκκριση ταυρίνης στα ούρα μειώνεται, λόγω αύξησης της νεφρικής επαναπορρόφησης. Η απουσία ωρίμανσης του συγκεκριμένου ομοιοστατικού μηχανισμού αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ανεπάρκειας ταυρίνης στα πρόωρα και χαμηλού βάρους τελειόμνηνα νεογνά και τον κύριο λόγο, για τον οποίο η ταυρίνη προστίθεται σε διαλύματα ολικής παρεντερικής σίτισης. Επιπροσθέτως της μειωμένης λειτουργίας του ομοιοστατικού μηχανισμού επαναπορρόφησης της ταυρίνης στο εγγύς εσπειραμένο, στα πρόωρα νεογνά δεν έχουν ωριμάσει επαρκώς τα ενζυμικά συστήματα βιοσύνθεσης της ταυρίνης, αυξάνοντας περαιτέρω τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας.

Επιπροσθέτως, η προσθήκη ταυρίνης στα διαλύματα

ολικής παρεντερικής σίτισης, στα πλαίσια σίτισης νεογνών, παιδιών αλλά και ενηλίκων στους οποίους η παρεντερική σίτιση καλύπτει άνω του 75% του συνόλου των ημερήσιων θερμίδων, προλαμβάνει την εμφάνιση ηλεκτροεγκεφαλογραφικών αλλοιώσεων και κοκκιωμάτωσης του αμφιβληστροειδούς<sup>(28-30)</sup>.

### **Συμπληρώματα διατροφής Ταυρίνης**

Η ταυρίνη κυκλοφορεί ευρέως ως συμπλήρωμα διατροφής σε δόσεις που κυμαίνονται από 200 mg-1 gr, ενώ αρκετά συχνά προστίθεται και σε πολυβιταμίνες.

### **Απορρόφηση Ταυρίνης**

Σημαντικές ποσότητες ταυρίνης (πάνω από 2.000 mg ημερησίως) εκκρίνονται με την χολή στο έντερο<sup>(31)</sup>. Η ταυρίνη της χολής είναι συζευγμένη με τα χολικά οξέα (συζευγμένα με ταυρίνη χολικά οξέα). Τα συζευγμένα με ταυρίνη χολικά οξέα διασπώνται με την επίδραση της βακτηριακής υδρολάσης της κηνοδοεξυχολοϋλοταυρίνης, απελευθερώνοντας την ταυρίνη στον γαστρεντερικό αυλό. Η ταυρίνη που προκύπτει από την διάσπαση των συζευγμένων με ταυρίνη χολικών οξέων και η ταυρίνη της διατροφής απορροφώνται από τα εντεροκύτταρα του βλεννογόνου του ειλεού με την επίδραση δύο μεταφορών: ενός NaCl-εξαρτώμενου μεταφορέα (TauT-Taurine Transporter) και του H<sup>+</sup> μεταφορέα αμινοξέων 1<sup>(31,32)</sup>. Η έξοδος της ταυρίνης από τα εντεροκύτταρα και η είσοδός της στην πυλαία κυκλοφορία γίνεται μέσω του TauT μεταφορέα<sup>(31,32)</sup>.

Αν και παλαιότερα θεωρείτο ότι η απορρόφηση της ταυρίνης από τα εντεροκύτταρα δεν υπόκειται σε ρύθμιση, νεότερα δεδομένα αντικρούουν την αρχική θεώρηση. Πιο συγκεκριμένα, επί φλεγμονής αυξάνεται η έκφραση του TauT μεταφορέα και η απορρόφηση της ταυρίνης<sup>(33-35)</sup>, ενώ σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, παρουσιάζεται μείωση της έκφρασης του μεταφορέα και μείωση της απορρόφησης της ταυρίνης<sup>(36)</sup>.

### **Συστηματική κυκλοφορία και ιστική πρόσληψη Ταυρίνης**

Η ταυρίνη που απορροφάται από το λεπτό έντερο εισέρχεται μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας στο ήπαρ. Εκεί, ένα μέρος αυτής χρησιμοποιείται στα πλαίσια των ηπατικών της λειτουργιών, ενώ το υπόλοιπο εξέρχεται των ηπατοκυττάρων και εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία για την κάλυψη των αναγκών των περιφερικών ιστών. Η έξοδος από τα ηπατοκύτταρα γίνεται μέσω δύο μεταφορών, του TauT και του PAT1<sup>(32)</sup>.

Οι ίδιοι μεταφορείς εκφράζονται στις μεμβράνες των κυττάρων των περιφερικών ιστών, ρυθμίζοντας την

είσοδο της ταυρίνης σε αυτά. Επιπλέον, εκφράζονται τόσο στην πυρηνική μεμβράνη όσο και στις μεμβράνες των κυτταρικών οργανιδίων, ρυθμίζοντας την ενδοκυττάρια διακίνηση της ταυρίνης.

Ο ΤαυΤ μεταφορέας διαδραματίζει τον πλέον σημαντικό ρόλο στην διακίνηση της ταυρίνης μεταξύ των διαμερισμάτων του οργανισμού. Υπάγεται στην οικογένεια των NaCl εξαρτώμενων μεταφορέων και ρυθμίζει την διακίνηση της ταυρίνης μεταξύ του εξωκυττάριου και ενδοκυττάριου χώρου καθώς και μεταξύ των ενδοκυττάριων διαμερισμάτων, με βάση το ιοντικό περιβάλλον, το ηλεκτροχημικό φορτίο, το pH και την θερμοκρασία<sup>(37)</sup>. Η ρυθμιστική επίδραση του ΤαυΤ μεταφορέα στην διακίνηση της ταυρίνης έχει ως αποτέλεσμα την έμμεση συμμετοχή του στην ωσμωρύθμιση και μέσω αυτής στην ρύθμιση του κυτταρικού όγκου<sup>(38-40)</sup>.

### Ιστική κατανομή Ταυρίνης

Καθώς ο ΤαυΤ μεταφορέας εκφράζεται στο σύνολο των κυττάρων του οργανισμού, η ταυρίνη θεωρείται ως ένα «πανταχού παρόν» αμινοξύ. Εντούτοις, ιστοί οι οποίοι είναι διεγερσιμοι (όπως η καρδιά, οι σκελετικοί μύες, ο εγκέφαλος και ο αμφιβληστροειδής) και ιστοί, στους οποίους παρουσιάζεται αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών (όπως το ήπαρ, τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια) παρουσιάζουν αναλογικά υψηλότερες

συγκεντρώσεις ταυρίνης (**Πίνακας 47.2**)<sup>(41,42)</sup>.

Οι σκελετικοί μύες περιέχουν αθροιστικά την υψηλότερη ποσότητα ταυρίνης, ενώ στην καρδιά η ταυρίνη αντιπροσωπεύει το 50% του συνόλου των αμινοξέων<sup>(42)</sup>.

### Ρύθμιση της ομοιοστασίας και απέκκρισης της Ταυρίνης

Η ταυρίνη απεκκρίνεται αυτούσια από τον οργανισμό μέσω των ούρων και των κοπράνων. Η αποβολή της ταυρίνης μέσω των κοπράνων γίνεται μέσω των χολικών οξέων, καθώς το 50% του συνόλου τους είναι συζευγμένο με ταυρίνη και υπό φυσιολογικές συνθήκες το 2%-3% των χολικών οξέων που απεκκρίνονται με την χολή δεν επαναπορροφώνται.

Εν αντιθέσει με την αποβολή της ταυρίνης στα κόπρανα, η οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι σταθερή σε ημερήσια βάση (περίπου 60 mg ημερησίως), η νεφρική απέκκρισή της υπόκειται σε αυστηρό έλεγχο στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, αποτελώντας τον σημαντικότερο παράγοντα ρύθμισης της ομοιοστασίας της. Σε σχέση με την πλειονότητα των υπόλοιπων αμινοξέων, τα οποία επαναπορροφώνται καθ' ολοκληρίαν από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, η επαναπορρόφηση

ΙΣΤΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΑΥΡΙΝΗΣ	
Ιστός/Κύτταρο	μmol/gr ιστού
Εγκέφαλος	0,8-5,3
Ερυθρά Αιμοσφαίρια	0,05-0,07
Καρδιά	6
Νεφροί	1,4-1,8
Ήπαρ	0,3-1,8
Πνεύμονας	1-5
Σκελετικοί Μύες	2,2-5,4
Αιμοπετάλια	16-24
Αμφιβληστροειδής	30-40
Σπλήνας	11,4
Λευκά Αιμοσφαίρια	20-35
Ιστικές εκκρίσεις	μmol/l υγρού
Χολή	200
Σάλιο	16-65
Γάλα	6

*Πηγή: Jacobsen JG and Smith LH: Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives. Physiol Rev, 1968, 48:424-511.*

Πίνακας 47.2: Ιστική κατανομή Ταυρίνης.

της ταυρίνης εξαρτάται από τα επίπεδα ταυρίνης στο πλάσμα <sup>(27)</sup>.

Σε αύξηση των επιπέδων ταυρίνης του πλάσματος, όπως σε αύξηση της διατροφικής πρόσληψης καθώς και σε καταστάσεις που προκαλείται αυξημένη ιστική απελευθέρωση ταυρίνης (όπως είναι το τραύμα, η μυϊκή βλάβη, η ακτινοβολία κ.λ.π.) μειώνεται η νεφρική επαναπορρόφηση της ταυρίνης που διηθείται σπειραματικές και αυξάνεται η απέκκρισή της στα ούρα. Αντιθέτως, επί καταστάσεων που μειώνεται η ταυρίνη στο πλάσμα (όπως επί μειωμένης διατροφικής πρόσληψης, μειωμένης απορρόφησης και μειωμένης ενδογενούς σύνθεσης), η απέκκριση ταυρίνης στα ούρα μειώνεται λόγω αύξησης της νεφρικής επαναπορρόφησης. Εξυπακούεται ότι σε καταστάσεις που προκαλείται νεφροσωληναριακή βλάβη, ο ανωτέρω μηχανισμός δεν επαρκεί, με αποτέλεσμα την αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της ταυρίνης.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ένα μέρος της ταυρίνης καταβολίζεται. Ο καταβολισμός της ταυρίνης αποτελεί την αναστροφή της βιοσυνθετικής της διαδικασίας. Δηλαδή η ταυρίνη τρέπεται αρχικά σε υποταυρίνη και εν συνεχεία σε κυστεϊνικό σουλφινικό οξύ, το οποίο συνεχίζει το καταβολικό μονοπάτι της κυστεϊνης με την παραγωγή εν τέλει πυρουβικού οξέος <sup>(31)</sup>.

Ο μεταβολισμός της ταυρίνης απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 47.3**.

## Βιολογικός ρόλος Ταυρίνης

### Σύζευξη χολικών οξέων

Η σύζευξη των χολικών οξέων αποτελεί τον παλαιότερα περιγραφέντα βιολογικό ρόλο της ταυρίνης. Τα χολικά οξέα αποτελούν κορεσμένες, υδροξυλιωμένες στερόλες, οι οποίες συντίθενται *de novo* στα ηπατοκύτταρα από χοληστερόλη. Τα δύο πρωτογενή χολικά οξέα που συντίθενται στο ανθρώπινο ήπαρ είναι το χολικό οξύ και το χηνοδεοξυχολικό οξύ. Τα χολικά οξέα μετά την σύνθεσή τους μεταβολίζονται περαιτέρω από το ήπαρ μέσω σύζευξης (N-άκυλο-αμίδωση) με γλυκίνη ή ταυρίνη. Η σύζευξη των χολικών οξέων με γλυκίνη (γλυκοσυζευγμένα/glyco-conjugated) ή ταυρίνη (ταυροσυζευγμένα/tauro-conjugated) έχει ως αποτέλεσμα την μείωση του  $pK_a$  σε περίπου 5 και την αύξηση της διαλυτότητας του υδρόφοβου πυρήνα τους. Ως εκ τούτου, στο φυσιολογικό pH τα συζευγμένα χολικά οξέα είναι σχεδόν πλήρως ιονισμένα και ονομάζονται χολικά άλατα <sup>(43)</sup>. Τα προκύπτοντα συζευγμένα μόρια είναι αμφιπολικά και μπορούν να διαλυτοποιήσουν λιπίδια για να σχηματίσουν μικτά μικκύλια, συμβάλλοντας καθοριστικά στην απορρόφηση του λίπους <sup>(44)</sup>. Εκτός της αύξησης της διαλυτότητάς τους και της συμβολής τους στον σχημα-

τισμό των μικκυλίων, η σύζευξη των χολικών οξέων μειώνει και τις ηπατοτοξικές τους ιδιότητες <sup>(44)</sup>.

Η αναλογία των ταυροσυζευγμένων/γλυκοσυζευγμένων χολικών οξέων κυμαίνεται στο 3:1 περίπου, αν και η αναλογία αυτή μπορεί να διαφέρει σημαντικά από άτομο σε άτομο, καθώς εξαρτάται από τις αποθήκες της ενδοηπατικής ταυρίνης <sup>(45)</sup>. Στα νεογνά η σύζευξη των χολικών οξέων γίνεται αποκλειστικά με ταυρίνη έως την τρίτη εβδομάδα ζωής, αν και επί ανεπάρκειας ταυρίνης, η σύζευξη με γλυκίνη μπορεί να εμφανιστεί νωρίτερα της τρίτης εβδομάδας <sup>(46,47)</sup>. Το γεγονός αυτό αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης δυσαπορρόφησης του λίπους στα νεογνά επί ανεπάρκειας ταυρίνης.

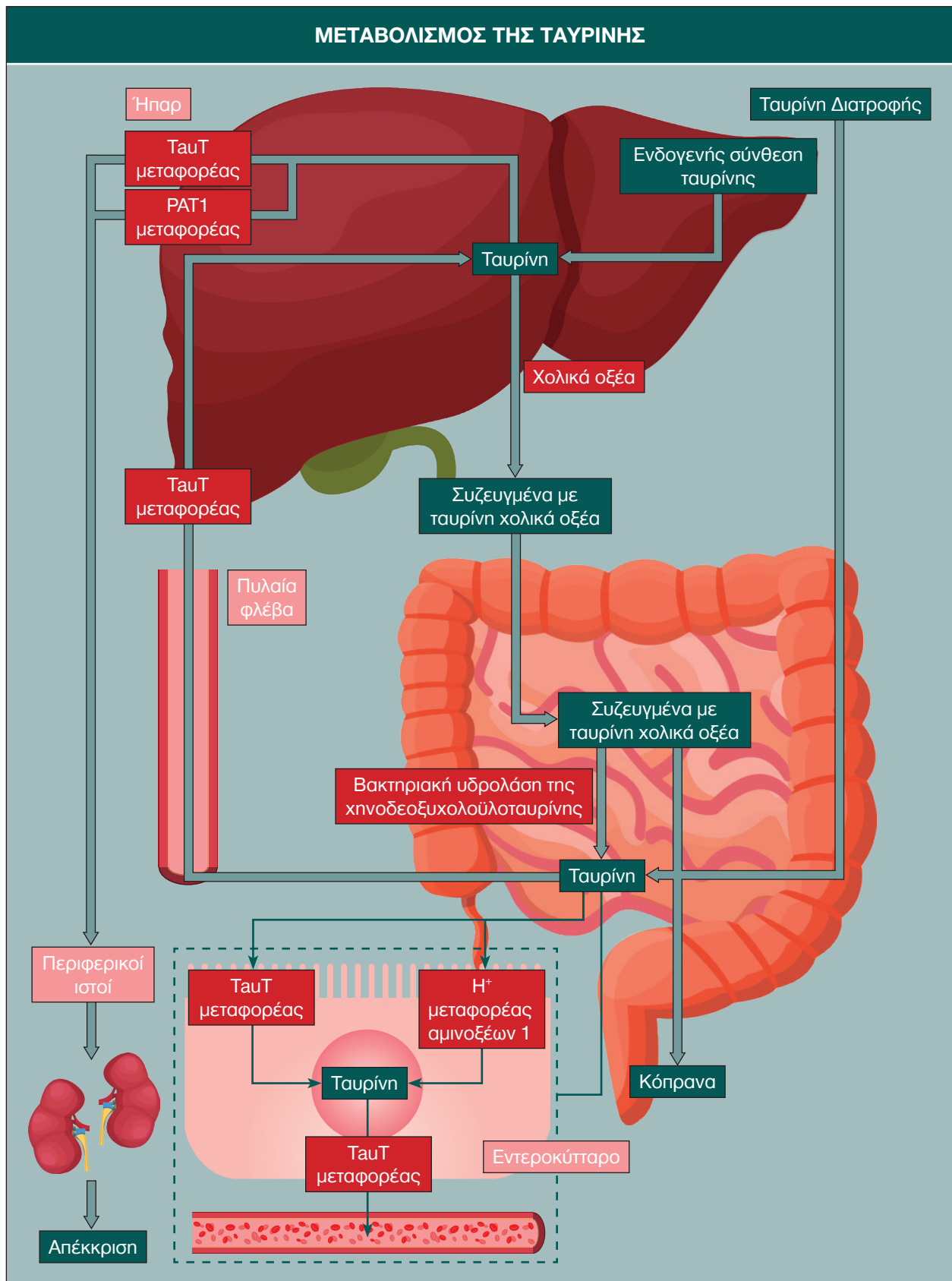
Τα συζευγμένα με ταυρίνη χολικά οξέα διαθέτουν ιδιαίτερες βιολογικές ιδιότητες που διαφέρουν από τα συζευγμένα με γλυκίνη. Αυτές οφείλονται στην ομάδα του σουλφονικού οξέος τους, η οποία διευκολύνει τον ιονισμό τους, ενισχύει την απορρυπαντική δράση και την διαλυτότητα και μειώνει την επαναπορρόφησή τους. Επιπροσθέτως, τα συζευγμένα με ταυρίνη χολικά οξέα, εν αντιθέσει με τα συζευγμένα με γλυκίνη, προσδίδουν χολορροϊκές ιδιότητες στην χολή, μειώνοντας την πιθανότητα χολόστασης <sup>(44,47)</sup> και αποτρέπουν την καθίζηση αλάτων ασβεστίου στην χολή, μειώνοντας την πιθανότητα λιθίασης <sup>(48)</sup>. Εκτός των ιδιαίτερων βιολογικών ιδιοτήτων που προσδίδει στα ταυροσυζευγμένα χολικά οξέα, η ταυρίνη αυξάνει και την σύνθεση των χολικών οξέων από χοληστερόλη, μέσω της ενίσχυσης της δραστηριότητας της 7α-υδροξυλάσης της χοληστερόλης (CYP7A1) <sup>(48)</sup>.

### Ωσμορύθμιση

Μετά την σύζευξη των χολικών οξέων, η ωσμορύθμιση αποτελεί την δεύτερη πιο μελετημένη βιολογική δράση της ταυρίνης. Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση της ταυρίνης στα περισσότερα κύτταρα είναι αρκετά υψηλή, δρώντας ως οργανικός οσμολύτης. Σε υπεροσμωπικό στρες, τα ενδοκυττάρια επίπεδα ταυρίνης αυξάνονται για την αντιρρόπηση της αυξημένης ενδοκυττάριας ωσμωτικής πίεσης. Αντιθέτως, τα ενδοκυττάρια επίπεδα ταυρίνης μειώνονται σε υπο-οσμωπικό στρες <sup>(16)</sup>.

Η ρύθμιση της φυσιολογικής ενδοκυττάριας ωσμωτικής πίεσης από την ταυρίνη γίνεται και εμμέσως, καθώς επηρεάζει τα επίπεδα και άλλων οσμολυτών, όπως του  $Na^+$ . Καθώς το  $Na^+$  εμπλέκεται και σε άλλες βιολογικές λειτουργίες (όπως το δυναμικό ηρεμίας και ενέργειας της κυτταρικής μεμβράνης), η ταυρίνη επηρεάζει εμμέσως και αυτές <sup>(49)</sup>.

Πέραν του κυτταρικού επιπέδου, η ταυρίνη ασκεί και συστηματική επίδραση στην ρύθμιση της ωσμωτικής πίεσης, καθώς διαθέτει νατριουρητικές ιδιότητες. Οι νατριουρητικές ιδιότητες της ταυρίνης οφείλονται:



Εικόνα 47.3: Σχηματική απεικόνιση μεταβολισμού της Ταυρίνης.

α) στην ωσορρυθμιστική επίδραση της ταυρίνης στο νεφρικό σωληνάριο, β) στην ρυθμιστική της επίδραση επί της έκκρισης του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου και γ) στην ρυθμιστική της επίδραση επί της έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης <sup>(41)</sup>.

## Ρύθμιση της ενδοκυττάριας ομοιοστασίας του ασβεστίου

Η ταυρίνη ασκεί σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στην ενδοκυττάρια ομοιοστασία του ασβεστίου, επηρεάζοντας εμμέσως έναν τεράστιο αριθμό φυσιολογικών ενδοκυττάρων διεργασιών, οι οποίες εξαρτώνται από το ασβέστιο. Ο ρυθμιστικός ρόλος της ταυρίνης στην ενδοκυττάρια ομοιοστασία του ασβεστίου είναι διπτός: αυξάνει τα ενδοκυττάρια επίπεδα ασβεστίου, όταν αυτά πέφτουν και τα μειώνει, όταν αυτά ανεβαίνουν <sup>(6)</sup>. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της επίδρασης που ασκεί η ταυρίνη επί της μεταφοράς του ασβεστίου μεταξύ των μεμβρανών του κυττάρου και των εξαρτημάτων αυτού (πυρήνας και κυτταρικά οργανίδια).

Η ρυθμιστική επίδραση της ταυρίνης επί της ενδοκυττάριας ομοιοστασίας του ασβεστίου έχει ιδιαίτερη βιολογική σημασία επί καταστάσεων οξείας αθροιστικής συγκέντρωσης ενδοκυττάρου ασβεστίου, όπως συμβαίνει επί παραδείγματι στα μυοκαρδιακά και νευρικά κύτταρα, επί εμφράγματος και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αντίστοιχα.

Η οξεία αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου σε αυτές τις καταστάσεις ενεργοποιεί πρωτεάσες και λιπάσες και αυξάνει την διαπερατότητα της μεμβράνης των μιτοχονδρίων, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση προ-αποπτωτικών παραγόντων και τον κυτταρικό θάνατο <sup>(50,51)</sup>. Η ταυρίνη προστατεύει τα κύτταρα αυτά από την οξεία αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου με τέσσερις μηχανισμούς <sup>(52,53)</sup>:

1. Εξερχόμενη ταχέως από το κύτταρο, συμπαρασύρει ιόντα  $\text{Na}^+$ , με αποτέλεσμα την μείωση του ενδοκυττάρου  $\text{Na}^+$ , το οποίο είναι διαθέσιμο για ανταλλαγή με το εξωκυττάριο  $\text{Ca}^{2+}$  μέσω του αντιμεταφορέα  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  και ως εκ τούτου την μείωση της ενδοκυττάριας εισόδου και υπερφόρτωσης με  $\text{Ca}^{2+}$  <sup>(49)</sup>.
2. Μέσω της ρύθμισης της δραστηριότητας της σαρκοπλασματικής  $\text{Ca}^{2+}$  ATPάσης, η οποία είναι υπεύθυνη για την διατήρηση της ομοιοστασίας του κυτταρικού  $\text{Ca}^{2+}$  μέσω της απομάκρυνσης του  $\text{Ca}^{2+}$  από το κυτταρόπλασμα <sup>(54)</sup>.
3. Αυξάνοντας τα επίπεδα πρωτεϊνών που δεσμεύουν το ασβέστιο, όπως είναι η καλβινδίνη D28k, η καλρετίνη και η παρβαλβουμίνη <sup>(55)</sup>.

4. Αναστέλλοντας την εισροή ιόντων  $\text{Ca}^{2+}$  που επάγεται από το γλουταμινικό <sup>(56)</sup>.

## Αντιοξειδωτική δράση

Η αντιοξειδωτική δράση προσδίδει μια επιπρόσθετη κυτταροπροστατευτική ιδιότητα στην ταυρίνη και προκύπτει από το άθροισμα πολλαπλών επιμέρους μηχανισμών. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν:

1. **Την ιδιότητα της ταυρίνης να αλληλεπιδρά άμεσα με το υποχλωριώδες (υποχλωρικό) οξύ (HCIO).** Το υποχλωριώδες οξύ παράγεται στα ουδετερόφιλα από την μυελοϋπεροξειδάση (MPO) ως μεταβολικό προϊόν της αναπνευστικής έκρηξης και αποτελεί ένα πανίσχυρο οξειδωτικό, το οποίο, αλληλεπιδρώντας με μια πληθώρα μορίων, σχηματίζει εξαιρετικά τοξικές αλδεΐδες, που προξενούν βλάβη στο DNA. Η χαρακτηριστική χημική δομή της ταυρίνης, με την σουλφονική ομάδα στην θέση της καρβοξυλικής, της επιτρέπει, αντιδρώντας με το υποχλωριώδες οξύ, να σχηματίζει αντί της τοξικής αλδεΐδης μια σχετικά σταθερή χλωραμίνη (χλωραμίνη της ταυρίνης/TauCl). Εκτός της σταθερότητας του μορίου που προφυλάσσει από το οξειδωτικό στρες, η χλωραμίνη της ταυρίνης ασκεί αντιμικροβιακές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες <sup>(57-59)</sup>.
2. **Την ικανότητα της ταυρίνης να μειώνει την παραγωγή του υπεροξειδίου στα μιτοχόνδρια** <sup>(60,61)</sup>. Ο μηχανισμός μείωσης του μιτοχονδριακού οξειδωτικού στρες περιλαμβάνει την σύζευξη της ταυρίνης με το μιτοχονδριακό tRNA και την φυσιολογική έκφραση μιτοχονδριακών πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην αναπνευστική αλυσίδα. Σε ορισμένα μιτοχονδριακά νοσήματα μάλιστα παρατηρείται ελαττωματική σύζευξη της ταυρίνης με το μιτοχονδριακό tRNA, με αποτέλεσμα την διαταραχή παραγωγής αυτών των πρωτεϊνών (όπως είναι π.χ. η ND6-NADH ubiquinone oxidoreductase chain 6) και την παραγωγή υπεροξειδίου από την αναπνευστική αλυσίδα <sup>(51,60,62)</sup>. Η ιδιότητα της ταυρίνης να προφυλάσσει από το μιτοχονδριακό οξειδωτικό στρες είναι εξαιρετικά σημαντική, καθώς αυτό προκαλεί βλάβη σε μια μεγάλη ποικιλία μακρομορίων εντός του μιτοχονδρίου και αυξάνει την διαπερατότητα της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης, κάτι που σχετίζεται με απόπτωση επαγόμενη από τα μιτοχόνδρια <sup>(51,63)</sup>.
3. **Την ρυθμιστική δράση επί πληθώρας αντιοξειδωτικών ενζύμων και συστημάτων** <sup>(65,66)</sup>. Αρκετές αναφορές επιβεβαιώνουν την ενισχυτική επίδραση της ταυρίνης επί πληθώρας αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD), η καταλάση (CAT), η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) και η αναγωγάση της γλουταθειόνης

(GR)<sup>(67-69)</sup>, γεγονός που συμβάλλει στην διατήρηση των επιπέδων γλουταθειόνης και του δυναμικού οξειδοαναγωγής των κυττάρων<sup>(70)</sup>.

Εκτός των ανωτέρω άμεσων μηχανισμών, η ταυρίνη εμπλέκεται και έμμεσα στην μείωση του οξειδωτικού στρες. Οι έμμεσοι μηχανισμοί μείωσης του οξειδωτικού στρες περιλαμβάνουν την σταθεροποίηση των κυτταρικών μεμβρανών και την μείωση της κυτταρικής διαπερατότητας<sup>(64,65)</sup>, την μείωση της λιπιδικής υπεροξειδωσις<sup>(73)</sup> την ρυθμιστική επίδραση επί της ενδοκυττάριας ομοιοστασίας του ασβεστίου<sup>(50-56)</sup> και την ρυθμιστική της επίδραση επί του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης<sup>(64)</sup>. Η ρυθμιστική επίδραση της ταυρίνης επί του συστήματος της ρενίνης-αγγιοτενσίνης επιτυγχάνεται μέσω της ικανότητας της ταυρίνης να επηρεάζει την σηματοδότηση της αγγιοτενσίνης II (Ang II) μέσω της επίδρασής της στην οξειδάση της NADPH<sup>(63)</sup>.

### Ρυθμιστική επίδραση επί της ομοιόστασης του πρωτεώματος (κυτταρική πρωτεόσταση)

Η ομοιόσταση του πρωτεώματος (πρωτεόσταση) είναι κρίσιμη για την κυτταρική ομοιοστασία. Προκειμένου να διατηρηθεί η σταθερότητα του πρωτεώματος, τα κύτταρα έχουν αναπτύξει έναν ομοιοστατικό μηχανισμό, ο οποίος ονομάζεται δίκτυο της πρωτεόστασης. Μέσω του συγκεκριμένου δικτύου διασφαλίζεται η ομαλή λειτουργία των πρωτεϊνών από την σύνθεση μέχρι και την αποικοδόμησή τους και ταυτοχρόνως καθορίζεται η τύχη των ελαττωματικών πρωτεϊνών (επαναπύκωση ή αποικοδόμηση αυτών). Η διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας του δικτύου της πρωτεόστασης έχει συσχετισθεί με την γήρανση και με την εμφάνιση μιας πληθώρας νοσημάτων, όπως οι νευροεκφυλιστικές νόσοι, οι μυοκαρδιοπάθειες, οι διαταραχές του μεταβολισμού και ο καρκίνος<sup>(74,75)</sup>.

Βασικά στοιχεία του δικτύου της πρωτεόστασης αποτελούν τα δύο κύρια πρωτεολυτικά συστήματα, το σύστημα της ουβικουιτίνης-πρωτεασώματος και το σύστημα της αυτοφαγίας-λυσσοσώματος. Η ταυρίνη φαίνεται ότι συμμετέχει στην φυσιολογική λειτουργία και των δύο συστημάτων, καθώς σε κύτταρα με έλλειψη ταυρίνης παρατηρείται μείωση της λειτουργίας τους<sup>(76)</sup>. Ιδιαίτερως, στην αυτοφαγία, η ταυρίνη ασκεί σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο, καθώς μειώνει και την υπερβολική ενεργοποίηση του μηχανισμού, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απόπτωση και κυτταρικό θάνατο (π.χ. αυτοφαγία επαγόμενη από τοξίνες)<sup>(77,78)</sup>.

### Ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης

Η ρυθμιστική επίδραση επί της γονιδιακής έκφρασης αποτελεί μια σχετικά προσφάτως περιγραφείσα βιολο-

γική δράση της ταυρίνης<sup>(79)</sup>. Συγκεκριμένα, έχει καθορισθεί ένα μεγάλο εύρος ευαίσθητων στην ταυρίνη γονιδίων, τα οποία κωδικοποιούν μια μεγάλη ποικιλία πρωτεϊνών, οι οποίες συμβάλλουν στην ρύθμιση πολλαπλών βιολογικών λειτουργιών, όπως είναι ο κυτταρικός κύκλος, η μετάβαση του κυτταρικού σήματος, η σύνθεση και η αναδίπλωση των πρωτεϊνών, η γήρανση και η απόπτωση<sup>(80)</sup>. Επιπροσθέτως, έχουν περιγραφεί ρυθμιστικές επιδράσεις της ταυρίνης επί μεταγραφικών παραγόντων<sup>(62)</sup>, καταδεικνύοντας έναν πολυεπίπεδο ρυθμιστικό ρόλο επί της γονιδιακής έκφρασης.

### Ρύθμιση μεταβολισμού

Η ταυρίνη συμμετέχει στην ρύθμιση των μεταβολικών αντιδράσεων και την παραγωγή κυτταρικής ενέργειας. Το γεγονός αυτό φαίνεται από το ότι επί ανεπάρκειας ταυρίνης παρατηρείται διαταραχή τόσο της ενζυμικής δραστηριότητας του συμπλόκου I στην αναπνευστική αλυσίδα όσο και του κύκλου του Krebs. Η διαταραχή οφείλεται στην επαγόμενη από την έλλειψη ταυρίνης αύξηση του λόγου NADH/NAD<sup>+</sup>, η οποία αναστέλλει ένζυμα-κλειδιά των συγκεκριμένων μεταβολικών μονοπατιών<sup>(62)</sup>.

### Ανεπάρκεια Ταυρίνης

Δεδομένου του εξαιρετικά σημαντικού βιολογικού ρόλου της ταυρίνης, η ανεπάρκειά της μπορεί να προκαλέσει κλινική συμπτωματολογία. Θεωρητικά, η ενδογενής βιοσύνθεση ταυρίνης επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού σε ταυρίνη. Σε περιπτώσεις διαταραχής της ενδογενούς σύνθεσης σε συνδυασμό με μειωμένη διατροφική πρόσληψη ή αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις ή διαταραχή του φυσιολογικού μεταβολισμού της ταυρίνης μπορεί να εμφανιστεί ανεπάρκεια. Οι πληθυσμιακές ομάδες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας ταυρίνης είναι τα πρόωρα νεογνά, οι ασθενείς υπό μακροχρόνια ολική παρεντερική σίτιση, οι ασθενείς με ηπατική νόσο και οι ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

**Πρόωρα νεογνά:** τα πρόωρα νεογνά (ηλικία κύησης  $\leq 32$  εβδομάδων) αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ανεπάρκειας στην ταυρίνη καθώς:

1. έχουν περιορισμένη ικανότητα μετατροπής της μεθειονίνης αρχικά σε κυστεΐνη και εν συνεχεία σε ταυρίνη, λόγω ανωριμότητας ηπατικών ενζύμων που συμμετέχουν στον κύκλο της μεθειονίνης και στο μονοπάτι της διαθείωσης, αντίστοιχα<sup>(81,82)</sup>,
2. δεν έχει ωριμάσει επαρκώς ο ομοιοστατικός μηχανισμός επαναπορρόφησης στο εγγύς εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο, με αποτέλεσμα αυξημένη



νεφρική απέκκριση της ταυρίνης (κλασματική απέκκριση που κυμαίνεται μεταξύ 38% και 60% έναντι <10% των τελειόμηνων νεογνών) <sup>(27,83)</sup>,

3. έχουν χαμηλότερες αποθήκες ταυρίνης εν συγκρίσει με τα τελειόμηννα νεογνά <sup>(83)</sup>,
4. και έχουν αυξημένες μεταβολικές ανάγκες σε ταυρίνη, λόγω του αυξημένου ρυθμού ανάπτυξης και των αναγκών σε ταυρίνη του νευρικού συστήματος και των οφθαλμών <sup>(84,85)</sup>.

**Μακροχρόνια ολική παρεντερική σίτιση:** ασθενείς που σιτίζονται για μεγάλα χρονικά διαστήματα με διαλύματα παρεντερικής διατροφής διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας ταυρίνης. Οι λόγοι είναι πολλαπλοί και περιλαμβάνουν:

1. Την απουσία κυστεΐνης από τα διαλύματα παρεντερικής διατροφής. Η κυστεΐνη δεν προστίθεται στα διαλύματα παρεντερικής διατροφής, καθώς σε υδατικό διάλυμα τρέπεται ταχέως στην αδιάλυτη κυστίνη <sup>(86)</sup>.
2. Την συνήθη απουσία ταυρίνης στα διαλύματα παρεντερικής διατροφής. Εξαιρέση αποτελούν συγκεκριμένα διαλύματα που απευθύνονται σε πρόωρα νεογνά <sup>(86,87)</sup>.
3. Την διαταραχή της ηπατικής σύνθεσης ταυρίνης από μεθειονίνη, καθώς η σίτιση με διάλυμα παρεντερικής διατροφής παρακάμπτει τον μεταβολισμό πρώτης δίοδου.

Η πιθανότητα εμφάνισης ανεπάρκειας ταυρίνης σε ασθενείς που σιτίζονται με διαλύματα παρεντερικής διατροφής μπορεί να αυξάνεται περαιτέρω, όταν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της ταυρίνης. Τέτοιες καταστάσεις περιλαμβάνουν τα πρόωρα νεογνά, ασθενείς με τραύμα (στους οποίους επηρεάζεται ο ομοιοστατικός μηχανισμός της νεφρικής επαναρρόφησης της ταυρίνης) <sup>(88)</sup> και οι πάσχοντες από σύνδρομο βραχέος εντέρου (στους οποίους η αδυναμία επαναπορρόφησης των ταυροσυζευγμένων χολικών αλάτων προκαλεί αυξημένη απώλεια ταυρίνης στα κόπρανα) <sup>(89)</sup>.

**Ηπατική νόσος:** το ήπαρ αποτελεί το βασικό μεταβολικό όργανο και την κύρια θέση των ενζυμικών αντιδράσεων που εμπλέκονται στην σύνθεση της ταυρίνης. Ως εκ τούτου, καταστάσεις που επηρεάζουν την δομή και λειτουργία του ήπατος μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στο status όλων των θειούχων αμινοξέων. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική βλάβη ή κίρρωση έχουν χαμηλή ταυρίνη, κυστεΐνη και γλουταθειόνη πλάσματος, αυξημένη συγκέντρωση κυσταθειονίνης πλάσματος, μειωμένη νεφρική απέκκριση ταυρίνης και αυξημένη απέκκριση

κυστεΐνης και κυσταθειονίνης <sup>(90,91)</sup>. Επιπλέον, μπορεί να συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες που διαταρράσουν την φυσιολογική σύνθεση της ταυρίνης, όπως η ανεπάρκεια της Β6, που είναι η πλέον συχνή διατροφική ανεπάρκεια στους αλκοολικούς.

**Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια:** σε πάσχοντες από ΧΝΑ έχουν περιγραφεί χαμηλές συγκεντρώσεις ταυρίνης στο πλάσμα και στους μύς, παρά την ύπαρξη φυσιολογικών ή και αυξημένων επιπέδων των πρόδρομων βιοσυνθετικών αμινοξέων. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει μια διαταραχή στο βιοσυνθετικό μονοπάτι της ταυρίνης, με πιθανότερη την μείωση της δραστηριότητας της αποκαρβοξυλάσης του κυστεϊνικού σουλφινικού οξέος (CSAD). Η ενδοκυττάρια εξάντληση της ταυρίνης μπορεί να ενέχεται στην μυϊκή κόπωση, ένα κοινό σύμπτωμα της ουραιμίας, το οποίο ενδεχομένως θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί με την συμπληρωματική λήψη ταυρίνης <sup>(92,93)</sup>.

## Ταυρίνη στην κλινική πράξη

### Νευρολογικά νοσήματα

Ο ρόλος της ταυρίνης στο ΚΝΣ είναι διπλός, καθώς υπό φυσιολογικές συνθήκες συμβάλλει στην διατήρηση της ομοιοστασίας του ΚΝΣ, ενώ σε παθολογικές καταστάσεις συμμετέχει στην αποκατάστασή της.

Η ταυρίνη ανευρίσκεται σε υψηλή συγκέντρωση στον εγκέφαλο <sup>(94)</sup>, αποτελώντας μάλιστα το μοναδικό αμινοξύ του εγκεφάλου, η συγκέντρωσή του οποίου μειώνεται κατά την αύξηση της ηλικίας, γεγονός που υποδηλώνει ότι πιθανόν να συνδέεται με την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Επιπροσθέτως, οι συγκεντρώσεις της ταυρίνης στον εγκέφαλο διατηρούνται σταθερά σε υψηλά επίπεδα ακόμη και σε περιπτώσεις συστηματικής ανεπάρκειας <sup>(95)</sup>.

Πέραν του αναπτυξιακού της ρόλου, η συμμετοχή της ταυρίνης στην διατήρηση της ομοιοστασίας του ΚΝΣ οφείλεται στις νευρορυθμιστικές, μεταβολικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες που διαθέτει. Συγκεκριμένα, η ταυρίνη:

1. δρα ως αγωνιστής ενισχυτής των υποδοχέων GABAAR και GABABR <sup>(56,96-98)</sup>,
2. ασκεί άμεση αντιοξειδωτική δράση στους εγκεφαλικούς νευρώνες, καθώς αλληλεπιδρά άμεσα είτε με το H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, είτε με το O<sub>2</sub>, είτε με το OH <sup>(99)</sup>,
3. ασκεί σημαντικές μεταβολικές δράσεις (ασκεί θετική επίδραση στον μεταβολισμό των υδατανθράκων και ανασταλτική επίδραση επί της λιπιδικής υπεροξειδωσίας στους νευρώνες, διατηρεί ακέραια

την δράση των ενζύμων που εμπλέκονται στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, όπως η ηλεκτρική αφυδρογονάση (SDH)<sup>(100)</sup>,

4. συμβάλλει στην διατήρηση της δομικής ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης και ως εκ τούτου στην διατήρηση της φυσιολογικής αγωγιμότητας των νευρώνων<sup>(101)</sup>,
5. και ασκεί ισχυρή νευροπροστατευτική λειτουργία μέσω της εκροής ασβεστίου και της αναστολής της εξωκυττάριας εισροής ασβεστίου<sup>(102)</sup>.

Οι νευρορυθμιστικές, αντιοξειδωτικές και μεταβολικές ιδιότητες της ταυρίνης, πέραν της διατήρησης, είναι σημαντικές και στην αποκατάσταση της φυσιολογικής ομοιοστασίας επί παθολογικών καταστάσεων του ΚΝΣ. Είναι γνωστό ότι ένας από τους βασικούς μηχανισμούς πρόκλησης νευρικής βλάβης σε μια πληθώρα παθολογικών καταστάσεων που αφορούν στο ΚΝΣ (ισχαιμικό ΑΕΕ, νευροεκφυλιστικά νοσήματα κ.α.) είναι αυτός της διεγερτοτοξικότητας, δηλαδή της υπέρμετρης διέγερσης των νευρώνων από διεγερτικούς νευροδιαβιβαστές, όπως είναι γλουταμινικό. Η υπέρμετρη διέγερση των νευρώνων προκαλεί μια αλληλουχία γεγονότων (διαταραχή του δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης και της μιτοχονδριακής λειτουργίας, άθροιση ελευθέρων ριζών, αθρόα είσοδος ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα, απελευθέρωση προ-αποπτωτικών παραγόντων στο κυτταρόπλασμα)<sup>(103,104)</sup>, τελικό βιολογικό αποτέλεσμα των οποίων είναι η απόπτωση του νευρικού κυττάρου. Η ταυρίνη φαίνεται ότι προφυλάσσει από την επαγόμενη από διεγερτοτοξικότητα απόπτωση, δρώντας προστατευτικά σε όλη την ενδιάμεση αλληλουχία των γεγονότων που την συνθέτουν<sup>(104-109)</sup>.

Η συμμετοχή της ταυρίνης στην διατήρηση και αποκατάσταση της ομοιοστασίας του ΚΝΣ οδήγησε στην διερεύνηση της πιθανής κλινικής αποτελεσματικότητάς της σε μια σειρά νευρολογικών νοσημάτων. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στα νοσήματα εκείνα, στα οποία ο κύριος μηχανισμός πρόκλησης της νευρικής βλάβης είναι η διεγερτοτοξικότητα<sup>(53)</sup>, (όπως είναι το ισχαιμικό ΑΕΕ και η νόσος του Parkinson, καθώς και η διαταραχή της ομοιοστασίας του GABA, όπως είναι η επιληψία και η ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της ηλεκτρικής ημιαλδεΐδης (SSADH)).

#### Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Ενώ έχει διεξαχθεί σημαντικός αριθμός μελετών σε ζώα με θετικά ευρήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ταυρίνης στην θεραπευτική αντιμετώπιση του ισχαιμικού ΑΕΕ<sup>(110)</sup>, ο αντίστοιχος αριθμός μελετών σε ανθρώπους είναι αρκετά περιορισμένος. Στην σημαντικότερη εξ αυτών, μια προοπτική μελέτη του Πανεπιστημίου της Νέας Υόρκης (New York University

Women's Health Study) στην οποία συμμετείχαν 14.274 γυναίκες, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ταυρίνης στον ορό και του κινδύνου εγκεφαλικού<sup>(111)</sup>. Παρά τα ευρήματα της μελέτης αυτής, η διεξαγωγή μελλοντικών μελετών σε ανθρώπους για τον καθορισμό του ρόλου της ταυρίνης στο ισχαιμικό ΑΕΕ κρίνεται ως επιβεβλημένη, αν λάβουμε υπόψη ορισμένα εντυπωσιακά ευρήματα, όπως είναι η μείωση κατά 90% του κινδύνου ΑΕΕ σε ένα γενετικό μοντέλο υπερτασικών αρουραίων (stroke-prone spontaneously hypertensive rats - SHR) που ακολουθούσαν διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε ταυρίνη<sup>(112)</sup>.

#### Νόσος Parkinson

Ένα από τα ζωικά μοντέλα της νόσου του Parkinson δημιουργείται με την χορήγηση σε επίμυες ροτενόνης ενός αναστολέα του μιτοχονδριακού συμπλέγματος I της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης<sup>(113)</sup>. Με βάση την παρατήρηση αυτή και με βάση το ότι η ανεπάρκεια της ταυρίνης προκαλεί παρόμοια αναστολή του μιτοχονδριακού συμπλέγματος I, μπορεί να υποθεθεί ότι η χορήγηση ταυρίνης μειώνει την βαρύτητα της νόσου του Parkinson<sup>(114)</sup>. Πράγματι, περιγράφηκε σχετικά προσφάτως, ότι η χαμηλή συγκέντρωση ταυρίνης του πλάσματος σχετίζεται με την βαρύτητα των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου<sup>(115)</sup>, ενώ η χορήγηση του αναλόγου της ταυρίνης, της ομοταυρίνης, σε πάσχοντες από την νόσο του Parkinson, συνοδεύτηκε από μείωση της υπερβολικής υπνηλίας<sup>(116)</sup>.

#### Επιληψία

Η ανισορροπία μεταξύ διεγερτικών και ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών αποτελεί την βάση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού των επιληπτικών κρίσεων. Ο κύριος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο είναι το GABA και ως εκ τούτου η ρυθμιστική επίδραση της ταυρίνης ως αγωνιστή των GABA υποδοχέων παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της νευρωνικής υπερδιέγερσης και των επιληπτικών κρίσεων<sup>(117)</sup>. Πέραν της επίδρασης στην ομοιοστασία του GABA του εγκεφάλου, η ταυρίνη εμπλέκεται και στην ομοιοστασία και του δεύτερου σημαντικότερου ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή του εγκεφάλου, της γλυκίνης, καθώς η δέσμευση της ταυρίνης επί του υποδοχέα γλυκίνης καταστέλλει την πυροδότηση των νευρώνων<sup>(118)</sup>.

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε ζώα, η χορήγηση ταυρίνης ανέστειλε την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων που προκαλούνται από ένα ευρύ φάσμα διεγερτικών, όπως είναι τα οπιοειδή, ο καϊνίτης, η ισονιαζίδη, η πικροτοξίνη, η πενικιλίνη και η υποξία<sup>(117,119-121)</sup>. Στον άνθρωπο, η πλειοψηφία των μελετών που αφορούσε στην χορήγηση ταυρίνης σε πάσχοντες από επιληψία διεξήχθη στις δεκαετίες '70 και '80 και συνοδεύτηκε από μικρή κλινική αποτελεσματικότητα (βελτίωση μόνο στο 1/3 περίπου του συνόλου των ασθενών)<sup>(122-127)</sup>.

### Ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της ηλεκτρικής ημιαλδεΐδης (SSADH)

Η ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της ηλεκτρικής ημιαλδεΐδης (SSADH) (ή γ-υδροξυβουτυρική οξουρία) αποτελεί μια σπάνια σύμφυτη διαταραχή του μεταβολισμού, που αφορά στον καταβολισμό του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA). Κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Λόγω της ανεπάρκειας της SSADH προκαλείται συσσώρευση της ημιαλδεΐδης του ηλεκτρικού οξέος, η οποία μετατρέπεται σε 4 ή γ-υδροξυβουτυρικό οξύ (GHB). Εκδηλώνεται με διάφορα νευρολογικά συμπτώματα και σημεία, όπως υποτονία, ψυχοκινητική καθυστέρηση, σπασμοί, αταξία κ.α., συνήθως στα δύο πρώτα έτη ζωής. Το συχνότερο σύμπτωμα της νόσου είναι οι σπασμοί, οι οποίοι εκδηλώνονται στο 50% των πασχόντων παιδιών.

Επειδή η νόσος αφορά σε διαταραχή της ομοιόστασης του GABA, έχει εξεταστεί η πιθανή επίδραση της ταυρίνης στην βελτίωση της βαρύτητας των συμπτωμάτων. Σε μια μελέτη περίπτωσης που αφορούσε σε ένα αγόρι 2 ετών με ανεπάρκεια της SSADH, η θεραπεία με ταυρίνη (200 mg/kg/ημέρα) για 12 μήνες βελτίωσε την κοινωνική συμπεριφορά, τον συντονισμό και τις δραστηριότητες της καθημερινότητας<sup>(128)</sup>. Σε μια ακόλουθη ανοικτή μελέτη 18 παιδιών με ανεπάρκεια SSADH, η χορήγηση ταυρίνης (50-200 mg/kg/ημέρα) για περίοδο έως και ένα έτος δεν συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση στην προσαρμοστική συμπεριφορά<sup>(129)</sup>. Ελλείψει πάντως συγκεκριμένης και αποτελεσματικής θεραπείας, η εξέταση της αποτελεσματικότητας της ταυρίνης στην SSADH αξίζει περαιτέρω διερεύνησης.

### Εκφύλιση αμφιβληστροειδούς

Ο αμφιβληστροειδής χιτώνας αποτελεί τον ιστό με την υψηλότερη συγκέντρωση ταυρίνης ανά γραμμάριο ιστού (30-40 μmol/g ιστού). Η υψηλή ιστική συγκέντρωση ταυρίνης στον αμφιβληστροειδή σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι η ανεπάρκεια ταυρίνης συνοδεύεται από δομικές διαταραχές των φωτοϋποδοχέων, των νευρώνων και της νευρογλοίας και από εκφύλιση του μελάγχρου επιθηλίου<sup>(10,130,131)</sup> καταδεικνύουν ότι η ταυρίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της δομικής και λειτουργικής ακεραιότητας του αμφιβληστροειδούς. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την ρύθμιση της ωσμωτικής πίεσης, την αναστολή της φωσφορυλίωσης των κυτταρικών πρωτεϊνών και την μείωση του οξειδωτικού στρες<sup>(132)</sup>.

Ένα επιπρόσθετο στοιχείο που αποδεικνύει την συσχέτιση της ταυρίνης με την ακεραιότητα και φυσιολογική λειτουργία του αμφιβληστροειδούς είναι η επαγόμενη από βιγκαμπατρίνη εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς. Η βιγκαμπατρίνη αποτελεί εκλεκτικό μη αναστρέψιμο αναστολέα της τρανσαμίνωσης του GABA, του ενζύ-

μου που είναι υπεύθυνο για την διάσπαση του GABA. Αυξάνοντας την συγκέντρωση του GABA, η βιγκαμπατρίνη δρα ως αντιεπιληπτικός παράγοντας. Μια από τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της βιγκαμπατρίνης είναι η εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς, η οποία εντοπίζεται τόσο στους φωτοϋποδοχείς όσο και στην νευρογλοία και φαίνεται ότι οφείλεται στην πρόκληση ανεπάρκειας ταυρίνης<sup>(133,134)</sup>. Μάλιστα, σε δύο ασθενείς με ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της ηλεκτρικής ημιαλδεΐδης (SSADH), οι οποίοι λάμβαναν βιγκαμπατρίνη και οι οποίοι εμφάνισαν παθολογικό ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (ERG-ElectroRetinoGram), η χορήγηση ταυρίνης συνοδεύτηκε από βελτίωση των ευρημάτων του ERG, ένα γεγονός που υποδηλώνει την αναστροφή της ιστοπαθολογικής βλάβης από την ταυρίνη<sup>(135)</sup>.

Όλα τα παραπάνω καθιστούν την ταυρίνη ως ένα nutraceutical που δύναται να χρησιμοποιηθεί επικουρικά (προληπτικά ή θεραπευτικά) σε καταστάσεις που προκαλείται εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς χιτώνων<sup>(134)</sup>.

## Καρδιαγγειακά Νοσήματα

### Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Μια από τις σημαντικότερες κλινικές εφαρμογές της ταυρίνης αποτελεί η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ). Μάλιστα, στην Ιαπωνία έχει λάβει επίσημη ένδειξη για την θεραπεία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας<sup>(136)</sup>.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η ταυρίνη βελτιώνει την κλινική συμπτωματολογία των ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι πολλαπλοί και περιλαμβάνουν<sup>(136,137)</sup>:

1. την ήπια θετική ινότροπη δράση
2. την πρόκληση νατριούρησης και διούρησης
3. τη μείωση της βιολογικής επίδρασης της νοραδρεναλίνης και της αγγειοτενσίνης II.

Η μείωση της βιολογικής επίδρασης της νοραδρεναλίνης και της αγγειοτενσίνης II φαίνεται να αποτελεί τον σημαντικότερο φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της ταυρίνης στην ΣΚΑ, καθώς οι συγκεκριμένες ορμόνες αυξάνουν το μεταφορτίο, τον βαθμό της κοιλιακής αναδιαμόρφωσης και τον εξωκυττάριο όγκο, μειώνοντας έτσι την συστολική απόδοση του κοιλιακού μυοκαρδίου<sup>(137)</sup>. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η ταυρίνη μειώνει τις βιολογικές δράσεις της νοραδρεναλίνης και της αγγειοτενσίνης II περιλαμβάνει την ρυθμιστική επίδραση επί της παραγωγής τους (μέσω επίδρασης στην ενδοκυττάρια ομοιοστασία του ασβεστίου) και επί της δράσης τους στους ιστούς στόχους (μέσω επίδρασης της επί της κυτταρικής σηματοδότησης)<sup>(138)</sup>.

Η κλινική αποτελεσματικότητα της ταυρίνης στην ΣΚΑ, περιλαμβάνει την μείωση της βαρύτητας των κοινών συμπτωμάτων (όπως π.χ. η δύσπνοια προσπάθειας) <sup>(136)</sup>, την μείωση της απαιτούμενης φαρμακευτικής αγωγής για τον έλεγχο της νόσου (π.χ. της διγοξίνης) <sup>(136)</sup> και την βελτίωση της ικανότητας άσκησης των ασθενών <sup>(138)</sup>. Δεν έχει καθοριστεί εάν η ταυρίνη μειώνει την θνησιμότητα σε ασθενείς με ΣΚΑ. Θα μπορούσε ωστόσο να υποθεθεί ότι η ταυρίνη αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με ΣΚΑ, καθώς αυξάνει την συγκέντρωση των φωσφορικών αλάτων στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Η χαμηλή συγκέντρωση φωσφορικών αλάτων στα μυοκαρδιακά κύτταρα αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας σε πάσχοντες από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια <sup>(139)</sup>.

### Αρτηριακή υπέρταση

Σε αρκετά ζωικά μοντέλα υπέρτασης η χορήγηση ταυρίνης συνοδεύτηκε από πρόληψη της εμφάνισης και μείωση της αρτηριακής υπέρτασης <sup>(140-145)</sup>. Η αντιυπερτασική δράση της ταυρίνης στα μοντέλα αυτά προκύπτει από έναν συνδυασμό μείωσης του ενδοκυττάριου ασβεστίου, του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονώδους απόκρισης και βελτίωσης της νεφρικής λειτουργίας <sup>(142-150)</sup>.

Στον άνθρωπο, η αυξημένη διατροφική πρόσληψη ταυρίνης σχετίζεται με μείωση της αρτηριακής πίεσης <sup>(151)</sup>, ενώ σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση τα επίπεδα της ταυρίνης του πλάσματος είναι μειωμένα <sup>(152)</sup>. Επιπροσθέτως, σε δύο σχετικά πρόσφατες κλινικές μελέτες η χορήγηση ταυρίνης προκαλεί μείωση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς <sup>(150,153)</sup>. Στις μελέτες αυτές προτάθηκαν διαφορετικοί αντιυπερτασικοί μηχανισμοί, οι οποίοι περιελάμβαναν την βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, απόρροια της μείωσης του ενδοθηλιακού οξειδωτικού στρες <sup>(150)</sup> και την πρόκληση αγγειοδιαστολής <sup>(153)</sup>. Και στις δύο μελέτες η μείωση της αρτηριακής πίεσης ήταν αντιστρόφως ανάλογη της αύξησης των επιπέδων της ταυρίνης του πλάσματος, καταδεικνύοντας αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων ταυρίνης και της υπέρτασης. Η συσχέτιση αυτή καθιστά αναγκαίο τον σχεδιασμό μεγαλύτερου μεγέθους μελετών για τον καθορισμό των επιμέρους παραμέτρων της αντιυπερτασικής δράσης της ταυρίνης (διάρκεια χορήγησης, όψιμη δόση κ.λ.π.).

### Αθηροσκλήρυνση

Η ταυρίνη φαίνεται ότι μειώνει την αθηροσκλήρυνση, καθώς επηρεάζει αρκετά στάδια της παθοφυσιολογίας της. Συγκεκριμένα:

**Επηρεάζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων:** Σε αρκετές μελέτες σε ζωικά μοντέλα αθηρωμάτωσης η χορήγηση συμπληρωμάτων ταυρίνης μειώνει τα επίπεδα χοληστε-

ρόλης του ορού <sup>(154-156)</sup>. Η μείωση της χοληστερόλης προκύπτει ως απόρροια τόσο του αυξημένου ηπατικού καταβολισμού της (λόγω της αύξησης της δραστηριότητας της 7α-υδροξυλάσης, πιθανόν λόγω up regulation του CYP7A1) <sup>(155,157,158)</sup> όσο και της μείωσης της ηπατικής βιοσύνθεσής της (λόγω μείωσης της δραστηριότητας της HMG CoA) <sup>(159)</sup>. Επιπροσθέτως, η ταυρίνη φαίνεται ότι μειώνει την σύνθεση της απολιποπρωτεΐνης B100, η οποία αποτελεί την κύρια δομική πρωτεΐνη τόσο της LDL όσο και της VLDL. Η μείωση της ηπατικής βιοσύνθεσης της απολιποπρωτεΐνης B100 οφείλεται στην επαγόμενη από την ταυρίνη μείωση της βιοσύνθεσης των εστέρων της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων <sup>(160)</sup>.

**Προστατεύει το αγγειακό ενδοθήλιο:** Η ταυρίνη προστατεύει το αγγειακό ενδοθήλιο από την βλάβη, η οποία επάγεται από την γλυκόζη <sup>(161)</sup>, την οξειδωμένη LDL <sup>(161)</sup> και την ομοκυστεΐνη <sup>(162)</sup>. Η προστατευτική δράση της ταυρίνης στο αγγειακό ενδοθήλιο περιλαμβάνει πολλαπλούς μηχανισμούς, αναλόγως του επιβλαβούς παράγοντα. Επί παραδείγματι, η προστατευτική δράση έναντι της επαγόμενης από την υπερομοκυστεΐναιμία αγγειακής βλάβης περιλαμβάνει την μείωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης και την μείωση του οξειδωτικού στρες <sup>(162)</sup>. Η μείωση του οξειδωτικού στρες αποτελεί τον κύριο προστατευτικό παράγοντα και έναντι της επαγόμενης από την γλυκόζη βλάβης του αγγειακού ενδοθηλίου <sup>(161)</sup>, ενώ η προστασία έναντι της επαγόμενης από την οξειδωμένη LDL βλάβης του αγγειακού ενδοθηλίου έχει αποδοθεί στην συσσώρευση ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης, ενός αναστολέα της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου <sup>(163)</sup>. Αξίζει μάλιστα να επισημανθεί ότι ένας από τους μηχανισμούς μείωσης του οξειδωτικού στρες σε άτομα που λαμβάνουν στατίνες είναι η αύξηση των επιπέδων ταυρίνης <sup>(164)</sup>.

**Μειώνει την υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών του αγγειακού τοιχώματος:** Η ταυρίνη μειώνει την υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών του αγγειακού τοιχώματος, ασκώντας ανασταλτική δράση επί του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων (PDGF-BB) <sup>(165)</sup>.

**Μειώνει την πρόσληψη της LDL από τα ενδοθηλιακά κύτταρα:** Η ταυρίνη μειώνει την έκφραση της LOX-1, η οποία μεσολαβεί στην πρόσληψη της οξειδωμένης LDL από τα ενδοθηλιακά κύτταρα <sup>(166)</sup>.

Οι παραπάνω μηχανισμοί μεταφράζονται σε κλινικό όφελος, όπως φαίνεται από την επιδημιολογική μελέτη WHO-CARDIAC, στην οποία η διατροφική πρόσληψη ταυρίνης συσχετίζεται με μειωμένη θνησιμότητα ασθενών με ισχαιμική καρδιοπάθεια <sup>(167)</sup>. Σε νεότερες μελέτες, η ταυρίνη ενίσχυσε το όφελος της συμπληρωματικής πρόσληψης Ω-3 λιπαρών οξέων στην ολική χοληστερόλη, την LDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια <sup>(168)</sup> και μείωσε τον κίνδυνο αθηρογένεσης <sup>(150)</sup>.

### Βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης μυοκαρδίου

Ένας σημαντικός αριθμός από τις βιολογικές δράσεις της ταυρίνης (μείωση οξειδωτικού στρες, ρύθμιση του επιπέδου του κυτταροπλασματικού ασβεστίου, ωσμω-ρύθμιση, φωσφορυλίωση πρωτεϊνών και ρύθμιση των φωσφορικών υψηλής ενέργειας) εμπλέκονται στην βελτίωση της πρόγνωσης της ιστικής βλάβης ισχαιμίας-επαναιμάτωσης μυοκαρδίου<sup>(62)</sup>. Οι προστατευτικές επιδράσεις της ταυρίνης έναντι της βλάβης ισχαιμίας-επαναιμάτωσης μυοκαρδίου μπορεί να βρουν εφαρμογή σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και μεταμόσχευσης καρδιάς<sup>(168-170)</sup>. Συγκεκριμένα, έχει περιγραφεί σημαντικό όφελος από την προσθήκη της ταυρίνης σε καρδιοπληγικά διαλύματα<sup>(169)</sup>, από την φόρτιση του καρδιακού μוסχεύματος προ της μεταμόσχευσης<sup>(170)</sup> και από την ταχεία ενδοφλέβια έγχυση ταυρίνης πριν από την αορτοστεφανιαία παράκαμψη<sup>(171)</sup>.

### Αρρυθμίες

Μία από τις πρώτες περιγραφείσες καρδιαγγειακές επιδράσεις της ταυρίνης ήταν η αντιαρρυθμική της δράση έναντι ενός ευρέος φάσματος αρρυθμογόνων παραγόντων (διγοξίνη ή συγγενείς γλυκοσίδες, επινεφρίνη, ουαμπαΐνη, CsCl, υποκαλιαϊμία)<sup>(172,173)</sup>. Η αντιαρρυθμική επίδραση της ταυρίνης οφείλεται πιθανώς στην ικανότητά της να ρυθμίζει τα κυτταροπλασματικά επίπεδα των ιόντων K, Na και Ca. Εντούτοις και παρά το γεγονός ότι έχουν περιγραφεί και περιπτώσιολογικές μελέτες στις οποίες η ταυρίνη παρουσίασε κλινικά αξιοσημείωτη αντιαρρυθμική δράση<sup>(174)</sup>, δεν χρησιμοποιείται επί του παρόντος στην θεραπεία των καρδιακών αρρυθμιών.

### Σύνδρομο MELAS

Το σύνδρομο MELAS υπάγεται στην ευρύτερη ομάδα των μιτοχονδριακών εγκεφαλομυοπαθειών. Η ονομασία του συνδρόμου αποτελεί ουσιαστικά το ακρωνύμιο των λέξεων Mitochondrial, Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like event, οι οποίες περιγράφουν την ταξινόμηση του συνδρόμου καθώς και τις βασικές του κλινικές εκδηλώσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν απότομα στην έναρξη, παροδικά και συνήθως συσχετιζόμενα με εμπύρετα επεισόδια που μοιάζουν με εγκεφαλικό (Stroke-like event)<sup>(175)</sup>. Λοιπές κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν επιληπτικές κρίσεις, μείωση ακοής, κρίσεις ημικρανίας και ψυχιατρικές εκδηλώσεις<sup>(176)</sup>.

Η επίπτωση του συνδρόμου υπολογίζεται διεθνώς σε 16,3/100.000 γεννήσεις. Παθοφυσιολογικά, το σύνδρομο MELAS οφείλεται σε σημειακές μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA, εκ των οποίων η συχνότερη (80% των περιπτώσεων) είναι η A3243G. Η περιοχή του μιτοχονδριακού DNA, στην οποία εμφανίζονται οι μεταλλάξεις στο σύνδρομο MELAS, είναι υπεύθυνη

για την κωδικοποίηση του tRNA<sup>Leu(UUR)</sup><sup>(61)</sup>. Απόρροια των μεταλλάξεων είναι η αλλαγή της δομής του tRNA, αποτρέποντας την σύζευξη της ταυρίνης με την βάση ουριδίνης του tRNA<sup>Leu(UUR)</sup><sup>(177)</sup>. Με τον τρόπο αυτό μεταβάλλεται η αλληλεπίδραση του κωδικονίου UUG με το αντικωδικόνιο AAU του tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>, επηρεάζοντας την αποκωδικοποίηση των UUG μιτοχονδριακών πρωτεϊνών και την φυσιολογική λειτουργία της αναπνευστικής αλυσού<sup>(178)</sup>. Η διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας της αναπνευστικής αλυσίδας διαδραματίζει τον κύριο ρόλο στην εκδήλωση της μυοπάθειας και εγκεφαλοπάθειας του συνδρόμου.

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου MELAS παρουσιάζει κοινά στοιχεία με την ανεπάρκεια της ταυρίνης. Συγκεκριμένα, η ανεπάρκεια ταυρίνης προκαλεί μείωση της συγκέντρωσης της ταυρίνης εντός του μιτοχονδρίου, μείωση της σύζευξης της ταυρίνης με την βάση ουριδίνης του tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> και τροποποίηση της αποκωδικοποίησης των UUG πρωτεϊνών. Η διαταραχή στην παραγωγή αυτών των πρωτεϊνών (όπως είναι π.χ. η ND6-NADH ubiquinone oxidoreductase chain 6) προκαλεί αύξηση στην παραγωγή υπεροξειδίου και μείωση στην παραγωγή του ATP από την αναπνευστική αλυσίδα<sup>(51,60,62)</sup>.

Η συσχέτιση του ρόλου της ταυρίνης στην μείωση του μιτοχονδριακού στρες και της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου οδήγησε στην εξέταση του πιθανού θεραπευτικού ρόλου της ταυρίνης σε πάσχοντες από σύνδρομο MELAS.

Σε μια περιπτώσιολογική μελέτη ασθενούς με σύνδρομο MELAS και ανθεκτικές στην φαινοτοΐνη και το βαλπροϊκό επιληπτικές κρίσεις, η χορήγηση συμπληρωμάτων ταυρίνης συνοδεύτηκε από διόρθωση της συνυπάρχουσας γαλακτικής οξέωσης και πλήρη ύφεση των επιληπτικών κρίσεων και των stroke-like events<sup>(16,179)</sup>. Σε μια αντίστοιχη μελέτη ασθενούς με σύνδρομο MELAS και ιστορικό πολλαπλών stroke-like events, η χορήγηση συμπληρωμάτων ταυρίνης και η σημαντική αύξηση των επιπέδων ταυρίνης στο πλάσμα (κατά 10 φορές) συνοδεύτηκε από πλήρη ύφεση των stroke-like events<sup>(16,179)</sup>. Μάλιστα, στην ίδια μελέτη εξετάστηκε η επίδραση της θεραπείας με ταυρίνη σε κυτταροπλασματικά υβρίδια με μετάλλαξη m.3243 > G - MELAS. Η επώαση των υβριδίων για τέσσερις ημέρες με μέσο που περιείχε ταυρίνη ομαλοποίησε μερικώς την κατανάλωση οξυγόνου και το δυναμικό της μιτοχονδριακής μεμβράνης και μείωσε το μιτοχονδριακό οξειδωτικό στρες, καταδεικνύοντας ότι η θεραπεία με ταυρίνη αποκαθιστά την φυσιολογική μιτοχονδριακή αναπνευστική λειτουργία επί της μετάλλαξης MELAS.

Η έλλειψη αξιόπιστης θεραπείας για το σύνδρομο MELAS, σε συνδυασμό με τα παραπάνω ευρήματα καθιστούν την ταυρίνη ως μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή<sup>(16)</sup>.

## Σακχαρώδης διαβήτης

Ένας από τους κύριους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς στην εμφάνιση των επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη αποτελεί το επαγόμενο από την υπεργλυκαιμία οξειδωτικό στρες <sup>(180)</sup>. Συγκεκριμένα, η οξειδωση της γλυκόζης, η οποία περιλαμβάνει τον μεταβολισμό του πυροσταφυλικού από τα μιτοχόνδρια, παράγει ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι οποίες με την σειρά τους εμπλέκονται σε πολλαπλά παθογενετικά μονοπάτια, που εμπλέκονται στην εμφάνιση των επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη (αυξημένη παραγωγή προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης, ενεργοποίηση πρωτεϊνικής κινάσης C, ενεργοποίηση οδού της πολυόλης και ενεργοποίηση της βιοσυνθετικής οδού της εξοζαμίνης) <sup>(180)</sup>. Επιπροσθέτως, οι παραγόμενες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου επηρεάζουν την ίδια την μιτοχονδριακή λειτουργία, καθώς, προκαλώντας βλάβη στο μιτοχονδριακό DNA, επηρεάζουν την φυσιολογική κωδικοποίηση των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών (hyperglycemia-mediated mitochondrial damage). Η διαταραχή της φυσιολογικής μιτοχονδριακής λειτουργίας συνεπάγεται διαταραχή στην παραγωγή του ATP και παραγωγή ακόμη περισσότερων ελευθέρων ριζών, οι οποίες με την σειρά τους προκαλούν ακόμη μεγαλύτερη κυτταρική βλάβη τόσο στο ίδιο το μιτοχόνδριο όσο και στα γειτονικά κυτταρικά οργανίδια <sup>(63,181-185)</sup>.

Η διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας θεωρείται πλέον ως ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός σε κυτταρικό επίπεδο πίσω από την εμφάνιση των επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη και έχει επιβεβαιωθεί σε πληθώρα μελετών σε διαβητικούς ασθενείς, στις οποίες έχουν περιγραφεί σημαντικές δομικές και λειτουργικές αλλαγές στα μιτοχόνδρια <sup>(183-186)</sup>. Σε αυτή την διαπίστωση στηρίχθηκε η διεξαγωγή μελετών σχετικά με τον ρόλο της ταυρίνης στην αντιμετώπιση των επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη.

Σε αρκετές μελέτες σε ζώα η ταυρίνη μείωσε την βαρύτητα των επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη τόσο τύπου I όσο και τύπου II. Η βελτίωση αποδόθηκε στην ιδιότητα της ταυρίνης να μειώνει το οξειδωτικό στρες και να βελτιώνει την μιτοχονδριακή λειτουργία, «σπάζοντας» τον παθοφυσιολογικό φαύλο κύκλο της κυτταρικής βλάβης <sup>(187-190)</sup>. Η πλέον καλά τεκμηριωμένη επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη, η οποία βελτιώνεται με την χορήγηση ταυρίνης, είναι η διαβητική νεφροπάθεια <sup>(191,192)</sup>. Αξίζει πάντως να επισημανθεί ότι η βελτίωση των επιπλοκών στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II αποδίδεται πλέον της αντιμετώπισης του οξειδωτικού στρες και της βελτίωσης της μιτοχονδριακής λειτουργίας και στην άμεση βελτίωση της βαρύτητας της υπεργλυκαιμίας. Η βελτίωση της υπεργλυκαιμίας αποδίδεται τόσο στην βελτίωση της λειτουργίας των β-κυττάρων και της παραγωγής και έκκρισης ινσουλίνης <sup>(185,187,193)</sup> όσο και

στην μείωση στην περιφερική αντίσταση της ινσουλίνης <sup>(185,194)</sup>.

## Φλεγμονώδεις παθήσεις

Ο ρόλος της ταυρίνης στην ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης προκύπτει από το ότι αποτελεί το υψηλότερης συγκέντρωσης ελεύθερο αμινοξύ στα πολυμορφοπύρνα ουδετερόφιλα (αντιπροσωπεύει περίπου το 50% της δεξαμενής των ελευθέρων αμινοξέων στα πολυμορφοπύρνα ουδετερόφιλα). Οι δύο βασικές βιολογικές λειτουργίες της ταυρίνης στα ουδετερόφιλα είναι η εξουδετέρωση ελευθέρων ριζών και η τροποποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης.

Και οι δύο αυτές βιολογικές δράσεις προκύπτουν ως απόρροια της αντίδρασης της ταυρίνης με το υποχλωριώδες οξύ (HOCl), το οποίο παράγεται σε υψηλές ποσότητες στο σημείο της φλεγμονής από την μυελοϋπεροξειδάση (MPO) ως μεταβολικό προϊόν της αναπνευστικής έκρηξης. Το υποχλωριώδες οξύ αποτελεί ένα πανίσχυρο οξειδωτικό, το οποίο αλληλεπιδρώντας με μια πληθώρα μορίων σχηματίζει εξαιρετικά τοξικές αλδεϋδες, που προξενούν βλάβη στο DNA. Η χαρακτηριστική χημική δομή της ταυρίνης, με την σουλφονική ομάδα στην θέση της καρβοξυλικής, της επιτρέπει, αντιδρώντας με το υποχλωριώδες οξύ, να σχηματίζει αντί της τοξικής αλδεϋδης μια σχετικά σταθερή αλογοαμίνη, την χλωραμίνη της ταυρίνης (TauCl). Εκτός της σταθερότητας του μορίου που προφυλάσσει από το οξειδωτικό στρες, η χλωραμίνη της ταυρίνης ασκεί και άλλες δράσεις, οι οποίες εν τέλει ασκούν ρυθμιστική δράση επί της φλεγμονώδους απόκρισης <sup>(57-59)</sup>. Οι δράσεις αυτές περιλαμβάνουν την αναστολή της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών <sup>(59,195,196)</sup>, την μείωση παραγωγής του μονοξειδίου του αζώτου της προσταγλανδίνης E2 <sup>(197-199)</sup>, την μείωση της δραστηριότητας των μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας και την απόπτωση των λευκοκυττάρων για τον τερματισμό της οξείας φλεγμονής <sup>(200)</sup>.

Μια δεύτερη αλογοαμίνη που παράγεται από την ταυρίνη στο σημείο της φλεγμονής είναι η βρωμαμίνη της ταυρίνης (TauBr), η οποία αποτελεί το προϊόν της αντίδρασης της ταυρίνης με το υποβρωμιώδες οξύ (HOBr). Η βρωμαμίνη της ταυρίνης εν συγκρίσει με την χλωραμίνη της ταυρίνης φαίνεται ότι διαθέτει πιο ισχυρές αντιμικροβιακές ιδιότητες.

Σε αντίθεση με τον καλά τεκμηριωμένο ρυθμιστικό ρόλο της ταυρίνης και των αλογοαμινών της (TauCl, TauBr) στην οξεία φλεγμονή, ο ρόλος τους στην παθογένεση και πρόγνωση των φλεγμονωδών νοσημάτων δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένος. Οι διεξαχθείσες κλινικές μελέτες αφορούν κυρίως στην εξέταση της αποτελεσματικότητας των αλογοαμινών της ταυρίνης,

όταν αυτές εφαρμόζονται τοπικά σε παθήσεις όπως η κοινή ακμή, η εξωτερική ωτίτιδα, τα επιμολυνθέντα έλκη του δέρματος, η κερατοεπιπεφυκίτιδα και η περιοδοντίτιδα <sup>(201-208)</sup>. Στις παθήσεις αυτές η τοπική εφαρμογή των αλογοαμινών της ταυρίνης συνοδεύτηκε από μείωση της βαρύτητας της φλεγμονής και υποχώρηση της συμπτωματολογίας. Η εξωτερική εφαρμογή των αλογοαμινών της ταυρίνης ως θεραπευτικών παραγόντων στηρίζεται στην φαρμακοκινητική τους, καθώς η συστηματική τους χορήγηση συνοδεύεται από ταχεία αποδόμηση και απέκκριση. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει την συστηματική χορήγηση της ταυρίνης ως μιας εναλλακτικής επιλογής αύξησης των ιστικών συγκεντρώσεων των αλογοαμινών της ταυρίνης.

Ορισμένα δεδομένα από *in vitro* όσο και *in vivo* μελέτες υποστηρίζουν τον πιθανό θεραπευτικό ρόλο της συστηματικής χορήγησης της ταυρίνης και των αλογοαμινών της σε φλεγμονώδεις παθήσεις, στις οποίες τα πολυμορφοπύρνα ουδετερόφιλα κατέχουν τον κεντρικό παθοφυσιολογικό ρόλο (π.χ. ελκώδης κολίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, λοιμώξεις που χαρακτηρίζονται από σχηματισμό βιομεμβράνης, όπως είναι η χρόνια ιγμορίτιδα ή οι λοιμώξεις από κεντρικούς καθετήρες κ.λ.π.) <sup>(59)</sup>. Αν και περιορισμένα, τα ευρήματα αυτά είναι αρκετά ενθαρρυντικά, δικαιολογώντας τον σχεδιασμό μελλοντικών μελετών στους ανθρώπους.

## Ηπατικές νόσοι

Το ήπαρ αποτελεί το κύριο όργανο της ενδογενούς βιοσύνθεσης της ταυρίνης. Σε ηπατική βλάβη, η μείωση της ηπατικής συγκέντρωσης της ταυρίνης είναι ανάλογη της βαρύτητας της βλάβης. Μάλιστα, η συγκέντρωση της ταυρίνης στο πλάσμα και στα ούρα έχει προταθεί ως δείκτης ηπατικής βλάβης, καθώς αυξάνεται επί καταστροφής των ηπατοκυττάρων <sup>(209,210)</sup>.

Η κατανομή της ταυρίνης στο ήπαρ παρουσιάζει σημαντική ανομοιομορφία. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις ταυρίνης ανευρίσκονται στην περικεντρική περιοχή του ηπατικού λοβίου. Αυτό συμβαίνει, καθώς η περικεντρική περιοχή του ηπατικού λοβίου αποτελεί την κύρια θέση της ηπατικής βιοσύνθεσης και αποθήκευσης της ταυρίνης. Επιπροσθέτως, τα κύτταρα της περικεντρικής περιοχής εκφράζουν σε υψηλές συγκεντρώσεις τον TauT μεταφορέα, με αποτέλεσμα να διαθέτουν την ικανότητα πρόσληψης ταυρίνης από την κυκλοφορία επί αυξημένων αναγκών <sup>(211)</sup>. Στην περιπυλαία περιοχή η ταυρίνη προσλαμβάνεται από τον μεταφορέα GAT2 (GABA transporter 2) και χρησιμοποιείται στην σύζευξη των χολικών αλάτων.

Η διαφορετική κατανομή της ταυρίνης στον ηπατικό ιστό αντικατοπτρίζεται στις ηπατοπροστατευτικές της ιδιότητες. Συγκεκριμένα, πέραν των υπολοίπων βιολογικών της ιδιοτήτων (σταθεροποίηση κυτταρικών μεμβρανών,

δράση ως οσμολύτης, αντιοξειδωτική δράση, ρύθμιση ενδοκυττάρου στάτους ασβεστίου κ.λ.π.), η κύρια προστατευτική δράση της ταυρίνης στο ήπαρ προκύπτει από την ικανότητά της να αναστέλλει το ισοένζυμο CYP2E1 του κυτοχρώματος P450 <sup>(211)</sup>. Το CYP2E1 εκφράζεται πρωτίστως στην περικεντρική περιοχή και συμμετέχει στον μεταβολισμό ενός μεγάλου αριθμού ξενοβιοτικών, συμπεριλαμβανομένων της αιθανόλης, της ακεταλδεΐδης, της ακεταμινοφαίνης, του ακρυλαμιδίου, της ανιλίνης, του βενζολίου, της βουτανόλης, του CCl<sub>4</sub>, του διμεθυλαιθέρα, του διμεθυλοσουλφοξειδίου, του καρβαμικού αιθυλεστέρα, του αιθυλενοχλωριδίου, του αλοθάνιου, της γλυκερόλης, του αιθυλενίου, της γλυκόλης, της N-νιτροσο-διμεθυλαμίνης, της 4-νιτροφαινόλης, της πυραζόλης, της πυριδίνης, του θειοακεταμιδίου (TAA) και του βινυλοχλωριδίου <sup>(211)</sup>. Οι περισσότεροι μεταβολίτες που παράγονται από τον μεταβολισμό των μορίων αυτών από το CYP2E1 αποτελούν ισχυρές ηπατοτοξίνες, οι οποίες προκαλούν υπεροξειδωση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης των ηπατοκυττάρων <sup>(212)</sup>. Ως εκ τούτου, η αναστολή της έκφρασης του CYP2E1 από την ταυρίνη στην περικεντρική περιοχή μειώνει την παραγωγή των ηπατοτοξικών μεταβολιτών, ασκώντας ισχυρή ηπατοπροστατευτική δράση. Το γεγονός αυτό καθιστά την ταυρίνη ως μια πιθανή θεραπευτική προσθήκη σε CYP2E1 - σχετιζόμενες ηπατοπάθειες (όπως είναι η επαγόμενη από ακεταμινοφαίνη, αιθανόλη και τετραχλωράνθρακα ηπατική βλάβη και η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση ήπατος) <sup>(211)</sup>.

Αντιθέτως, η ταυρίνη ασκεί πολύ μικρή ή και καθόλου προστατευτική δράση έναντι ηπατοξικών παραγόντων, όπως η αλλυλική αλκοόλη και το α-ναφθυλ-ισοθειοκυανικό, που προκαλούν ηπατική βλάβη κυρίως στην περικεντρική περιοχή <sup>(213,214)</sup>, αντικατοπτρίζοντας τον ρόλο της ηπατικής κατανομής της ταυρίνης στις ηπατοπροστατευτικές της ιδιότητες <sup>(211)</sup>.

Εκτός του μεταβολισμού των ηπατοτοξικών ξενοβιοτικών, η ταυρίνη φαίνεται ότι επηρεάζει και άλλους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ηπατική παθολογία. Επί παραδείγματι, η χορήγηση ταυρίνης (6 gr ημερησίως) σε κίρρωτικούς ασθενείς με πυλαία υπέρταση συνοδεύτηκε από μείωση της ροής του αίματος και της πίεσης στην πυλαία φλέβα, κάτι που αποδόθηκε στην μείωση της παραγωγής του NO στα σπλαχνικά αγγεία <sup>(215)</sup>, ενώ η χορήγηση αντίστοιχης δόσης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση των δεικτών της ηπατικής βιοχημείας, κάτι που αποδόθηκε στις αντιοξειδωτικές/αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της ταυρίνης <sup>(216)</sup>.

Τα παραπάνω δεδομένα δικαιολογούν τον σχεδιασμό μεγάλου μεγέθους μελετών για τον καθορισμό του ρόλου της ταυρίνης στην πρόληψη και στην βελτίωση της πρόγνωσης των ηπατικών νοσημάτων.

## Μυϊκή δυστροφία Duchenne (DMD)

Η μυϊκή δυστροφία Duchenne αποτελεί ένα φυλοσύνδετο υπολειπόμενο νευρομυϊκό νόσημα που χαρακτηρίζεται από ταχέως προοδευτική μυϊκή αδυναμία και απώλεια μυϊκής μάζας λόγω εκφυλισμού των σκελετικών, των λείων και των καρδιακών μυϊκών ινών. Η DMD προσβάλλει κυρίως άνδρες με εκτιμώμενη συχνότητα τις 1/3.300 γεννήσεις αρρένων. Τα θήλα είναι συνήθως ασυμπτωματικά, όμως ένα μικρό ποσοστό των θηλέων φορέων μπορεί να εκδηλώσουν ηπιότερες μορφές της νόσου. Η έναρξη της κλινικής συμπτωματολογίας λαμβάνει χώρα στην πρώιμη παιδική ηλικία, με καθυστέρηση στην κατάκτηση των κινητικών οροσήμων ή σφαιρική αναπτυξιακή καθυστέρηση.

Η νόσος εξελίσσεται ραγδαία και το παιδί αναπτύσσει νήσσειο βάδισμα και θετικό σημείο του Gower. Το ανέμβασμα σκάλας γίνεται δύσκολο και το παιδί αρχίζει να έχει συχνές πτώσεις. Σταδιακά εμφανίζεται απώλεια της ανεξάρτητης βάδισης, με αποτέλεσμα να αναπτύσσονται συγκάμψεις των αρθρώσεων και σκολίωση. Η νόσος χαρακτηρίζεται από πτωχή πρόγνωση με την πλειονότητα των πασχόντων να καταλήγουν στην νεαρά ενήλικη ζωή από μυοκαρδιοπάθεια και αναπνευστική ανεπάρκεια.

Η DMD προκαλείται από την πλήρη απουσία της πρωτεΐνης του σαρκειλήματος, δυστροφίνης, ως αποτέλεσμα μεταλλάξεων στο γονίδιο DMD (Χρ21.2). Οι δομικές αλλαγές του σαρκειλήματος αυξάνουν την διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης και την συσσώρευση  $Ca^{2+}$ , η οποία με την σειρά της προκαλεί αύξηση του ρυθμού αύξησης του  $[Ca^{2+}]_i$  μετά την εκπόλωση και παράταση της φάσης χάλωσης του μυός <sup>(217)</sup>. Στην εξέλιξη της νόσου φαίνεται ότι συνεισφέρει το οξειδωτικό στρες και η χρόνια φλεγμονή του μυός.

Η ταυρίνη φαίνεται ότι επιδρά ευεργετικά σε αρκετά στάδια της παθοφυσιολογίας της νόσου, καθώς μειώνει την βαρύτητα της φλεγμονής <sup>(218,219)</sup>, αποκαθιστά εν μέρει την φυσιολογική ομοιοστασία του ασβεστίου στο μυοκύτταρο <sup>(220)</sup> και βελτιώνει την λειτουργία της αναπνευστικής αλύσου και την παραγωγή των φωσφορικών υψηλής ενέργειας <sup>(62)</sup>. Σε μελέτες σε επίμυες η χορήγηση ταυρίνης αποκαθιστά τα χαμηλά επίπεδα ταυρίνης στους μυς με DMD <sup>(218,219)</sup> και η αύξηση των επιπέδων αυτών συνοδεύεται από μείωση της φλεγμονής των μυοκυττάρων <sup>(219)</sup>, μείωση της νέκρωσης των μυοκυττάρων μετά την άσκηση <sup>(219)</sup> και ενίσχυση της μυϊκής ισχύος <sup>(220)</sup>.

## Μυοτονικά σύνδρομα

Η μυοτονία αποτελεί το κύριο σύμπτωμα των μυοτονικών συνδρόμων και ορίζεται ως η αδυναμία χάλωσης

των σκελετικών μυών μετά από σύσπαση. Ο ρόλος της ταυρίνης στα μυοτονικά σύνδρομα προκύπτει από την επίδραση που ασκεί στους διαύλους κλωρίου, καλίου και νατρίου στα μυοκύτταρα <sup>(16,220-222)</sup> καθώς και από την αύξηση της ευαισθησίας των μυοϊνιδίων στο  $Ca^{2+}$  <sup>(214)</sup>, βελτιώνοντας την χάλωση μετά την μυϊκή σύσπαση. Οι διεξαχθείσες μελέτες αφορούν κυρίως την μυοτονική δυστροφία, στην οποία η χορήγηση ταυρίνης συνοδεύτηκε από μείωση της βαρύτητας της μυοτονίας και της επαγόμενης από το κάλιο υπερδιέγερσης <sup>(222)</sup>. Έχει προταθεί επίσης ότι η ταυρίνη ενδέχεται να βοηθά και στην συγγενή παραμυοτονία, λόγω της ρυθμιστικής επίδρασης που ασκεί επί των διαύλων νατρίου Nav1.4 <sup>(220)</sup>.

## Βελτίωση αθλητικής απόδοσης

Στην βιβλιογραφία ανευρίσκεται πληθώρα αναφορών από μελέτες που διεξήχθησαν τόσο σε ανθρώπους <sup>(224-227)</sup> όσο και σε ζώα <sup>(228-232)</sup>, στις οποίες η χορήγηση ταυρίνης συνοδεύτηκε από βελτίωση της αθλητικής απόδοσης. Η βελτίωση της αθλητικής απόδοσης προήλθε τόσο από την βελτίωση του μυϊκού έργου όσο και από την μείωση της κόπωσης, του καθυστερημένου μυϊκού πόνου και της ασκησιογενούς μυϊκής βλάβης.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η ταυρίνη βελτιώνει αθλητική απόδοση περιλαμβάνουν την βελτίωση της παραγωγής ενέργειας στον μυ, την μείωση της επαγόμενης από την άσκηση φλεγμονώδους απόκρισης και του επαγόμενου από την άσκηση οξειδωτικού στρες <sup>(233)</sup>.

Αξίζει μάλιστα να σημειωθεί ότι η συγχορήγηση της ταυρίνης με BCAAs φαίνεται ότι ενισχύει τις ευεργετικές επιδράσεις των BCAAs στην πρόληψη και την μείωση της βαρύτητας του καθυστερημένου μυϊκού πόνου και της ασκησιογενούς μυϊκής βλάβης <sup>(227)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Ταυρίνης

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ταυρίνη θεωρείται ως εξαιρετικά ασφαλής, χωρίς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών σε ημερήσια δόση που φθάνει τα 3 gr ημερησίως <sup>(234)</sup>. Ακόμη όμως και σε δόσεις που φθάνουν τα 10 gr ημερησίως η ταυρίνη είναι καλά ανεκτή <sup>(235)</sup>. Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ναυτία, ζάλη και κεφαλαλγία.

### Αντενδείξεις

Η χορήγηση αντενδείκνυται σε άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στην ταυρίνη.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η διατροφική πρόσληψη της ταυρίνης δεν αντενδείκνυ-



ται στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Αντιθέτως, η χορήγηση ταυρίνης ως συμπληρώματος διατροφής συνιστάται να αποφεύγεται τόσο κατά την διάρκεια της κύησης όσο και κατά την διάρκεια της γαλουχίας, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την μακροχρόνια ασφάλεια χορήγησης.

## Αλληλεπιδράσεις

### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Η ταυρίνη διαθέτει ήπια ανασταλτική δράση επί της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων <sup>(236,237)</sup> και ως εκ τούτου μπορεί να αλληλεπιδράσει με τα αντιπηκτικά όλων των ειδών. Εντούτοις, ο κίνδυνος αυτός είναι θεωρητικός, καθώς δεν έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία περιπτώσεις αλληλεπίδρασης της ταυρίνης με τα αντιπηκτικά.

Η σιμβαστατίνη και ο συνδυασμός εζετιμίμης/σιμβαστατίνης αυξάνει τα επίπεδα ταυρίνης στον οργανισμό <sup>(164)</sup>. Η αύξηση της ταυρίνης πιθανολογείται ως ο κύριος μηχανισμός πίσω από την αντιοξειδωτική δράση των στατινών.

Η βιγκαμπατρίνη προκαλεί ανεπάρκειας ταυρίνης <sup>(133,134)</sup>. Μάλιστα, μια από τις συχνότερες ανεπιθύμητες

ενέργειες της βιγκαμπατρίνης, η εκφύλιση του αμφιβλοπρωτεϊδίου, φαίνεται ότι οφείλεται στην πρόκληση ανεπάρκειας ταυρίνης.

### Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά

Η βήτα-αλανίνη μειώνει τα ενδοκυττάρια επίπεδα της ταυρίνης. Μάλιστα, η τοξικότητα από την βήτα-αλανίνη θεωρείται ότι οφείλεται στην μιτοχονδριακή δυσλειτουργία που προκαλούν τα χαμηλά ενδοκυττάρια επίπεδα της ταυρίνης <sup>(238)</sup>. Η δράση της βήτα-αλανίνης επί της μείωσης των ενδοκυττάρων επιπέδων της ταυρίνης οφείλεται στον ανταγωνισμό των δύο αμινοξέων για τον υποδοχέα της ταυρίνης στην κυτταρική μεμβράνη. Η ανταγωνιστική επίδραση της βήτα-αλανίνης στα ενδοκυττάρια επίπεδα της ταυρίνης χρησιμοποιείται ευρέως πειραματικά στην προετοιμασία ζωικών μοντέλων εξάντλησης της ταυρίνης στο ήπαρ και σε άλλους ιστούς <sup>(239,240)</sup>. Εκτός της μείωσης των ενδοκυττάρων επιπέδων ταυρίνης, η βήτα-αλανίνη επηρεάζει συνολικά την ομοιοστασία της ταυρίνης, καθώς αυξάνει την νεφρική της απέκκριση. Η αύξηση της νεφρικής απέκκρισης προκαλείται λόγω του ανταγωνισμού της ταυρίνης με την βήτα-αλανίνη στην επαναπορρόφησή τους από τα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου.

### Βιβλιογραφία

- Kendler B.S. Taurine: An Overview of its role in Preventive Medicine. *Preventive Medicine*, 18, 1989, 79-100.
- Ronalds BF (2019). "Bringing Together Academic and Industrial Chemistry: Edmund Ronalds' Contribution". *Substantia*. 3 (1): 139–152.
- Birdsall T.C. Therapeutic Applications of Taurine. *Alternative Medicine Review*, 3, 1998, 128-136.
- Raiha N., Rassin D., Heinson K., Gaull G.E. Milk protein quality and quantity: Biochemical and growth effects in low birth weight infants. *Pediatr. Res.*, 9, 1975, 370.
- Geggel H.S., Ament M.E., Heckenlively J.R., et al. Nutritional requirement for taurine in patients receiving long-term parenteral nutrition. *N. Engl. J. Med.*, 312, 1985, 142-146.
- Mozaffari M.S., Tan B.H., Lucia M.A., Schaffer S.W. *Biochem. Pharmacol.* 35, 1986, 985-990.
- Birdi M., Choay P. Taurine: a particular amino acid with multiple functions. *Ann. Pharm. Fr.*, 61, 2003, 385-391.
- Huxtable R.J. Physiological actions of taurine. *Physiol. Rev.*, 72, 1992, 101-163.
- Sturman J.A. Taurine in development. *Physiol. Rev.*, 73, 1993, 119-147.
- Hayes K.C., Carey R.E., Schmidt S.Y. Retinal degeneration associated with taurine deficiency in the cat. *Science*, 188, 1975, 949-991.
- Sheik K., Toskes P., Dawson W. Taurine deficiency and retinal defects associated with small intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterology*, 80, 1981, 1363.
- Birdsall T.C. Therapeutic Applications of Taurine. *Alternative Medicine Review*, 3, 1998, 128-136.
- Shin H.K., Linkswiler H.M. Tryptophan and methionine metabolism of females as affected by vitamin B6 deficiency. *J. Nutr.*, 104, 1974, 1348-1355.
- Hayes K.C. Taurine requirement in primates. *Nutr Rev* 1985; 43:65-70.
- Worden JA, Stipanuk MH. A comparison by species, age and sex of cysteinesulphinyl decarboxylase activity and taurine concentration in liver and brain of animals. *Comp Biochem Physiol* 1985; 82:233-239.
- Stephen Schaffer, Ha Won Kim. Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018 May; 26(3): 225–241.
- Stipanuk MH: Role of the liver in regulation of body cysteine and taurine levels: A brief review. *Neurochem Res*. 29:105–110. 2004.
- Palkovits M, Elekes I, Láng T and Patthy A: Taurine levels in discrete brain nuclei of rats. *J Neurochem*. 47:1333–1335. 1986.
- Stipanuk MH, Londono M, Lee JI, Hu M and Yu AF: Enzymes and metabolites of cysteine metabolism in non-hepatic tissues of rats show little response to changes in dietary protein or sulfur amino acid levels. *J Nutr*. 132:3369–3378. 2002.
- Ueki I and Stipanuk MH: 3T3-L1 adipocytes and rat adipose tissue have a high capacity for taurine synthesis by the cysteine dioxygenase/cysteinesulfinyl decarboxylase and cysteamine dioxygenase pathways. *J Nutr*. 139:207–214. 2009.
- Ueki I and Stipanuk MH: Enzymes of the taurine biosynthetic pathway are expressed in rat mammary gland. *J Nutr*. 137:1887–1894. 2007.
- Cross AJ, Major JM, Sinha R. Urinary biomarkers of meat consumption. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 Jun; 20(6):1107-11.
- Karan, S., 1991, Taurine in infant nutrition, *Indian J. Pediatr.*, 58(3):311-316.
- Rassin, D.K., 1994, Essential and non-essential amino acids in neonatal

- nutrition, in: Protein Metabolism During Infancy. Nestle Nutrition Workshop Series, Vol' 33, Niels, C.R., and RaiM, N.C.R., eds., Nestec Ltd., Veveyl-Raven Press, Ltd., New York, pp. 183-195.
25. Sturman, I. and Chesney, R., 1995, Taurine in pediatric nutrition, *Pediatr. Clin. N. Amer.*, 42(4):879-897.
  26. Okamoto, E., Rassin, D.K., Zucker, C.L., Salem, G.S., and Heird, W.C., 1984, Role of taurine in feeding the low-birth-weight infant, *J. Pediatr.*, 104:936-940.
  27. Zelikovic, I., Chesney, R.W., Ahlfors, C.E., Pityer, R., and Friedman, AL., 1988, Very low birth weight (VLBW) infants receiving prolonged total parenteral nutrition (TPN) are taurine depleted because of renal immaturity, *Pediatr. Res.*, 23:495A.
  28. Vinton, N.E., Heckenlively, J.R., Laidlaw, S.A., Martin, D.A., Foxman, S.R., Ament, M.E., and Kopple, J.D., 1990, Visual function in patients undergoing long-term total parenteral nutrition, *Am.J. Clin. Nutr.*, 52(5):895-902.
  29. Geggel, H., Ament, M., and Heckenlively, J., 1985, Nutritional requirement for taurine in patients receiving long-term, parenteral nutrition., *N. Engl. J. Med.*, 312: 142.
  30. Boehm, G., Braun, W., Moro, G., and Minoli, I., 1997, Bile acid concentrations in serum and duodenal aspirates of healthy preterm infants: Effects of gestational and postnatal age, *Bio. Neonate*, 71(4):207-214.
  31. Martin Kohlmeier. Taurine. *Nutrient Metabolism, Food Science and Technology* 2003, Pages 421-427.
  32. Stella Baliou, Anthony M. Kyriakopoulos, Maria Goulielmaki, Michalis I. Panayiotidis Demetrios, A. Spandidos, Vassilios Zoumpourlis. Significance of taurine transporter (TauT) in homeostasis and its layers of regulation. *Mol Med Rep.* 2020 Sep; 22(3): 2163-2173.
  33. Mochizuki T, Satsu H, Nakano T, Shimizu M. Regulation of the human taurine transporter by TNF- $\alpha$  and an anti-inflammatory function of taurine in human intestinal Caco-2 cells. *Biofactors.* 2004;21:141-144.
  34. Ishizuka K, Miyamoto Y, Satsu H, Sato R, Shimizu M. Characteristics of lysophosphatidylcholine in its inhibition of taurine uptake by human intestinal Caco-2 cells. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2002;66:730-736.
  35. Mochizuki T, Satsu H, Shimizu M. Signaling pathways involved in tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced upregulation of the taurine transporter in Caco-2 cells. *FEBS Lett.* 2005;579:3069-3074.
  36. Merheb M, Daher RT, Nasrallah M, Sabra R, Ziyadeh FN, Barada K. Taurine intestinal absorption and renal excretion test in diabetic patients: A pilot study. *Diabetes Care.* 2007; 30:2652-2654.
  37. Voss JW, Pedersen SF, Christensen ST, Lambert IH. Regulation of the expression and subcellular localization of the taurine transporter TauT in mouse NIH3T3 fibroblasts. *Eur J Biochem.* 2004; 271:4646-4658.
  38. Pramod AB, Foster J, Carvelli L, Henry LK. SLC6 transporters: Structure, function, regulation, disease association and therapeutics. *Mol Aspects Med.* 2013;34:197-219.
  39. Kubo Y, Akanuma SI, Hosoya KI. Impact of SLC6A transporters in physiological taurine transport at the blood-retinal barrier and in the liver. *Biol Pharm Bull.* 2016; 39:1903-1911.
  40. Zelikovic I, Chesney RW. Sodium-coupled amino acid transport in renal tubule. *Kidney Int.* 1989; 36:351-359.
  41. R. Lourenço, M. E. Camilo Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutr. Hosp.* (2002) XVII (6) 262-270
  42. Jacobsen JG and Smith LH: Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives. *Physiol Rev*, 1968, 48:424-511.
  43. Vlahcevic Z, Heuman D, Hylemon P. Physiology and pathophysiology of enterohepatic circulation of bile acids. In: D Z, T B, editors. *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. 3rd ed. Philadelphia: USA: Saunders; 1996. p. 376-417.
  44. Matern S and Marschall HU: Metabolism and conjugation of bile acids in man. In: Buschenfelde KH, Paumgartner G, Scholmerich J Eds. *Perspectives in Gastroenterology. Current Facts and Future Trends*. 1st ed. Munich: Urban & Schwarzenberg, 1995: 128-135
  45. Paauw JD and Davis AT: Taurine concentrations in serum of critically injured patients and age- and sex- matched healthy control subjects. *Am J Clin Nutr*, 1990, 52:657-660.
  46. Brueton MJ, Berger HH, Brown GA, Ablitt L, Lyngkazon N and Wherton BA: Duodenal bile acid conjugation patterns and dietary sulphur amino acids in the newborn. *Gut*, 1978, 19:95-98.
  47. Wasserhess P, Becker M and Staab D: Effect of taurine on synthesis of neutral and acidic sterols and fat absorption in preterm and fullterm infants. *Am J Clin Nutr*, 1993, 58:349-353.
  48. Van der Meer R, Vonk RJ and Kuipers F: Cholestasis and the interactions of sulfated glyco- and taurolythocholate with calcium. *Am J Physiol*, 1988, 254:G644-649.
  49. Schaffer SW, Solodushko V, Kakhniashvili D. Beneficial effect of taurine depletion on osmotic sodium and calcium loading during chemical hypoxia. *Am J Physiol.* 2002; 282:C1113-C1120.
  50. Rasola A, Bernardi P. Mitochondrial permeability transition in Ca (2+)-dependent apoptosis and necrosis. *Cell Calcium.* 2011 Sep; 50(3):222-33.
  51. Shetewy A, Shimada-Takaura K, Warner D, Jong CJ, Mehdi AB, Alexeyev M, Takahashi K, Schaffer SW. Mitochondrial defects associated with  $\beta$ -alanine toxicity: relevance to hyper-beta-alaninemia. *Mol Cell Biochem.* 2016 May; 416(1-2):11-22.
  52. Schaffer SW, Jong CJ, Ito T, Azuma J. Effect of taurine on ischemia-reperfusion injury. *Amino Acids.* 2014 Jan; 46(1):21-30.
  53. Prentice H, Modi JP, Wu JY. Mechanisms of neuronal protection against excitotoxicity, endoplasmic reticulum stress, and mitochondrial dysfunction in stroke and neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015:964518.
  54. Ramila KC, Jong CJ, Pastukh V, Ito T, Azuma J, Schaffer SW. Role of protein phosphorylation in excitation-contraction coupling in taurine deficient hearts. *Am J Physiol.* 2015; 308:H232-H239.
  55. Junyent F, Romero R, De Lemos L, Ultrera J, Camins A, Pallas M, Auladell C. Taurine treatment inhibits CaMKII activity and modulates the presence of calbindin D28k, calretinin and parvalbumin in the brain. *J Neurosci Res.* 2010; 88:136-142.
  56. Wu H, Jin Y, Wei J, Jin H, Sha D, Wu JY. Mode of action of taurine as a neuroprotector. *Brain Res.* 2005; 1038:123-131.
  57. Ivana Grech, Kotsalas Nikolaos, I. Panagiotopoulos, Anthony Kyriakopoulos, M. Grech, A. Togias, B.-S. Grech. Taurine and halogenated derivatives of taurine. The application of n-Bromotaurine in acne vulgaris. *January 2017, Epitheorese Klinikes Farmakologias kai Farmakokinetikes* 35(1):7-13
  58. Kim C, Cha YN. Taurine chloramine produced from taurine under inflammation provides anti-inflammatory and cytoprotective effects. *Amino Acids.* 2014 Jan; 46(1):89-100.
  59. Marcinkiewicz J, Kontry E. Taurine and inflammatory diseases. *Amino Acids.* 2014 Jan; 46(1):7-20.
  60. Jong CJ, Azuma J, Schaffer S. Mechanism underlying the antioxidant activity of taurine: prevention of mitochondrial oxidant production. *Amino Acids.* 2012 Jun; 42(6):2223-32.
  61. Schaffer SW, Jong CJ, Ito T, Azuma J. Role of taurine in the pathologies of MELAS and MERRF. *Amino Acids.* 2014 Jan; 46(1):47-56.
  62. Schaffer SW, Shimada-Takaura K, Jong CJ, Ito T, Takahashi K. Impaired energy metabolism of the taurine-de-

- ficient heart. *Amino Acids*. 2016 Feb; 48(2):549-58.
63. Ricci C, Pastukh V, Leonard J, Turrens J, Wilson G, Schaffer D, Schaffer SW. Mitochondrial DNA damage triggers mitochondrial-superoxide generation and apoptosis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008 Feb; 294(2):C413-22.
  64. Hsieh TJ, Zhang SL, Filep JG, Tang SS, Ingelfinger JR and Chan JS: High glucose stimulates angiotensinogen gene expression via reactive oxygen species generation in rat kidney proximal tubular cells. *Endocrinology*. 143:2975–2985. 2002.
  65. Kettle AJ, van Dalen CJ and Winterbourn CC: Peroxynitrite and myeloperoxidase leave the same footprint in protein nitration. *Redox Rep*. 3:257–258. 1997.
  66. Schaffer S, Solodushko V, Pastukh V, Ricci C and Azuma J: Possible cause of taurine-deficient cardiomyopathy: Potentiation of angiotensin II action. *J Cardiovasc Pharmacol*. 41:751–759. 2003.
  67. Vohra BP and Hui X: Taurine protects against carbon tetrachloride toxicity in the cultured neurons and in vivo. *Arch Physiol Biochem*. 109:90–94. 2001.
  68. Nonaka H, Tsujino T, Watari Y, Emoto N and Yokoyama M: Taurine prevents the decrease in expression and secretion of extracellular superoxide dismutase induced by homocysteine: Amelioration of homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress by taurine. *Circulation*. 104:1165–1170. 2001.
  69. Anand P, Rajakumar D, Jeraud M, Felix AJ and Balasubram T: Effects of taurine on glutathione peroxidase, glutathione reductase and reduced glutathione levels in rats. *Pak J Biol Sci*. 14:219–225. 2011.
  70. Oudit GY, Trivieri MG, Khaper N, Husain T, Wilson GJ, Liu P, Sole MJ and Backx PH: Taurine supplementation reduces oxidative stress and improves cardiovascular function in an iron-overload murine model. *Circulation*. 109:1877–1885. 2004.
  71. Timbrell JA, Seabra V and Waterfield CJ: The in vivo and in vitro protective properties of taurine. *Gen Pharmacol*. 26:453–462. 1995.
  72. Gordon RE and Heller RF and Heller RF: Taurine protection of lungs in hamster models of oxidant injury: A morphologic time study of paraquat and bleomycin treatment. *Taurine. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Lombardini JB, Schaffer SW and Azuma J: 315. Springer; Boston, MA: pp. 319–328. 1992.
  73. Goodman CA, Horvath D, Stathis C, Mori T, Croft K, Murphy RM and Hayes A: Taurine supplementation increases skeletal muscle force production and protects muscle function during and after high-frequency in vitro stimulation. *J Appl Physiol* (1985). 107:144–154. 2009.
  74. Chen, Bryan, Marco Retzlaff, Thomas Roos, Judith Frydman, Christopher M, Dobson, Daryl A Bosco, Matthew J Lavoie, et al., 2012. "Cellular Strategies of Protein Quality Control," 1–14.
  75. Sala, Ambre J., Laura C. Bott, and Richard I. Morimoto. 2017. "Shaping Proteostasis at the Cellular, Tissue, and Organismal Level." *The Journal of Cell Biology* 216 (5): jcb.201612111.
  76. Jong CJ, Ito T, Schaffer SW. The ubiquitin-proteasome system and autophagy are defective in the taurine-deficient heart. *Amino Acids*. 2015;47:2609–2622.
  77. Li Y, Hu Z, Chen B, Bu Q, Lu W, Deng Y, Zhu R, Shao X, Hou J, Zaho J, Li H, Zhang B, Huang Y, Lv L, Zhao Y, Cen X. Taurine attenuates methamphetamine-induced autophagy and apoptosis in PC12 cells through mTOR signaling pathway. *Toxicol Lett*. 2012; 215:1–7.
  78. Bai J, Yao X, Jiang L, Zhang Q, Guan H, Liu S, Wu W, Qiu T, Gao N, Yang L, Yang G, Sun X. Taurine protects against As2O3-induced autophagy in livers of rat offspring's through PPARγ pathway. *Sci Rep*. 2016; 6:27733.
  79. Park SH, Lee H, Park KK, Kim HW, Lee DH, Park T. Taurine-induced changes in transcription profiling of metabolism-related genes in human hepatoma cells HepG2. *Adv Exp Med Biol*. 2006; 583:119–128.
  80. Ito T, Yoshikawa N, Inui T, Miyazaki N, Schaffer SW, Azuma J. Tissue depletion of taurine accelerates skeletal muscle senescence and leads to early death in mice. *PLoS One*. 2014; 9(9):e107409.
  81. Miller RG, Jahoor F and Jaksic T: Decreased cysteine and proline synthesis in parenterally fed, premature infants. *J Pediatr Surg*, 1995, 30:953-958.
  82. Vina J, Vento M, Garcia-Sala F et al.: L-cysteine and glutathione metabolism are impaired in premature infants due to cystathionase deficiency. *Am J Clin Nutr*, 1995, 61:1067-1069.
  83. Zelikovic I, Chesney RW, Friedman AL and Ahlfors CE: Taurine depletion in very low birth weight infants receiving prolonged total parenteral nutrition: role of renal immaturity. *J Pediatr*, 1990, 116:301-306.
  84. Chen XC, Pan ZL, Liu DS and Han X: Effect of taurine on human fetal neuron cells: proliferation and differentiation. *Adv Exp Med Biol*, 1998, 442:397-403.
  85. Gaull GE: Taurine in human milk: growth modulator or conditionally essential amino acid? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1983, 2:S266-271.
  86. Belli DC: Taurine and TPN solutions. *Nutrition*, 1994, 10:82-84.
  87. Furst P and Stehle P: Are intravenous amino acid solutions unbalanced? *New Horiz*, 1994, 2:215-223.
  88. Paauw JD and Davis AT: Taurine supplementation at three different dosages and its effect on trauma patients. *Am J Clin Nutr*, 1994, 60:203-206.
  89. Kopple JD, Vinton NE, Laidlaw SA and Ament ME: Effect of intravenous taurine supplementation on plasma, blood cell, and urine taurine concentrations in adults undergoing longterm parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*, 1990, 52:846-853.
  90. Chawla RK, Berry CJ, Kutner MH and Rudman A: Plasma concentrations of transsulfuration pathway products during nasoenteral and intravenous hyperalimentation of malnourished patients. *Am J Clin Nutr*, 1985, 42:577-584.
  91. Martensson J, Foberg U, Fryden A, Schwartz MK, Sorbo B and Weiland O: Sulphur amino acid metabolism in hepatobiliary disorders. *Scand J Gastroenterol*, 1992, 27:405-411.
  92. Bergstrom J, Alvestrand A, Furst P and Lindholm B: Sulphur amino acids in plasma and muscle in patients with chronic renal failure: evidence for taurine depletion. *J Int Med*, 1989, 226:189-194.
  93. Lindholm B, Alvestrand A, Furst P and Bergstrom J: Plasma and muscle free amino acids during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int*, 1989, 35:1219-1226.
  94. Brosnan JT and Brosnan ME: The sulfur-containing amino acids: An overview. *J Nutr*. 136 (Suppl 6):1636S–1640S. 2006.
  95. Sturman J.A., Gaull G.E. Taurine in the brain and liver of the developing human and monkey. *J. Neurochem.*, 25, 1975, 813-835.
  96. Wenting L, Ping L, Haitao J, Meng Q and Xiaofei R: Therapeutic effect of taurine against aluminum-induced impairment on learning, memory and brain neurotransmitters in rats. *Neurol*. 35:1579–1584. 2014.
  97. Albrecht J and Schousboe A: Taurine interaction with neurotransmitter receptors in the CNS: An update. *Neurochem Res*. 30:1615–1621. 2005.
  98. Chen C, Xia S, He J, Lu G, Xie Z and Han H: Roles of taurine in cognitive function of physiology, pathologies and toxication. *Life Sci*. 231:1165842019.
  99. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM and Butler J: The antioxidant action of taurine, hypotaurine and their metabolic precursors. *Biochem J*. 256:251–255. 1988.
  100. Makarova LM, Pogorelyi VE, Voronkov AV and Novikova NA: Modern notions about the role of taurine in the central nervous system. *Eksp Klin Farmakol*. 77:38–44. 2014.
  101. Wu JY and Prentice H: Role of tau-

- rine in the central nervous system. *J Biomed Sci.* 17 (Suppl 1):S12010.
102. Zhang C, Liu F, Liu X and Chen D: Protective effect of N-acetylcysteine against BDE-209-induced neurotoxicity in primary cultured neonatal rat hippocampal neurons in vitro. *Int J Dev Neurosci.* 28:521–528. 2010.
  103. Abramov AY and Duchen MR: Mechanisms underlying the loss of mitochondrial membrane potential in glutamate excitotoxicity. *Biochim Biophys Acta.* 1777:953–964. 2008.
  104. McCullough KD, Martindale JL, Klotz LO, Aw TY and Holbrook NJ: Gadd153 sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress by down-regulating Bcl2 and perturbing the cellular redox state. *Mol Cell Biol.* 21:1249–1259. 2001.
  105. Urano F, Wang X, Bertolotti A, Zhang Y, Chung P, Harding HP and Ron D: Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by trans membrane protein kinase IRE1. *Science.* 287:664–666. 2000.
  106. Zhang R, Jiang M, Zhang J, Qiu Y, Li D, Li S, Liu J, Liu C, Fang Z and Cao F: Regulation of the cerebrovascular smooth muscle cell phenotype by mitochondrial oxidative injury and endoplasmic reticulum stress in simulated microgravity rats via the PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4-CHOP pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 1866:1657992020.
  107. Aslan Karakelle N, Dinçer S and Yar Sağlam AS: The effect of intracerebroventricular amyloid beta 1–42 application on cognitive functions in aged rats supplemented with taurine and the change of peroxisomal proteins in this process. *Brain Res Bull.* 172:89–97. 2021.
  108. Lee DS and Cheong SH: Taurine has neuroprotective activity against oxidative damage-induced HT22 Cell death through heme oxygenase-1 pathway. *Taurine 10. Advances in Experimental Medicine and Biology.* Lee DH, Schaffer SW, Park E and Kim HW: 975. Springer; Dordrecht: pp. 159–171. 2017.
  109. Zhang X, Wang X, Zhang J, Pan X, Jiang J and Li Y: Effects of taurine on alterations of neurobehavior and neurodevelopment key proteins expression in infant rats by exposure to hexabromocyclododecane. *Taurine 10. Advances in Experimental Medicine and Biology.* Lee DH, Schaffer SW, Park E and Kim HW: 975. Springer; Dordrecht: pp. 119–30. 2017.
  110. Menzie J, Prentice H, Wu JY. Neuroprotective Mechanisms of Taurine against Ischemic Stroke. *Brain Sci.* 2013 Jun 3; 3(2):877-907.
  111. Wu F, Koenig KL, Zeleniuch-Jacquotte A, Jonas S, Afanasyeva Y, Wójcik OP, Costa M, Chen Y. Serum Taurine and Stroke Risk in Women: A Prospective, Nested Case-Control Study. *PLoS One.* 2016; 11(2):e0149348.
  112. Yamori Y, Liu L, Mori M, Sagara M, Murakami S, Nara Y, Mizushima S. Taurine as the nutritional factor for the longevity of the Japanese revealed by a world-wide epidemiological survey. *Adv Exp Med Biol.* 2009; 643():13-25.
  113. Cannon JR, Tapias V, Na HM, Honick AS, Drolet RE, Greenamyre JT. A highly reproducible rotenone model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2009 May; 34(2):279-90.
  114. Alkholifi FK, Albers DS. Attenuation of rotenone toxicity in SY5Y cells by taurine and N-acetyl cysteine alone or in combination. *Brain Res.* 2015 Oct 5; 1622():409-13.
  115. Zhang L, Yuan Y, Tong Q, Jiang S, Xu Q, Ding J, Zhang L, Zhang R, Zhang K. Reduced plasma taurine level in Parkinson's disease: association with motor severity and levodopa treatment. *Int J Neurosci.* 2016; 126(7):630-6.
  116. Ricciardi L, De Nigris F, Specchia A, Fasano A. Homotaurine in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2015 Sep; 36(9):1581-7.
  117. L'Amoreaux WJ, Marsillo A, El Idrissi A. Pharmacological characterization of GABA<sub>A</sub> receptors in taurine-fed mice. *J Biomed Sci.* 2010;17:S14.
  118. Wu J, Kohno T, Georgiev SK, Ikoma M, Ishii H, Petrenko AB, Baba H. Taurine activates glycine and gamma-aminobutyric acid A receptors in rat substantia gelatinosa neurons. *Neuroreport.* 2008 Feb 12; 19(3):333-7.
  119. El Idrissi A, Messing J, Scallia J, Trenkner E. Prevention of epileptic seizures by taurine. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 526():515-25.
  120. El Idrissi A, L'Amoreaux WJ. Selective resistance of taurine-fed mice to isoniazide-potentiated seizures: in vivo functional test for the activity of glutamic acid decarboxylase. *Neuroscience.* 2008;156:693–699.
  121. Junyent F, Utrera J, Romero R, Pallàs M, Camins A, Duque D, Auladell C. Prevention of epilepsy by taurine treatments in mice experimental model. *J Neurosci Res.* 2009 May 1; 87(6):1500-8.
  122. Barbeau A, Donaldson J. Zinc, taurine, and epilepsy. *Arch Neurol.* 1974 Jan; 30(1):52-8.
  123. Bergamini L, Mutani R, Delsedime M, Durelli L. First clinical experience on the antiepileptic action of taurine. *Eur Neurol.* 1974; 11(5):261-9.
  124. König P, Kriechbaum G, Presslich O, Schubert H, Schuster P, Sieghart. Orally-administered taurine in therapy-resistant epilepsy. *Wien Klin Wochenschr.* 1977 Feb 10; 89(4):111-3.
  125. Rimpl E, Gerstenbrand F, Hengl W, Binder H. Electrophysiological and neuropharmacological studies in a patient with progressive myoclonus-epilepsy. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb.* 1977 Jun; 8(2):77-81.
  126. Mantovani J, DeVivo DC. Effects of taurine on seizures and growth hormone release in epileptic patients. *Arch Neurol.* 1979 Nov; 36(11):672-4.
  127. Airaksinen EM, Oja SS, Marnela KM, Leino E, Pääkkönen L. Effects of taurine treatment on epileptic patients. *Prog Clin Biol Res.* 1980; 39():157-66.
  128. Saronwala A, Tournay A, Garguss JJ. Taurine treatment of succinate semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency reverses MRI-documented globus lesions and clinical syndrome. *Proc. Am. Coll. Med. Genet., 15th Ann. Clinical Genet Meeting;* March 12–16 2008; Phoenix, AZ, USA. 2008.
  129. Pearl PL, Schreiber J, Theodore WH, McCarter R, Barrios ES, Yu J, Wiggs E, He J, Gibson KM. Taurine trial in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency and elevated CNS GABA. *Neurology.* 2014 Mar 18; 82(11):940-4.
  130. Schmidt SY, Berson EL, Hayes KC. Retinal degeneration in cats fed casein. I. Taurine deficiency. *Invest Ophthalmol.* 1976 Jan; 15(1):47-52.
  131. Hadj-Said W et al. Quantitative and Topographical Analysis of the Losses of Cone Photoreceptors and Retinal Ganglion Cells Under Taurine Depletion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Sep 1; 57(11):4692-703.
  132. Froger N, Cadetti L, Lorach H, Martins J, Bemelmans AP, Dubus E, Degardin J, Pain D, Forster V, Chicaud L, Ivkovic I, Simonutti M, Fouquet S, Jammoul F, Léveillard T, Benosman R, Sahel JA, Picaud S. Taurine provides neuroprotection against retinal ganglion cell degeneration. *PLoS One.* 2012; 7(10):e42017.
  133. Heim MK, Gidal BE. Vigabatrin-associated retinal damage: potential biochemical mechanisms. *Acta Neurol Scand.* 2012 Oct; 126(4):219-28.
  134. Froger N, Moutsimilli L, Cadetti L, Jammoul F, Wang QP, Fan Y, Gaucher D, Rosolen SG, Neveux N, Cynober L, Sahel JA, Picaud S. Taurine: the comeback of a nutraceutical in the prevention of retinal degenerations. *Prog Retin Eye Res.* 2014 Jul; 41():44-63.
  135. Gabriella A Horvath, Juliette Hukin, Sylvia Stockler Eye Findings on Vigabatrin and Taurine Treatment in Two Patients with Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency. *April 2016Neuropediatrics* 47(4).
  136. Azuma J, Sawamura A, Awata N. Usefulness of taurine in chronic congestive heart failure. *Jpn Circ J.* 1992; 56:95–99.
  137. Ito T, Yoshikawa N, Schaffer SW, Azuma J. Tissue taurine depletion alters metabolic response to exercise and reduces running capacity in mice.

- J Amino Acids. 2014b; 2014:964680.
138. Ahmadian M, Roshan D, Ashourpore E. Taurine supplementation improves functional capacity, myocardial oxygen consumption and electrical activity in heart failure. *J Diet Suppl.* 2017;14:422–432.
  139. Schaffer SW, Shimada-Takaura K, Jong CJ, Ito T, Takahashi K. Impaired energy metabolism of the taurine-deficient heart. *Amino Acids.* 2016;48:549–558.
  140. Fujita T, Sato Y. Changes in blood pressure and extracellular fluid with taurine in DOCA-salt rats. *Am J Physiol.* 1986 Jun; 250(6 Pt 2):R1014–20.
  141. Ideishi M, Miura S, Sakai T, Sasaguri M, Misumi Y, Arakawa K. Taurine amplifies renal kallikrein and prevents salt-induced hypertension in Dahl rats. *J Hypertens.* 1994 Jun; 12(6):653–61.
  142. Dawson R Jr, Liu S, Jung B, Messina S, Eppler B. Effects of high salt diets and taurine on the development of hypertension in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Amino Acids.* 2000; 19(3–4):643–65.
  143. Harada H, Tsujino T, Watari Y, Nonaka H, Emoto N, Yokoyama M. Oral taurine supplementation prevents fructose-induced hypertension in rats. *Heart Vessels.* 2004 May; 19(3):132–6.
  144. Hagar HH, El Etter E, Arafa M. Taurine attenuates hypertension and renal dysfunction induced by cyclosporine A in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006 Mar; 33(3):189–96.
  145. Hu J, Xu X, Yang J, Wu G, Sun C, Lv Q. Antihypertensive effect of taurine in rat. *Adv Exp Med Biol.* 2009; 643():75–84.
  146. Sato Y, Ogata E, Fujita T. Hypotensive action of taurine in DOCA-salt rats—involvement of sympathoadrenal inhibition and endogenous opiate. *Jpn Circ J.* 1991 May; 55(5):500–8.
  147. Mozaffari MS, Patel C, Abdelsayed R, Schaffer SW. Accelerated NaCl-induced hypertension in taurine-deficient rat: role of renal function. *Kidney Int.* 2006 Jul; 70(2):329–37.
  148. Han X, Chesney RW. The role of taurine in renal disorders. *Amino Acids.* 2012 Dec; 43(6):2249–63.
  149. Maia AR, Batista TM, Victorio JA, Clerici SP, Delbin MA, Carneiro EM, Davel AP. Taurine supplementation reduces blood pressure and prevents endothelial dysfunction and oxidative stress in post-weaning protein-restricted rats. *PLoS One.* 2014; 9(8):e105851.
  150. Katakawa M, Fukuda N, Tsunemi A, Mori M, Maruyama T, Matsumoto T, Abe M, Yamori Y. Taurine and magnesium supplementation enhances the function of endothelial progenitor cells through antioxidation in healthy men and spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2016 Dec; 39(12):848–856.
  151. Yamori Y, Taguchi T, Hamada A, Kunimasa K, Mori H, Mori M. Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies. *J Biomed Sci.* 2010 Aug 24; 17 Suppl 1():S6.
  152. Ogawa M, Takahara A, Ishijima M, Tazaki S. Decrease of plasma sulfur amino acids in essential hypertension. *Jpn Circ J.* 1985 Dec; 49(12):1217–2.
  153. Sun Q, Wang B, Li Y, Sun F, Li P, Xia W, Zhou X, Li Q, Wang X, Chen J, Zeng X, Zhao Z, He H, Liu D, Zhu Z. Taurine Supplementation Lowers Blood Pressure and Improves Vascular Function in Prehypertension: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Hypertension.* 2016 Mar; 67(3):541–9.
  154. Murakami S, Nara Y, Yamori Y. Taurine accelerates the regression of hypercholesterolemia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.* 1996;58:1643–1651.
  155. Murakami S, Sakurai T, Tomoike H, Sakono M, Nasu T, Fukuda N. Prevention of hypercholesterolemia and atherosclerosis in the hyperlipidemia and atherosclerosis-prone Japanese (LAP) quail by taurine supplementation. *Amino Acids.* 2010; 38:271–278.
  156. Petty MA, Kintz J, DiFrancesco GF. The effects of taurine on atherosclerosis development in cholesterol-fed rabbits. *Eur J Pharmacol.* 1990;180:119–127
  157. Yokogoshi H, Mochizuki H, Nanami K, Hida Y, Miyachi F, Oda H. Dietary taurine enhances cholesterol degradation and reduces serum and liver cholesterol concentrations in rats fed a high-cholesterol diet. *J Nutr.* 1999;129:1705–1712.
  158. Lam NV, Chen W, Suruga K, Nishimura N, Goda T, Yokogoshi H. Enhancing effect of taurine on CYP7A1 mRNA expression in Hep G2 cells. *Amino Acids.* 2006 Feb; 30(1):43–8.
  159. Bellentani S, Pecorari M, Cordonna P, Marchegiano P, Manenti F, Basisio E, Defabiani E, Galli G. Taurine increases bile acid pool size and reduces bile saturation index in the hamster. *J Lipid Res.* 1987;28:1021–1027
  160. Yanagita T, Han SY, Hu Y, Nagao K, Kitajima H, Murakami S. Taurine reduces the secretion of apolipoprotein B100 and lipids in HepG2 cells. *Lipids Health Dis.* 2008; 7:38.
  161. Ulrich-Merzenich G, Zeitter H, Vetter H, Bhonde RR. Protective effects of taurine on endothelial cells impaired by high glucose and oxidized low density lipoproteins. *Eur J Nutr.* 2007 Dec; 46(8):431–8.
  162. Zulli A, Lau E, Wijaya BP, Jin X, Sutarga K, Schwartz GD, Learmont J, Wookey PJ, Zinellu A, Carru C, Hare DL. High dietary taurine reduces apoptosis and atherosclerosis in the left main coronary artery: association with reduced CCAAT/enhancer binding protein homologous protein and total plasma homocysteine but not lipidemia. *Hypertension.* 2009 Jun; 53(6):1017–2.
  163. Tan B, Jiang DJ, Huang H, Jia SJ, Hu CP, Li YJ. Taurine protects against low-density lipoprotein-induced endothelial dysfunction by the DDAH/ADMA pathway. *Vascul Pharmacol.* 2007; 46:338–345.
  164. Angelo Zinellu, Salvatore Sotgia, Giacomina Loriga, Luca Deiana, Andrea Ercole Satta, Ciriaco Carru. Oxidative stress improvement is associated with increased levels of taurine in CKD patients undergoing lipid-lowering therapy. *Amino Acids.* 2012 Oct;43(4):1499–507.
  165. Yoshimura H, Nariai Y, Etshima M, Mitani T, Tanigawa Y. Taurine suppresses platelet-derived growth factor (PDGF) BB-induced PDGF-beta receptor phosphorylation by protein tyrosine phosphatase-mediated dephosphorylation in vascular smooth muscle cells. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1745:350–360.
  166. Gokce G, Ozsarlak-Sozer G, Oran I, Oktay G, Ozkal S, Kerry Z. Taurine suppresses oxidative stress-potentiated expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor and restenosis in balloon-injured rabbit iliac artery. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011 Dec; 38(12):811–8.
  167. Yamori Y, Liu L, Ikeda K, Miura A, Mizushima S, Miki T, Nara Y. Distribution of twenty-four hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: results from the WHO-CARDIAC study. *Hypertens Res.* 2001;24:453–457.
  168. Elvevoll EO, Eilertsen KE, Brox J, Dragnes BT, Falkenberg P, Olsen JO, Kirkhus B, Lamglait A, Østerud B. Seafood diets: hypolipidemic and anti-atherogenic effects of taurine and n-3 fatty acids. *Atherosclerosis.* 2008 Oct; 200(2):396–402.
  169. Oriyanhan W, Yamazaki K, Miwa S, Takaba K, Ikeda T, Komeda M. Taurine prevents myocardial ischemia/reperfusion-induced oxidative stress and apoptosis in prolonged hypothermic rat heart preservation. *Heart Vessels.* 2005 Nov; 20(6):278–85.
  170. Venturini A, Ascione R, Lin H, Polesel E, Angelini GD, Suleiman MS. The importance of myocardial amino acids during ischemia and reperfusion in dilated left ventricle of patients with degenerative mitral valve disease. *Mol Cell Biochem.* 2009 Oct; 330(1–2):63–7.
  171. Milei J, Ferreira R, Llesuy S, Forcada

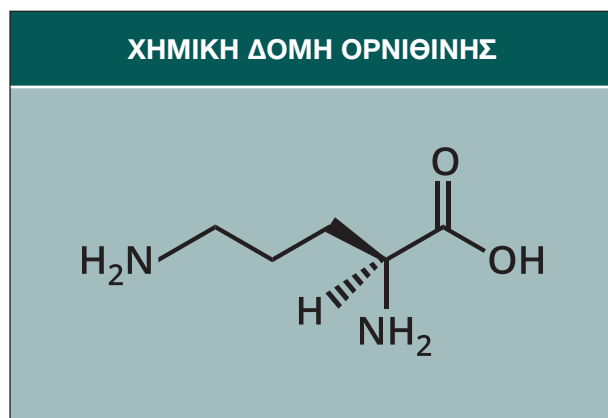
- P, Covarrubias J, Boveris A. Reduction of reperfusion injury with preoperative rapid intravenous infusion of taurine during myocardial revascularization. *Am Heart J*. 1992 Feb; 123(2):339-45.
172. Read and Welty. Effect of taurine on epinephrine and digoxin induced irregularities of the dog heart. *J Pharmacol Exp Ther*. 1963 Mar; 139():283-9.
  173. Chazov EI, Malchikova LS, Lipina NV, Asafov GB, Smirnov VN. Taurine and electrical activity of the heart. *Circ Res*. 1974 Sep; 35 Suppl 3():11-21.
  174. Eby G, Halcomb WW. Elimination of cardiac arrhythmias using oral taurine with L-arginine with case histories: Hypothesis for nitric oxide stabilization of the sinus node. *Med Hypotheses*. 2006; 67(5):1200-4.
  175. Haslem RHA. Mitochondrial encephalomyopathies. *Nelson Textbook of Pediatrics* 2000, 416:1845-1848.
  176. Ciafaloni E, Ricci E, Shanke S. MELAS: clinical features, biochemistry and molecular genetics. *Ann Neurol* 1992, 31(4):391-398.
  177. Kirino Y, Goto Y, Campos Y, Arenas J, Suzuki T. Specific correlation between the wobble modification deficiency in mutant tRNAs and the clinical features of a human mitochondrial disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 May 17; 102(20):7127-32.
  178. Kurata S, Ohtsuki T, Wada T, Kirino Y, Takai K, Saigo K, Watanabe K, Suzuki T. Decoding property of C5 uridine modification at the wobble position of tRNA anticodon. *Nucleic Acids Res Suppl*. 2003; (3):245-6.
  179. Rikimaru M, Ohsawa Y, Wolf AM, Nishimaki K, Ichimiya H, Kamimura N, Nishimatsu S, Ohta S, Sunada Y. Taurine ameliorates impaired the mitochondrial function and prevents stroke-like episodes in patients with MELAS. *Intern Med*. 2012; 51(24):3351-7.
  180. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54:1615-1625.
  181. Higgins GC, Coughlan MT. Mitochondrial dysfunction and mitophagy: the beginning and end to diabetic nephropathy? *Br J Pharmacol*. 2014 Apr; 171(8):1917-42.
  182. Czajka A, Malik AN. Hyperglycemia induced damage to mitochondrial respiration in renal mesangial and tubular cells: Implications for diabetic nephropathy. *Redox Biol*. 2016 Dec; 10():100-107.
  183. Hallan S, Sharma K. The Role of Mitochondria in Diabetic Kidney Disease. *Curr Diab Rep*. 2016 Jul; 16(7):61.
  184. Lindblom R, Higgins G, Coughlan M, de Haan JB. Targeting Mitochondria and Reactive Oxygen Species-Driven Pathogenesis in Diabetic Nephropathy. *Rev Diabet Stud*. 2015 Spring-Summer; 12(1-2):134-56.
  185. Sivitz WI, Yorek MA. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2010 Apr; 12(4):537-77.
  186. Aon MKA, Tocchetti CG, Bhatt N, Paolucci N, Cortassa S. Protective mechanisms of mitochondria and heart function in diabetes. *Antioxid Redox Signal*. 2015;22:1563-1586.
  187. Schaffer SW, Azuma J, Mozaffari M. Role of antioxidant activity of taurine in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol*. 2009 Feb; 87(2):91-9.
  188. Ito T, Schaffer SW, Azuma J. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications. *Amino Acids*. 2012 May; 42(5):1529-39.
  189. Imae M, Asano T, Murakami S. Potential role of taurine in the prevention of diabetes and metabolic syndrome. *Amino Acids*. 2014 Jan; 46(1):81-8.
  190. Trachtman H, Futterweit S, Maesaka J, Ma C, Valderrama E, Fuchs A, Tarectecan AA, Rao PS, Sturman JA, Boles TH. Taurine ameliorates chronic streptozocin-induced diabetic nephropathy in rats. *Am J Physiol*. 1995 Sep; 269(3 Pt 2):F429-38.
  191. Pandya KG, Budhram R, Clark G, Lau-Cam CA. Comparative evaluation of taurine and thioaurine as protectants against diabetes-induced nephropathy in a rat model. *Adv Exp Med Biol*. 2013; 775():371-94.
  192. Koh JH, Lee ES, Hyun M, Kim HM, Choi YJ, Lee EY, Yadav D, Chung CH. Taurine alleviates the progression of diabetic nephropathy in type 2 diabetic rat model. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014():397307.
  193. Oprescu AI, Bikopoulos G, Naassan A, Allister EM, Tang C, Park E, Uchino H, Lewis GF, Fantus IG, Rozakis-Adcock M, Wheeler MB, Giacca A. Free fatty acid-induced reduction in glucose-stimulated insulin secretion: evidence for a role of oxidative stress in vitro and in vivo. *Diabetes*. 2007 Dec; 56(12):2927-37.
  194. Haber CA, Lam TK, Yu Z, Gupta N, Goh T, Bogdanovic E, Giacca A, Fantus IG. N-acetylcysteine and taurine prevent hyperglycemia-induced insulin resistance in vivo: possible role of oxidative stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 Oct; 285(4):E744-53.
  195. Park E, Schuller-Levis G, Jia JH, Quinn MR. Preactivation exposure of RAW 264.7 cells to taurine chloramine attenuates subsequent production of nitric oxide and expression of iNOS mRNA. *J Leukoc Biol*. 1997 Feb; 61(2):161-6.
  196. Barua M, Liu Y, Quinn MR. Taurine chloramine inhibits inducible nitric oxide synthase and TNF-alpha gene expression in activated alveolar macrophages: decreased NF-kappaB activation and IkappaB kinase activity. *J Immunol*. 2001 Aug 15; 167(4):2275-81.
  197. Park E, Quinn MR, Schuller-Levis G. Taurine chloramine attenuates the hydrolytic activity of matrix metalloproteinase-9 in LPS-activated murine peritoneal macrophages. *Adv Exp Med Biol*. 2000; 483():389-98.
  198. Chorazy-Massalska M, Kontny E, Kornatka A, Rell-Bakalarska M, Marcinkiewicz J, Maśliński W. The effect of taurine chloramine on pro-inflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells isolated from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Nov-Dec; 22(6):692-8.
  199. Kim KS, Park EK, Ju SM, Jung HS, Bang JS, Kim C, Lee YA, Hong SJ, Lee SH, Yang HI, Yoo MC. Taurine chloramine differentially inhibits matrix metalloproteinase 1 and 13 synthesis in interleukin-1beta stimulated fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9(4):R80.
  200. Klamt F, Shacter E. Taurine chloramine, an oxidant derived from neutrophils, induces apoptosis in human B lymphoma cells through mitochondrial damage. *J Biol Chem*. 2005 Jun 3; 280(22):21346-52.
  201. Gottardi W, Nagl M (2010) N-chlorotaurine, a natural antiseptic with outstanding tolerability. *J Antimicrob Chemother* 65:399-409.
  202. Gottardi W, Hagleitner M, Nagl M (2005) N, N-dichlorotaurine: chemical and bactericidal properties. *Arch Pharm (Weinheim)*338(10):473-483.
  203. Marcinkiewicz J, Wojas-Pelc A, Walczewska M, Lipko-Godlewska S, Jachowicz R, Maciejewska A, Białecka A, Kasprzewicz A (2008) Topical taurine bromamine, a new candidate in the treatment of moderate inflammatory acne vulgaris. *Eur J Dermatol* 18:433-439.
  204. Nagl M, Teuchner B, Pottinger E, Ulmer H, Gottardi W (2000a) Tolerance of N-chlorotaurine, a new antimicrobial agent, in infectious conjunctivitis: a phase II pilot study. *Ophthalmologica* 214(2):111-114.
  205. Nagl M, Hess MW, Pfaller K, Hengster P, Gottardi W (2000b) Bactericidal activity of micromolar N-chlorotaurine: evidence for its antimicrobial function in the human defense system. *Antimicrob Agents Chemother* 44:2507-2513.
  206. Nagl M, Nguyen VA, Gottardi W et al (2003) Tolerability and efficacy of N-chlorotaurine in comparison with chloramine T for treatment of chronic leg ulcers with a purulent coating: a randomized phase II study. *Br J Dermatol* 149:590-597.
  207. Neher A, Gstoßner M, Nagl M, Scholtz A, Gunkel AR (2007) N-chlorotau-

- rine—a new safe substance for post-operative ear care. *Auris Nasus Larynx* 34(1):19–22.
208. Mainnema A, Megarbane B, Soueidan A, Daniel A, Chapple IL (2004) Hypochlorous acid and taurine-N-monochloramine in periodontal diseases. *J Dent Res* 83(11):823–831.
  209. Ghandforoush-Sattari M, Mashayekhi S (2008) Evaluation of taurine as a biomarker of liver damage in paracetamol poisoning. *Eur J Pharmacol* 581:171–176.
  210. Waterfield CJ, Turton JA, Scales MD, Timbrell JA (1991) Taurine, a possible urinary marker of liver damage: a study of taurine excretion in carbon tetrachloride-treated rats. *Arch Toxicol* 65:548–555.
  211. Teruo Miyazaki, Yasushi Matsuzaki. Taurine and liver diseases: a focus on the heterogeneous protective properties of taurine. *Amino Acids*, 27 July 2012.
  212. Gonzalez FJ (2005) Role of cytochromes P450 in chemical toxicity and oxidative stress: studies with CYP2E1. *Mutat Res* 569:101–110.
  213. Jung SA, Chung YH, Park NH, Lee SS, Kim JA, Yang SH, Song IH, Lee YS, Suh DJ, Moon IH (2000) Experimental model of hepatic fibrosis following repeated periportal necrosis induced by allyl alcohol. *Scand J Gastroenterol* 35:969–975.
  214. Mehendale HM, Roth RA, Gandolfi AJ, Klaunig JE, Lemasters JJ, Curtis LR (1994) Novel mechanisms in chemically induced hepatotoxicity. *FASEB J* 8:1285–1295.
  215. R. Schwarzer, D. Kivaranovic, M. Mandorfer, R. Paternostro, D. Wolrab, B. Heinisch, T. Reiberger, M. Ferlitsch, C. Gerner, M. Trauner, M. Peck-Radosavljevic, A. Ferlitsch. Randomized clinical study: the effects of oral taurine 6g/day vs placebo on portal hypertension. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Volume 47, Issue 1 p. 86-94.
  216. Y. H. Hu, C. L. Lin, Y. W. Huang, P. E. Liu, D.-F. Hwang. Dietary amino acid taurine ameliorates liver injury in chronic hepatitis patients. *Amino Acids* (2008) 35: 469–473.
  217. Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev.* 2002 Apr; 82(2):291-329.
  218. Terrill JR, Grounds MD, Arthur PG. Taurine deficiency, synthesis and transport in the mdx mouse model for Duchenne Muscular Dystrophy. *Int J Biochem Cell Biol.* 2015;66:141–148.
  219. Terrill JR, Grounds MD, Arthur PG. Increased taurine in pre-weaned juvenile mdx mice greatly reduces the acute onset of myofibre necrosis and dystropathology and prevents inflammation. *PLoS Curr.* 2016a;8 ecurrents.md.77.
  220. DeLuca A, Piernon S, Liantonio A, Cetrone M, Cameron C, Bodvaal F, Mirabella M, Servidei S, Ruegg UT, Conte Camerino D. Enhanced dystrophic progression in mdx mice by exercise and beneficial effects of taurine and insulin-like growth factor-1. *J Pharmacol Exp Therap.* 2003; 304:453–463.
  221. Conte Camerino D, De Luca A, Mambri M, Ferrannini E, Franconi F, Giotti A, Bryant SH. The effects of taurine on pharmacologically induced myotonia. *Muscle Nerve.* 1989 Nov; 12(11):898-904.
  222. Durelli L, Mutani R, Fassio F. The treatment of myotonia: evaluation of chronic oral taurine therapy. *Neurology.* 1983 May; 33(5):599-603.
  223. Dutka TL, Lamboley CR, Murphy RM, Lamb GD. Acute effects of taurine on sarcolemmal reticulum Ca<sup>2+</sup> accumulation and contractility in human type I and type II skeletal muscle fibers. *J Appl Physiol* (1985). 2014 Oct 1; 117(7):797-805
  224. Balshaw TG, Bampouras TM, Barry TJ, Sparks SA. The effect of acute taurine ingestion on 3-km running performance in trained middle-distance runners. *Amino Acids.* 2013; 44:555–561.
  225. Ishikura K, Miyazaki T, Ra SG, Endo S, Nakamura Y, Matsuzaka T, Miyakawa S, Ohmori H. Effect of supplementation on the alterations in amino acid content in skeletal muscle with exercise in rat. *J Sports Sci Med.* 2011;10:306–314.
  226. Ra SG, Choi Y, Akazawa N, Ohmori H, Maeda S. Taurine supplementation attenuates delayed increase in exercise-induced arterial stiffness. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016; 41:618–623.
  227. Ra SG, Miyazaki T, Ishikura K, Nagayama H, Komine S, Nakata Y, Maeda S, Matsuzaki Y, Ohmori H. Combined effect of branched-chain amino acids and taurine supplementation on delayed onset muscle soreness and muscle damage in high intensity eccentric exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 2013;10:51.
  228. Goodman CA, Horvath D, Stathis C, Mori T, Croft K, Murphy RM, Hayes A. Taurine supplementation increases skeletal muscle force production and protects muscle function during and after high-frequency in vitro stimulation. *J Appl Physiol.* 1985; 107:144–154.
  229. Dawson R, Jr, Biasetti M, Messina S, Dominy J. The cytoprotective role of taurine in exercise-induced muscle injury. *Amino Acids.* 2002;22:309–324.
  230. Yatabe Y, Miyakawa S, Miyazaki T, Matsuzaki Y, Ochiai N. Effects of taurine administration in rat skeletal muscles on exercise. *J Orthop Sci.* 2003; 8(3):415-9.
  231. Sugiura H, Okita S, Kato T, Naka T, Kawanishi SI, Ohnishi SI, Oshida Y, Ma N. Protection by taurine against iNOS-dependent DNA damage in heavily exercised skeletal muscle by inhibition of the NF-kappaB signaling pathway. *Adv Exp Med Biol.* 2013; 775:237–246.
  232. da Silva LA, Tromm CB, Bom KF, Mariano I, PoZZi B, da Rosa GL, Tuon T, da Luz G, Vuolo F, Petronilho F, Cassiano W, De Souza CT, Pinho RA. Effects of taurine supplementation following eccentric exercise in young adults. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014; 39:101–104.
  233. Kato T, Okita S, Wang S, Tsunekawa M, Ma N. The effects of taurine administration against inflammation in heavily exercised skeletal muscle of rats. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 803():773-84.
  234. Shao A, Hathcock JN. Risk assessment for the amino acids taurine, L-glutamine and L-arginine. *Regul Toxicol Pharmacol* (2008).
  235. Caine JJ, Geraciotti TD. Taurine, energy drinks, and neuroendocrine effects. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(12):895-904.27938518.
  236. Hayes KC, Pronczuk A, Addesa AE, et al. Taurine modulates platelet aggregation in cats and humans. *Am J Clin Nutr.* 1989; 49:1211–1216.
  237. Miglis M, Wilder D, Reid T, et al. Effect of taurine on platelets and the plasma coagulation system. *Platelets.* 2002; 13:5–10.
  238. Aza Shetewy, Kayoko Shimada-Takaura, Danielle Warner, Chian Ju Jong, Abu-Bakr Al Mehdi, Mikhail Alexeyev, Kyoko Takahashi, Stephen W. Schaffer. Mitochondrial defects associated with β-alanine toxicity: relevance to hyper-beta-alaninemia. *Mol Cell Biochem.* 2016 May; 416(1-2): 11–22.
  239. Kim SK, Kim YC (2002) Attenuation of bacterial lipopolysaccharide induced hepatotoxicity by betaine or taurine in rats. *Food Chem Toxicol* 40:545–549.
  240. Parildar-Karpuzoglu H, Dogru-Abbasoglu S, Balkan J, Aykac-Toker, G, Uysal M (2007) Decreases in taurine levels induced by beta alanine treatment did not affect the susceptibility of tissues to lipid peroxidation. *Amino Acids* 32:115–119.

## 48. Ορνιθίνη

### Εισαγωγή

Η ορνιθίνη αποτελεί ένα μη απαραίτητο / μη πρωτεϊνογενετικό αμινοξύ, το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον κύκλο της ουρίας <sup>(1)</sup> (**Εικόνα 48.1**). Ανακαλύφθηκε το 1932 από τους Hans Krebs και Kurt Henseliet <sup>(1)</sup> και ένα χρόνο αργότερα προτάθηκε από τους Krebs και Beziinger ότι η κύρια βιοχημική της δράση είναι η συμμετοχή της ως καταλύτης στον κύκλο της ουρίας <sup>(2)</sup>.



Εικόνα 48.1: Χημική δομή της Ορνιθίνης.

Πέραν της συμμετοχής της στον κύκλο της ουρίας, η ορνιθίνη λαμβάνει μέρος και σε άλλες σημαντικές μεταβολικές οδούς, όπως η σύνθεση της προλίνης και των πολυαμινών. Οι συγκεκριμένες οδοί εμπλέκονται παθογενετικά στην εμφάνιση σημαντικών μεταβολικών νοσημάτων (όπως το σύνδρομο υπερορνιθιναιμίας-υπεραμμωναιμίας-ομοκυτρουλινουρίας (ΗΗΗ) και η γυρεοειδής ατροφία) και στην καρκινογένεση <sup>(3)</sup>. Πρόσφατα, επιστημονικά δεδομένα καταδεικνύουν επίσης ότι συμμετέχει σε μια σειρά σημαντικών φυσιολογικών λειτουργιών, όπως η παραγωγή της αυξητικής ορμόνης, ο μεταβολισμός του λίπους και η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος <sup>(3)</sup>. Αξίζει να επισημανθεί ωστόσο ότι ο βιολογικός ρόλος της ορνιθίνης δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί.

### Μεταβολισμός Ορνιθίνης

Η ορνιθίνη του οργανισμού αποτελεί το άθροισμα της ενδογενούς βιοσύνθεσης ορνιθίνης, ως μεταβολικού προϊόντος ενδογενών βιοσυνθετικών οδών και της εξωγενούς πρόσληψης ορνιθίνης μέσω της διατροφής.

### Ενδογενής βιοσύνθεση Ορνιθίνης

Η ορνιθίνη που συντίθεται ενδογενώς προέρχεται από δύο βιοσυνθετικές οδούς: από την αργινίνη (με την

δράση της αργινάσης) και ως μεταβολικό παραπροϊόν στην οδό βιοσύνθεσης της κρεατίνης.

### Βιοσύνθεση Ορνιθίνης από Αργινίνη

Η βιοσύνθεση της ορνιθίνης από την αργινίνη αποτελεί την κύρια βιοσυνθετική οδό της ορνιθίνης και λαμβάνει χώρα στο κυτταρόπλασμα (**Εικόνα 48.2**) <sup>(3)</sup>.

### Βιοσύνθεση της κρεατίνης

Η κρεατίνη συντίθεται πρωτίστως στα νεφρά και το ήπαρ από γλυκίνη και αργινίνη σε μια βιοσυνθετική οδό δύο σταδίων. Στο πρώτο στάδιο της βιοσύνθεσης της κρεατίνης, η ορνιθίνη παράγεται ως μεταβολικό παραπροϊόν (**Εικόνα 48.3**) <sup>(4,5)</sup>.

### Εξωγενώς προσλαμβανόμενη Ορνιθίνη

#### Διατροφικές πηγές Ορνιθίνης

Πλούσιες διατροφικές πηγές ορνιθίνης αποτελούν τα ψάρια και τα τυριά. Η πλουσιότερη διατροφική πηγή ορνιθίνης αποτελεί η αχιβάδα *Corbicula fluminea*, η οποία αποτελεί ένα είδος μυδιού του γλυκού νερού, το οποίο ενδημεί στην Ασία και την Νότιο Αμερική <sup>(6)</sup>.

### Συμπληρώματα διατροφής Ορνιθίνης

Η ορνιθίνη κυκλοφορεί ευρέως ως συμπλήρωμα διατροφής υπό την μορφή υδροχλωρικής, L-ασπαρτικής και α-κετογλουταρικής ορνιθίνης. Η υδροχλωρική ορνιθίνη παρέχει 78% ορνιθίνη, η L-ασπαρτική L-ορνιθίνη παρέχει 50% ορνιθίνη και η α-κετογλουταρική ορνιθίνη παρέχει 47% ορνιθίνη. Ως εκ τούτου, η ισοδυναμία μιας δόσης 2-6 gr υδροχλωρικής ορνιθίνης είναι 3,12-9,36 gr για την L-ασπαρτική L-ορνιθίνη και 3,3-10 gr για την α-κετογλουταρική ορνιθίνη. Οι συνηθέστερες δόσεις καθαρής ορνιθίνης στα συμπληρώματα κυμαίνονται από 500 έως 1.000 mg.

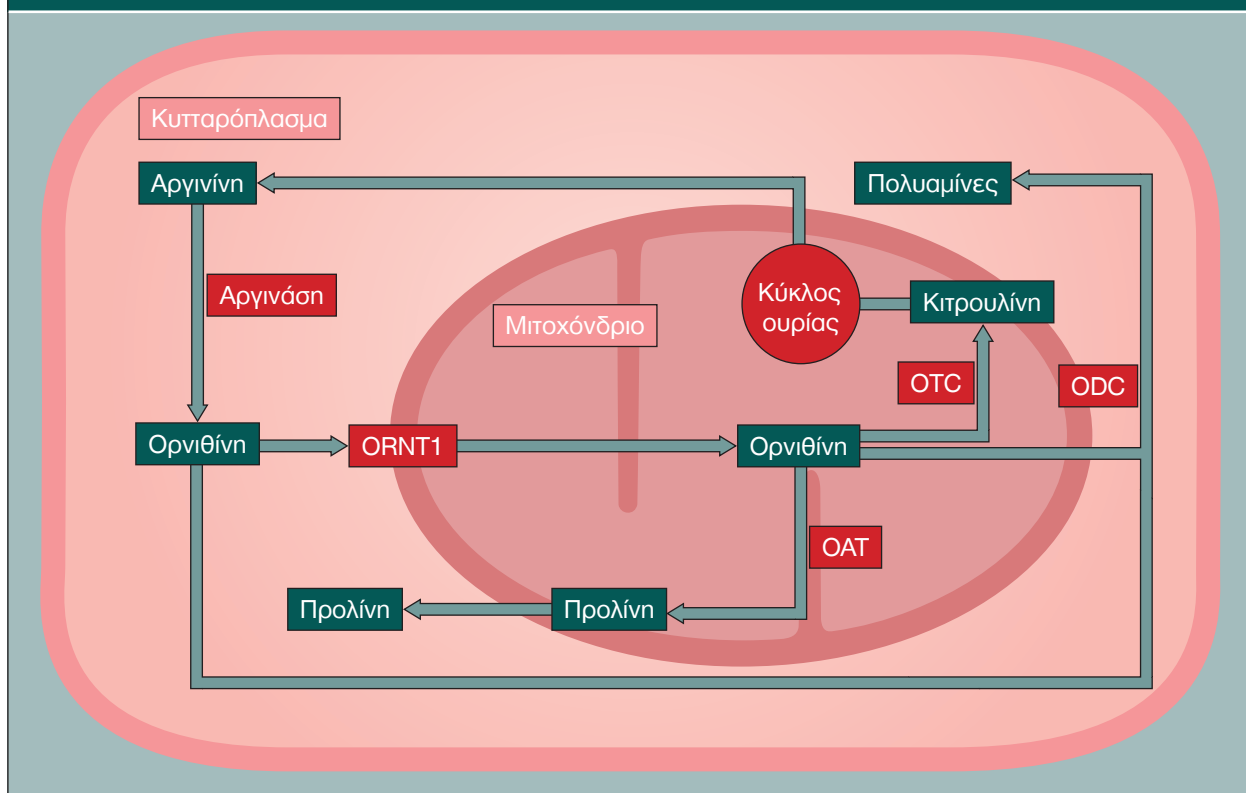
### Απορρόφηση και συστηματική κυκλοφορία Ορνιθίνης

Η ορνιθίνη που λαμβάνεται από την διατροφή ή τα συμπληρώματα απορροφάται από τα εντεροκύτταρα του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου από την ίδια ομάδα κυτταρικών μεταφορέων που είναι υπεύθυνοι για την απορρόφηση της αργινίνης. Όπως συμβαίνει και με την αργινίνη, ο βαθμός της απορρόφησης εξαρτάται από την προσλαμβανόμενη ποσότητα, καθιστώντας την εντερική απορρόφηση ως έναν ρυθμιστικό μηχανισμό της ομοιοστασίας της ορνιθίνης του οργανισμού.

Λοιπά στοιχεία της κινητικής της ορνιθίνης στον οργανισμό (σύνδεση με πρωτεΐνες, ιστική κατανομή, χρόνος ημισείας ζωής και οδός απέκκρισης) παραμένουν άγνω-



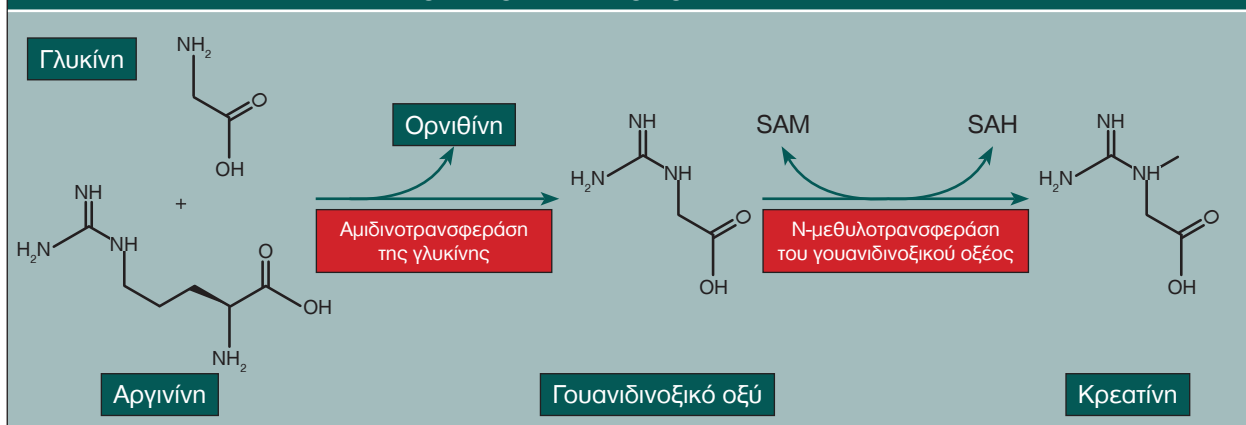
### ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΟΡΝΙΘΙΝΗΣ ΑΠΟ ΑΡΓΙΝΙΝΗ



**Εικόνα 48.2: Βιοσύνθεση της Ορνιθίνης από Αργινίνη.** Η ορνιθίνη προκύπτει από την αργινίνη με την επίδραση της αργινάσης. Η βιοσύνθεση της ορνιθίνης από την αργινίνη αποτελεί την κύρια βιοσυνθετική οδό της ορνιθίνης και λαμβάνει χώρα στο κυτταρόπλασμα. Ένα μέρος της ορνιθίνης που προκύπτει εισέρχεται από το κυτταρόπλασμα στο μιτοχόνδριο με την δράση του μιτοχονδριακού αντιμεταφορέα της ορνιθίνης/κιτρουλίνης ORNT1 (Ornithine Transporter 1 ή τρανσλοκάση της ορνιθίνης). Εκεί είτε εισέρχεται στον κύκλο της ουρίας, όπου με την δράση της τρανσκαρβυλάσης της ορνιθίνης (Ornithine Transcarbomylase-OTC) τρέπεται σε κιτρουλίνη, είτε με την δράση της αμινοτρανσφεράσης της ορνιθίνης (Ornithine Aminotransferase-OAT) τρέπεται σε προλίνη. Ένα μέρος της ορνιθίνης τρέπεται σε πουτρεσκίνη με την δράση της δεκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης (Ornithine Decarboxylase-ODC). Η πουτρεσκίνη αποτελεί την πρώτη πολυαμίνη, από την οποία ξεκινάει η σύνθεση των υπολοίπων πολυαμινών.

**ORNT1:** Μιτοχονδριακός αντιμεταφορέας της ορνιθίνης/κιτρουλίνης (Ornithine Transporter 1 ή τρανσλοκάση της ορνιθίνης), **OTC:** Τρανσκαρβυλάση της ορνιθίνης (Ornithine Transcarbomylase), **ODC:** Δεκαρβοξυλάση της ορνιθίνης (Ornithine Decarboxylase).

### ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΟΡΝΙΘΙΝΗΣ ΩΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΠΑΡΑΠΡΟΪΟΝ ΤΗΣ ΒΙΟΣΥΝΘΕΤΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΤΗΣ ΚΡΕΑΤΙΝΗΣ



**Εικόνα 48.3: Σύνθεση της Ορνιθίνης ως μεταβολικό παραπροϊόν της βιοσυνθετικής οδού της Κρεατίνης.**

**SAM:** S-αδενοσυλομεθειονίνη, **SAH:** S-αδενοσυλομοκυστεΐνη.

στα <sup>(7)</sup>. Θεωρητικά πάντως, η ορνιθίνη, όταν λαμβάνεται από τους στόματος, παρουσιάζει πανόμοια κινητική με την αργινίνη.

## Μεταβολική τύχη Ορνιθίνης

Η ορνιθίνη στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου ακολουθεί τις εξής μεταβολικές διαδρομές (**Εικόνα 48.2**):

- Ένα μέρος της ορνιθίνης εισέρχεται από το κυτταρόπλασμα στο μιτοχόνδριο με την δράση του μιτοχονδριακού αντιμεταφορέα της ορνιθίνης/κιτροουλίνης ORNT1 (Ornithine Transporter 1 ή τρανσλοκάση της ορνιθίνης). Εκεί είτε εισέρχεται στον κύκλο της ουρίας όπου με την δράση της τρανσκαρβαμυλάσης της ορνιθίνης (Ornithine Transcarbamylase -OTC) τρέπεται σε κιτροουλίνη, είτε με την δράση της αμινοτρανσφεράσης της ορνιθίνης (Ornithine Aminotransferase-OAT) τρέπεται σε προλίνη.
- Ένα μέρος της ορνιθίνης τρέπεται σε πουτρεσκίνη με την δράση της δεκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης (Ornithine Decarboxylase-ODC) <sup>(8)</sup>. Η πουτρεσκίνη αποτελεί την πρώτη πολυαμίνη, από την οποία ξεκινάει η σύνθεση των υπολοίπων <sup>(9)</sup>.

## Συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού της Ορνιθίνης

Τα μεταβολικά νοσήματα που αφορούν στην διαταραχή του μεταβολισμού της ορνιθίνης αποτελούν σχετικά συχνά ενδογενή μεταβολικά νοσήματα και προκύπτουν από μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τα βασικά ένζυμα του μεταβολισμού της ορνιθίνης (OTC και OAT) και τον μιτοχονδριακό αντιμεταφορέα ORNT1.

### Γυροειδής ατροφία του χοριοειδούς και του αμφιβληστροειδούς (Gyrate Atrophy of the choroid and retina-HOGA)

Η γυροειδής ατροφία αποτελεί αυτοσωμικό υπολειπόμενο μεταβολικό νόσημα του μεταβολισμού της ορνιθίνης, το οποίο προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο της αμινοτρανσφεράσης της ορνιθίνης (OAT) και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10. Ως αποτέλεσμα της διαταραχής, η ορνιθίνη αδυνατεί να μετατραπεί σε προλίνη και αυξάνεται σε πολύ υψηλά επίπεδα στο πλάσμα (10-20 φορές πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα) και στους ιστούς. Οι υψηλές συγκεντρώσεις της ορνιθίνης είναι ιδιαίτερα επιβλαβείς για το μελάγχρουν επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς και για τον χοριοειδή. Κλινικά, εκδηλώνεται με την εμφάνιση νυκταλωπίας κατά την διάρκεια της πρώτης δεκαετίας της ζωής, προοδευτική απώλεια του οπτικού πεδίου και μείωση της οπτικής οξύτητας <sup>(9)</sup>. Παρόλο που η

επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται με γονιδιακό έλεγχο, η υποψία αυτής τίθεται εύκολα με βάση την κλινική εικόνα και την ανεύρεση των πολύ υψηλών επιπέδων ορνιθίνης στο πλάσμα.

Κύρια θεραπευτική παρέμβαση αποτελεί ο διαιτητικός περιορισμός της αργινίνης, με στόχο την μείωση των επιπέδων ορνιθίνης του πλάσματος σε επίπεδα μικρότερα των 200 μmol/L <sup>(10)</sup>. Καθώς όμως συνοδεύεται από σημαντικούς διατροφικούς περιορισμούς, η διατήρηση της συγκεκριμένης δίαιτας είναι πολύ δύσκολη. Σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών η χορήγηση βιταμίνης Β6 μειώνει τα επίπεδα της ορνιθίνης του πλάσματος, χωρίς ωστόσο να είναι γνωστό το κατά πόσο η μείωση αυτή συνοδεύεται από αναστροφή των βλαβών στον οφθαλμό και βελτίωση της οπτικής λειτουργίας <sup>(11)</sup>.

### Σύνδρομο υπερορνιθιναιμίας-υπεραμμωνιαμίας-ομοκιτροουλινουρίας (HHH / Hyperornithinemia, Hyperammonemia, Homocitrullinuria)

Το σύνδρομο υπερορνιθιναιμίας-υπεραμμωνιαμίας-ομοκιτροουλινουρίας (HHH) αποτελεί μία διαταραχή του κύκλου της ουρίας και προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο SLC25A15, το οποίο κωδικοποιεί τον μιτοχονδριακό αντιμεταφορέα ορνιθίνης/κιτροουλίνης (ORNT1). Η διαταραχή στην φυσιολογική λειτουργία του αντιμεταφορέα προκαλεί αδυναμία εισόδου της ορνιθίνης στο μιτοχόνδριο και υπερορνιθιναιμία, υπεραμμωνιαμία και ομοκιτροουλινουρία, οι οποίες και προσδίδουν την ονομασία στο σύνδρομο <sup>(3)</sup>. Η έναρξη της νόσου κυμαίνεται από την νεογνική περίοδο έως την ενήλικη ζωή και περιλαμβάνει ένα ευρύ φαινοτυπικό φάσμα. Συγκεκριμένα, η έναρξη μπορεί να γίνει είτε στην νεογνική ηλικία με λήθαργο, φτωχή σίτιση, έμετο και ταχύπνοια, είτε (πιο συχνά) στην νηπιακή, την παιδική ή την μετεφηβική περίοδο με χρόνια νευροοπτικά ελλείμματα, οξεία εγκεφαλοπάθεια και/ή χρόνια ηπατική δυσλειτουργία, λόγω των αυξημένων επιπέδων αμμωνίας.

Η θεραπεία περιλαμβάνει την υιοθέτηση μιας διατροφής φτωχής σε πρωτεΐνες, σε συνδυασμό με συμπληρώματα κιτροουλίνης, ορνιθίνης ή αργινίνης. Η αντιμετώπιση της χρόνιας υπεραμμωνιαμίας γίνεται με φαινολοβουτυρικό νάτριο (sodium phenylbutyrate, Buphenyl), ενώ σε περίπτωση οξείας υπεραμμωνιαμίας χορηγείται ο συνδυασμός βενζοϊκού νατρίου και φαινολοξικού νατρίου (sodium phenylacetate & sodium benzoate, Ammonul). Σε περίπτωση υπεραμμωνιαμικού κώματος μπορεί να απαιτηθεί αιμοκάθαρση <sup>(12-16)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι η διαφορετική κλινική συμπτωματολογία μεταξύ της γυροειδούς ατροφίας και του συνδρόμου HHH

οφείλεται στις ποσοτικές και τοπογραφικές διαφορές στην αύξηση της ορνιθίνης. Συγκεκριμένα, στην γυρεοειδή ατροφία παρουσιάζεται υψηλότερη αύξηση των επιπέδων της ορνιθίνης (10πλάσια-20πλάσια αύξηση εν συγκρίσει με τα φυσιολογικά επίπεδα), η οποία αφορά σε όλα τα διαμερίσματα του κυττάρου. Αντιθέτως, στο σύνδρομο HHH η αύξηση της ορνιθίνης είναι μικρότερη (5πλάσια-10πλάσια αύξηση εν συγκρίσει με τα φυσιολογικά επίπεδα) και συνοδεύεται από μείωση της συγκέντρωσης της ορνιθίνης στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου (**Πίνακας 48.1**).

### Ανεπάρκεια της τρανσκαρβαμυλάσης της ορνιθίνης (OTC deficiency)

Η ανεπάρκεια της τρανσκαρβαμυλάσης της ορνιθίνης (OTC deficiency) αποτελεί σπάνια φυλοσύνδετη διαταραχή του κύκλου της ουρίας, η οποία οφείλεται σε ολική ή μερική έλλειψη της τρανσκαρβαμυλάσης της ορνιθίνης. Η βαρύτητα και η ηλικία εμφάνισης της νόσου διαφέρει από άτομο σε άτομο, ακόμη και όταν η νόσος αφορά σε μέλη της ίδιας οικογένειας και εξαρτάται από τον βαθμό ανεπάρκειας του ενζύμου και την ποσότητα της αθροισμένης αμμωνίας. Επί παραδείγματι, γυναίκες φορείς της μετάλλαξης μπορεί να παραμείνουν κατά κόρον ασυμπτωματικές σε όλη την ζωή τους, με το μοναδικό σύμπτωμα να είναι η εμφάνιση κεφαλαλγίας μετά από κατανάλωση πρωτεϊνικού γεύ-

ματος. Οι σοβαρές μορφές της νόσου εμφανίζονται σε άρρενα βρέφη και εκδηλώνονται κλινικά σχεδόν άμεσα μετά την γέννηση μετά από σίτιση με πρωτεϊνικό γεύμα. Η συμπτωματολογία είναι ευρεία και περιλαμβάνει άρνηση φαγητού, έμετο, ευερεθιστότητα και προοδευτικό λήθαργο. Η νόσος μπορεί να εξελιχθεί γρήγορα και να περιλαμβάνει επιληπτικές κρίσεις, υποτονία, ηπατομεγαλία, διαταραχές της αναπνοής και εγκεφαλικό οίδημα. Εάν αφεθούν χωρίς θεραπεία τα βρέφη με την σοβαρή μορφή της ανεπάρκειας της OTC, μπορεί να πέσουν σε υπεραμμωνιαϊκό κόμα και να αναπτύξουν νευρολογικές ανωμαλίες, όπως νοητική και αναπτυξιακή υστέρηση και εγκεφαλική παράλυση <sup>(12-16)</sup>.

Η θεραπεία περιλαμβάνει τον σχεδιασμό συγκεκριμένης διαίτας (υιοθέτηση μιας διατροφής φτωχής σε πρωτεΐνες, σε συνδυασμό με λήψη υπερθερμιδικών συμπληρωμάτων, τα οποία περιέχουν απαραίτητα αμινοξέα για να διασφαλιστεί η σωστή ανάπτυξη). Η αντιμετώπιση της χρόνιας υπεραμμωνιαϊκής στις σοβαρές περιπτώσεις της νόσου γίνεται με φαινυλοβουτυρικό νάτριο (sodium phenylbutyrate, Buphenyl), ενώ σε περίπτωση οξείας υπεραμμωνιαϊκής χορηγείται ο συνδυασμός βενζοϊκού νατρίου και φαινυλοξικού νατρίου (sodium phenylacetate & sodium benzoate, Ammonul).

Το φαινυλοβουτυρικό νάτριο (sodium phenylbutyrate) αποτελεί προφάρμακο, το οποίο μεταβολίζεται ταχέως

#### ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΗΗΗ ΚΑΙ ΤΗΣ ΓΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ ΤΟΥ ΧΟΡΙΟΕΙΔΟΥΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

	ΗΗΗ	GA
<b>Κληρονομικότητα</b>	Αυτοσωμική υπολειπόμενη	Αυτοσωμική υπολειπόμενη
<b>Ενζυμική ανεπάρκεια</b>	ORC	OAT
<b>Έναρξη συμπτωματολογίας</b>	Οποιαδήποτε ηλικία (συνήθως στην πρώιμη παιδική)	Παιδική
<b>Βασική κλινική εικόνα</b>	Σύγχυση, λήθαργος, σπασμοί	Νυκταλωπία, προοδευτική απώλεια του οπτικού πεδίου και μείωση της οπτικής οξύτητας
<b>Ορνιθίνη ορού</b>	5πλάσια-10πλάσια αύξηση	10πλάσια-20πλάσια αύξηση
<b>Αμμωνία ορού</b>	Υψηλή	Φυσιολογική
<b>Αμφιβληστροειδής</b>	Φυσιολογικός	Εκφύλιση
<b>Βασική θεραπευτική προσέγγιση</b>	Διατροφή φτωχή σε πρωτεΐνες, σε συνδυασμό με συμπληρώματα κιτρουλίνης, ορνιθίνης ή αργινίνης	Περιορισμός αργινίνης
<b>Εθνική κατανομή</b>	Καναδάς, Ιταλία, Ιαπωνία, Μεξικό	Φινλανδία, Ιαπωνία, Αγγλία, Λίβανος, Ινδία, Ισραήλ, Πορτογαλία

Πηγή: Seiji Hayasaka, Tatsuo Kodama, Akihiro Ohira. Retinal risks of high-dose ornithine supplements: a review. *Br J Nutr.* 2011 Sep;106(6):801-11.

**Πίνακας 48.1:** Συγκριτικός πίνακας των βασικών χαρακτηριστικών του συνδρόμου υπερορνιθιναιμίας-υπεραμμωνιαϊκής-ομοκιτρουλινουρίας (ΗΗΗ) και της γυρεοειδούς ατροφίας του χοριοειδούς και του αμφιβληστροειδούς (Gyrate Atrophy of the choroid and retina-HOGA).

σε φαινυλοξικό. Το φαινυλοξικό αποτελεί μεταβολικά δραστική ένωση, που συζευγνύεται με την γλουταμίνη μέσω ακετυλίωσης για να σχηματίσει την φαινυλο-ακετυλο-γλουταμίνη, η οποία στην συνέχεια απεκκρίνεται από τα νεφρά. Σε μοριακή βάση, η φαινυλο-ακετυλο-γλουταμίνη είναι συγκρίσιμη με την ουρία (καθεμία περιέχει 2 γραμμομόρια αζώτου). Με τον τρόπο αυτό, η φαινυλο-ακετυλο-γλουταμίνη προσφέρει μια εναλλακτική οδό απέκκρισης της περίσσειας του αζώτου, που δεν μπορεί να απεκκριθεί μέσω του κύκλου της ουρίας.

## Βιολογικός ρόλος Ορνιθίνης

Ο βιολογικός ρόλος της ορνιθίνης προκύπτει εμμέσως από την συμμετοχή της σε σημαντικές μεταβολικές αντιδράσεις:

- Αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι του κύκλου της ουρίας και ως εκ τούτου συμμετέχει στην αποβολή του αμμωνίου από τον οργανισμό.
- Αποτελεί πρόδρομο αμινοξύ για την σύνθεση της προλίνης. Το κυριότερο χαρακτηριστικό της προλίνης είναι η δομική ακαμψία της και για αυτό αξιοποιείται πρωτίστως ως ρυθμιστής της δευτεροταγούς δομής των πρωτεϊνών. Επιπροσθέτως, είναι αναγκαία για τον σχηματισμό του κολλαγόνου.
- Αποτελεί πρόδρομο ουσία για την σύνθεση των πολυαμινών. Συγκεκριμένα, ένα μέρος της ορνιθίνης τρέπεται σε πουτρεσκίνη με την δράση της δεκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης (ODC) <sup>(8)</sup>. Από την πουτρεσκίνη ξεκινάει η σύνθεση των υπολοίπων πολυαμινών (σπερμιδίνη, σπερμίνη) <sup>(3)</sup>. Οι πολυαμίνες σπερμιδίνη (Spd) και σπερμίνη (Spm) και ο υποχρεωτικός πρόδρομός τους, η πουτρεσκίνη (Put), αποτελούν μικρές αλειφατικές αμίνες, που βρίσκονται στο σύνολο των κυττάρων του οργανισμού. Αν και ο ακριβής ρόλος τους και ο τρόπος δράσης τους δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, πολυάριθμες μελέτες τις συνδέουν με ποικίλες φυσιολογικές διαδικασίες, που περιλαμβάνουν από την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση έως και την απόκριση σε συνθήκες καταπόνησης.

## Ορνιθίνη στην κλινική πράξη

### Μείωση της κόπωσης του αθλητή

Ένας από τους βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της αθλητικής κόπωσης, δηλαδή της ασκισιογενούς μείωσης της μέγιστης ικανότητας για παραγωγή, ή διατήρηση δύναμης, ή ισχύος <sup>(17)</sup>, είναι η ιστική συσσώρευση της αμμωνίας. Η συσσώρευση της αμμωνίας προκαλείται λόγω του αυξημένου μεταβολικού ρυθμού και εντοπίζεται τόσο στο ΚΝΣ (προκαλώντας κεντρική

κόπωση, δηλαδή αδυναμία μεταφοράς του διεγερτικού σήματος από τον εγκέφαλο προς τους μυς) <sup>(18)</sup> όσο και στους μυς (προκαλώντας περιφερική κόπωση, δηλαδή μείωση της ενεργοποίησης των μυών, λόγω μείωσης της διεγερσιμότητας της μεμβράνης) <sup>(19)</sup>.

Η κύρια μεταβολική πηγή της αμμωνίας κατά την έντονη εκγύμναση είναι η απαμίνωση της μονοφωσφορικής αδενοσίνης (AMP) και των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου (BCAAs) <sup>(20)</sup>. Ο μηχανισμός με τον οποίο η αμμωνία προκαλεί κόπωση αφορά τόσο στους μυς όσο και στο ΚΝΣ:

- Στους μυς η αμμωνία ενεργοποιεί την φωσφοφρουκτοκινάση (PFK), η οποία αποτελεί ένα βασικό αλλοστερικό ένζυμο, το οποίο περιορίζει τον ρυθμό της γλυκόλυσης, αναστέλλοντας την οξειδωση του πυροσταφυλικού σε ακέτυλο CoA <sup>(21,22)</sup>. Με τον τρόπο αυτό αυξάνεται η παραγωγή γαλακτικού οξέος στον μυ, μειώνεται το ενδοκυττάριο pH, προκαλώντας μειωμένη απελευθέρωση Ca<sup>2+</sup> από το σαρκοπλασματικό δίκτυο και κατά συνέπεια μείωση της συσταλτικότητας <sup>(23)</sup>. Η αναστολή της οξειδωσης του πυροσταφυλικού επίσης μειώνει την παροχή ATP στους σκελετικούς μυς, προκαλώντας έτσι εξάντληση <sup>(20)</sup>.
- Στο ΚΝΣ, η αμμωνία προκαλεί διαταραχή στην νευροδιαβίβαση μέσω της εξάντλησης του γλουταμικού και του GABA, προκαλώντας αδυναμία μεταφοράς του διεγερτικού σήματος από τον εγκέφαλο προς τους μυς και κεντρική κόπωση <sup>(23-27)</sup>.

Η μελέτη της επίδρασης της ορνιθίνης στην βελτίωση της αθλητικής κόπωσης στηρίχθηκε στο γεγονός ότι αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα του κύκλου της ουρίας, δηλαδή του βασικού βιοχημικού μονοπατιού απομάκρυνσης της ουρίας από τον οργανισμό <sup>(20)</sup>. Πράγματι, σε όλες τις διεξαχθείσες μελέτες η χορήγηση υδροχλωρικής ορνιθίνης πριν την άσκηση συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση των επιπέδων αμμωνίας πλάσματος στο πέρας αυτής και μείωση της κόπωσης <sup>(28-30)</sup>. Επιπροσθέτως, η χορήγηση της ορνιθίνης συνοδεύτηκε και από την βελτίωση και άλλων βιοχημικών παραμέτρων (μείωση τριγλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος, αύξηση αλανίνης πλάσματος, αύξηση BCAAs πλάσματος) <sup>(61)</sup>, υποδηλώνοντας την ύπαρξη και άλλων μηχανισμών που εμπλέκονται στην μείωση της αθλητικής κόπωσης, πέραν της μείωσης της αμμωνίας.

### Βελτίωση της ποιότητας και αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με κόπωση διαταραχών του ύπνου

Σε μια πρόσφατη διπλά τυφλή ελεγχόμενη με placebo τυχαιοποιημένη μελέτη, η χορήγηση 400 mg υδροχλω-

ρικής ορνηθίνης για οκτώ εβδομάδες πριν την κατάκλιση συνοδεύτηκε από βελτίωση της ποιότητας και αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με κόπωση διαταραχών του ύπνου <sup>(31)</sup>. Ο μηχανισμός πίσω από το όφελος της χορήγησης της ορνηθίνης φαίνεται ότι επάγεται μέσω της μείωσης της ενεργοποίησης του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA), την μείωση της παραγωγής της κορτιζόλης και την μείωση του λόγου κορτιζόλης/DHEA-S ορού. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν ευρήματα παλαιότερων μελετών που διεξήχθησαν σε ζώα, στις οποίες η χορήγηση ορνηθίνης συνοδεύτηκε από μείωση της απόκρισης στο stress, μέσω της μείωσης ενεργοποίησης του HPA άξονα <sup>(32-36)</sup>. Η επίδραση της ορνηθίνης στο άξονα HPA επάγεται μέσω νευροενδοκρινικής αλληλορύθμισης, καθώς η ενεργοποίηση των GABAA υποδοχέων από την ορνηθίνη ασκεί αρνητική παλινδρομη ρύθμιση επί του άξονα <sup>(36)</sup>.

## Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Ο κεντρικός ρόλος της υπεραμμωναιμίας στην παθογένεση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας οδήγησε στην διεξαγωγή σημαντικού αριθμού μελετών για την διερεύνηση του πιθανού ρόλου της ορνηθίνης στην πρόληψη και την θεραπεία της νόσου. Σε μια πρόσφατη μεγάλη μετα-ανάλυση (36 τυχαίοποιημένες μελέτες με 2.377 κίρρωτικούς ασθενείς) αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της ορνηθίνης (ως L-ασπαρτικής L-ορνηθίνης) στην πρόληψη και την θεραπεία της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, η ορνηθίνη φαίνεται ότι μειώνει την επίπτωση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων\* και την θνησιμότητα των κίρρωτικών ασθενών <sup>(37)</sup>. Εντούτοις, όπως επισημαίνουν οι συγγραφείς της ανασκόπησης, η ποιότητα των συμπεριλαμβανόμενων μελετών είναι πολύ χαμηλή και με πολλαπλά σφάλματα μεθοδολογίας, καθιστώντας τα ευρήματα της μελέτης αβέβαια και την διεξαγωγή μελλοντικών καλύτερα σχεδιασμένων μελετών αναγκαία <sup>(37)</sup>.

*\*Ως σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν ορίζεται οποιοδήποτε ανεπιθύμητο συμβάν, το οποίο οδήγησε σε νοσηλεία, ή παράταση της νοσηλείας ή ήταν απειλητικό για την ζωή, ή οδήγησε σε επίμονη, ή σημαντική αναπηρία, ή και θάνατο <sup>(38)</sup>.*

## Ασφάλεια λήψης Ορνηθίνης

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ορνηθίνη θεωρείται ως εξαιρετικά ασφαλής, με τις συνθετέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες να αφορούν στο γαστρεντερικό (κυρίως διάρροια) και να εμφανίζονται σε πολύ υψηλές ημερήσιες δόσεις (10 gr ημερησίως). Ο μηχανισμός πρόκλησης της διάρροιας σε υψηλές δόσεις περιλαμβάνει τον κορεσμό του μεταφορέα των αμινοξέων στα εντεροκύτταρα και την παραμονή

της ορνηθίνης εντός του εντερικού αυλού, η οποία δρα οσμωτικά <sup>(39)</sup>. Διάρροια μπορεί να εμφανιστεί και στην χορήγηση υψηλών ενδοφλέβιων δόσεων ορνηθίνης, μια ανεπιθύμητη ενέργεια που οφείλεται στην αύξηση των επιπέδων αργινίνης. Η αύξηση των επιπέδων αργινίνης προκαλεί αύξηση της παραγωγής NO, αναστολή της απορρόφησης του ύδατος από το λεπτό έντερο και οσμωτική διάρροια <sup>(39)</sup>.

### Ορνηθίνη και εκφύλιση αμφιβλοπρωτεϊνών

Με βάση την παρατήρηση ότι οι πολύ υψηλές συγκεντρώσεις της ορνηθίνης του ορού σε πάσχοντες από γυρεοειδή ατροφία προκαλούν εκφύλιση του αμφιβλοπρωτεϊνών, η γέρθη η ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια της χορήγησης της ορνηθίνης. Επί του παρόντος, η βραχυχρόνια χορήγηση χαμηλών ημερησίων δόσεων (έως 10 gr) ή η παροδική χορήγηση υψηλών ημερησίων δόσεων ορνηθίνης θεωρείται ως ασφαλής για τον αμφιβλοπρωτεϊνών. Εντούτοις, η μακροχρόνια πρόσληψη υψηλών δόσεων ορνηθίνης, μπορεί να είναι επιβλαβής για τον αμφιβλοπρωτεϊνών, ιδιαίτερα σε άτομα με προϋπάρχουσα παθολογία που αφορά στο μελάγχρουν επιθήλιο ή σε συγγενείς ασθενών με γυρεοειδή ατροφία και πρέπει να γίνεται πάντοτε υπό τακτική οφθαλμιατρική επίβλεψη <sup>(40)</sup> (δείτε: Προφυλάξεις χορήγησης).

### Αντενδείξεις

Η χορήγηση ορνηθίνης αντενδείκνυται σε πάσχοντες από γυρεοειδή ατροφία του χοριοειδούς και του αμφιβλοπρωτεϊνών.

### Προφυλάξεις

Λόγω της τοξικής δράσης της ορνηθίνης και των μεταβολικών της στο μελάγχρουν επιθήλιο του αμφιβλοπρωτεϊνών, συνιστάται να χορηγείται με προσοχή σε άτομα με προϋπάρχουσα παθολογία που αφορά στο μελάγχρουν επιθήλιο, όπως είναι η κεντρική ορώδης χοριοαμφιβλοπρωτεϊνοπάθεια, η οξεία επιθηλίτιδα του μελάγχρου επιθηλίου και η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας <sup>(40)</sup>. Επίσης, επειδή το μελάγχρουν επιθήλιο εμπλέκεται πρωτογενώς ή δευτερογενώς στην μελαγχρωματική αμφιβλοπρωτεϊνοπάθεια και στην αποκόλληση του αμφιβλοπρωτεϊνών σε πάσχοντες από αυτά τα νοσήματα, συνιστάται να χορηγείται ορνηθίνη με προσοχή. Τέλος, η ορνηθίνη συνιστάται να χορηγείται με προσοχή σε συγγενείς ασθενών με γυρεοειδή ατροφία του χοριοειδούς και του αμφιβλοπρωτεϊνών <sup>(40)</sup>.

Στις ανωτέρω καταστάσεις η χορήγηση της ορνηθίνης πρέπει να γίνεται υπό οφθαλμιατρική επίβλεψη, η οποία περιλαμβάνει τακτικό οφθαλμολογικό έλεγχο με βυθοσκόπηση, αξιολόγηση οπτικού πεδίου και ηλεκτροαμφιβλοπρωτεϊνογράφημα (ΗΑΓ) <sup>(40)</sup>.

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η διατροφική πρόσληψη της ορνιθίνης δεν αντενδείκνυται στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Αντιθέτως, η χορήγηση ορνιθίνης ως συμπληρώματος διατροφής συνιστάται να αποφεύγεται τόσο κατά την διάρκεια της κύησης όσο και κατά την διάρκεια της γαλουχίας, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την μακροχρόνια ασφάλεια χορήγησης.

## Αλληλεπιδράσεις

### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Δεν ανευρίσκονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις της ορνιθίνης στην βιβλιογραφία.

## Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά

Η συγχορήγηση αργινίνης και/ή κιτρουλίνης αυξάνει την πρόσληψη της ορνιθίνης από τα ηπατικά κύτταρα <sup>(41,42)</sup>.

### Βιβλιογραφία

- H.A. Krebs, K. Henseleit, 210 (1932) 33–66.
- T.H. Benzinger, H.A. Krebs, 12 (1933) 1206–1208.
- Muthukumar S, Sivashanmugam, Jaidev J, Umashankar V, Sulochana K N. Ornithine and its role in metabolic diseases: An appraisal. *Biomed Pharmacother* 2017 Feb;86:185-194.
- Barcelos RP, Stefanello ST, Mauriz JL, Gonzalez-Gallego J, Soares FA (2016). "Creatine and the Liver: Metabolism and Possible Interactions". *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 16 (1): 12–8.
- Brosnan JT, da Silva RP, Brosnan ME (May 2011). "The metabolic burden of creatine synthesis". *Amino Acids*. 40 (5): 1325–31.
- Kohei Takeda, Tohru Takemasa. An Overview of Ornithine, Arginine, and Citrulline in Exercise and Sports Nutrition. *Nutrition and Enhanced Sports Performance*. (Second Edition), 2019.
- Ornithine DrugBank On line, <https://go.drugbank.com/drugs/DB00129>.
- A.E. Pegg, J. Biol. Chem. 281 (2006) 14529–14532.
- Weleber RG. Gyrate atrophy of the choroid and retina. In: Heckenlively JR, Arden GB, eds. *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*. 2nd ed. Cambridge, MA: MIT Press; 2006:705–716.
- Kaiser - Kupfer MI, Caruso RC, Valle D. Gyrate atrophy of the choroid and retina: long-term reduction of ornithine slows retinal degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109:1539–1548.
- Ramesh V, McClatchey AI, Ramesh N, et al. Molecular basis of ornithine aminotransferase deficiency in B-6-responsive and -nonresponsive forms of gyrate atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988; 85:3777–3780.
- Adams, RD, et al., eds. *Principles of Neurology*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill, Companies; 1997:935-37.
- Behrman RE, ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1996:350-55.
- Lyon G, et al., eds. *Neurology of Hereditary Metabolic Diseases in Childhood*. 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies; 1996:12-14.
- Menkes JH, au., Pine JW, et al., eds. *Textbook of Child Neurology*, 5th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1995:46-52.
- Gellis SS and Kagan BM, eds, *Current Pediatric Therapy*, 17th ed. Philadelphia, PA. WB Saunders, 1990.
- Finsterer J. Biomarkers of peripheral muscle fatigue during exercise. *BMC Musculoskeletal. Disord*. 2012; 13:218.
- Sewell D., Gleeson M., Blannin A. Hyperammonemia in relation to high-intensity exercise duration in man. *Eur. J. Appl. Physiol*. 1994; 69:350–354.
- Katz A., Broberg S., Sahlin K., Wahren J. Muscle ammonia and amino acid metabolism during dynamic exercise in man. *Clin. Physiol*. 1986; 6:365–379.
- Takeda, Kohei. *Nutrition and Enhanced Sports Performance || An Overview of Ornithine, Arginine, and Citrulline in Exercise and Sports Nutrition*. Chapter 53.
- Lowenstein JM. Ammonia production in muscle and other tissues: the purine nucleotide cycle. *Physiol Rev* 1972; 52:382–414.
- Katunuma N, Okada M, Nishii Y. Regulation of the urea cycle and TCA cycle by ammonia. *Adv Enzym Regul* 1966; 4:317–36.
- Fitts RH, Balog EM. Effect of intracellular and extracellular ion changes on E-C coupling and skeletal muscle fatigue. *Acta Physiol Scand* 1996; 156:169–8.
- Banister EW, Cameron BJ. Exercise-induced Hyperammonemia: peripheral and central effects. *Int J Sports Med* 1990;11(Suppl. 2):S129–42.
- Mutch BJ, Banister EW. Ammonia metabolism in exercise and fatigue: a review. *MedSci Sports Exerc* 1983;15:41–50.
- McCandless DW, Schenker S. Effect of acute ammonia intoxication on energy stores in the cerebral reticular activating system. *Exp Brain Res* 1981;44:325–30.
- Hindfelt B, Plum F, Duffy TE. Effect of acute ammonia intoxication on cerebral metabolism in rats with portacaval shunts. *J Clin Invest* 1977;59:386–9
- Meneguello MO, Mendonca JR, Lancha Jr AH, Costa Rosa LF. Effect of arginine, ornithine and citrulline supplementation upon performance and metabolism of trained rats. *Cell Biochem Funct* 2003;21:85–91.
- Demura S, Yamada T, Yamaji S, Komatsu M, Morishita K. The effect of L-ornithine hydrochloride ingestion on performance during incremental exhaustive ergometer bicycle exercise and ammonia metabolism during and after exercise. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64:1166–71.
- Sugino T, Shirai T, Kajimoto Y, Kajimoto O. L-ornithine supplementation attenuates physical fatigue in healthy volunteers by modulating lipid and amino acid metabolism. *Nutr Res*

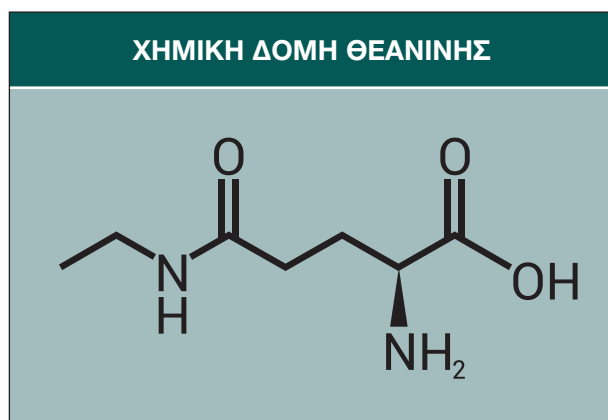
- 2008; 28:738–43.
31. Mika Miyake, Takayoshi Kirisako, Takeshi Kokubo, Yutaka Miura, Koji Morishita, Hisayoshi Okamura, Akira Tsuda. Randomized controlled trial of the effects of L-ornithine on stress markers and sleep quality in healthy workers. *Nutr J.* 2014; 13: 53.
  32. Kurata K, Nagasawa M, Tomonaga S, Aoki M, Akiduki S, Morishita K, Denbow DM, Furuse M. Orally administered L-ornithine reduces restraint stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in mice. *Neurosci Lett.* 2012; 506:287–291.
  33. Kurauchi I, Shigemi K, Kabuki Y, Hamasu K, Yamane H, Aoki M, Kawada Y, Morishita K, Denbow DM, Furuse M. Central L-ornithine, but not polyamines, induces a hypnotic effect in neonatal chicks under acute stress. *Nutr Neurosci.* 2010; 13:17–20.
  34. Kurata K, Shigemi K, Tomonaga S, Aoki M, Morishita K, Denbow DM, Furuse M. L-ornithine attenuates corticotropin-releasing factor-induced stress responses acting at GABAA receptors in neonatal chicks. *Neuroscience.* 2011;172:226–231.
  35. Suenaga R, Yamane H, Tomonaga S, Asechi M, Adachi N, Tsuneyoshi Y, Kurauchi I, Sato H, Denbow DM, Furuse M. Central L-arginine reduced stress responses are mediated by L-ornithine in neonatal chicks. *Amino Acids.* 2008; 35:107–113.
  36. Cullinan WE, Ziegler DR, Herman JP. Functional role of local GABAergic influences on the HPA axis. *Brain Struct Funct.* 2008; 213:63–72.
  37. Ee Teng Goh et al. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May; 2018(5): CD012410.
  38. International Conference on Harmonization Expert Working Group. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonized Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice CFR & ICH Guidelines. Vol. 1, Philadelphia (PA): Barnett International/PAREXEL, 1997.
  39. Grimble GK. Adverse gastrointestinal effects of arginine and related amino acids. *J Nutr.* 2007 Jun; 137(6 Suppl 2):1693S-1701S.
  40. Seiji Hayasaka, Tatsuo Kodama, Akihiro Ohira. Retinal risks of high-dose ornithine supplements: a review. *Br J Nutr.* 2011 Sep; 106(6):801-11.
  41. Saavedra-Molina A, Piña E. Ornithine uptake by rat liver mitochondria: effect of calcium and arginine. *Biochem Int.* 1987 Jul; 15(1):81-6.
  42. Saavedra-Molina A, Piña E. Stimulation of L-ornithine uptake and L-citrulline and urea biosynthesis by D-arginine. *Biochem Int.* 1991 May;24(2):349-57.

## 49. Θεανίνη

### Εισαγωγή

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες η κατανάλωση πράσινου τσαγιού (*Camellia sinensis*) προσέλκυσε σημαντικό ερευνητικό ενδιαφέρον, καθώς συσχετίστηκε με πολυάριθμα οφέλη για την ανθρώπινη υγεία, όπως η νευροπροστασία <sup>(1)</sup>, η βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ <sup>(2-4)</sup>, η αντιμετώπιση του οξειδωτικού στρες <sup>(5)</sup> και η βελτίωση της διαδικασίας της γήρανσης <sup>(6,7)</sup>.

Μεταξύ των πολυάριθμων φυτοχημικών του πράσινου τσαγιού (όπως είναι οι πολυφαινόλες <sup>(8)</sup>, τα φλαβονοειδή <sup>(9)</sup> και η καφεΐνη <sup>(10)</sup>) περιλαμβάνεται η L-Θεανίνη (L-THE) <sup>(11,12)</sup>.



**Εικόνα 49.1: Χημική δομή της Θεανίνης.** Η Θεανίνη αποτελεί παράγωγο αιθυλαμιδίου του γλουταμινικού, κάπι που αντικατοπτρίζεται στην εναλλακτική της ονομασία (γάμα-γλουταμυλ-αιθυλαμίδιο ή γάμα-γλουτάμυλο-L-αιθυλαμίδιο).

Η Θεανίνη απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1949 <sup>(13)</sup> και αποτελεί ένα υδατοδιαλυτό μη πρωτεϊνογενετικό αμινοξύ, το οποίο αποδίδει την μοναδική αίσθηση γεύσης του πράσινου τσαγιού. Η γεύση αυτή είναι γνωστή ως «ουμάμι» (Umami, σημ.: νόστιμη γεύση) <sup>(11,14)</sup> και αποτελεί την πέμπτη βασική γεύση μετά το ξινό, το γλυκό, το πικρό και το αλμυρό. Η γεύση Umami περιγράφηκε από τον Ιάπωνα χημικό Kikunae Ikeda ήδη από το 1908, όμως μόλις το 2000 θεμελιώθηκε επιστημονικά, όταν διαπιστώθηκε ότι γίνεται αντιληπτή από τους γευστικούς κάλυκες χάρη στην διέγερσή τους από το γλουταμινικό οξύ.

Σύμφωνα με την Διεθνή Ένωση Καθαρής και Εφαρμοσμένης Χημείας (International Union of Pure and Applied Chemistry-IUPAC), η Θεανίνη αποτελεί ένα 2-αμινο-4-(αιθυλκαρβαμούλ) βουτυρικό οξύ. Στην βιβλιογραφία ανευρίσκεται και με άλλα ονόματα, όπως γάμα-γλουταμυλ-αιθυλαμίδιο και γάμα-γλουτάμυλο-L-αιθυλαμίδιο <sup>(15)</sup>, τα οποία προδίδουν την χημική της δομή, ως παράγωγο αιθυλαμιδίου του γλουταμινικού <sup>(12)</sup> (**Εικόνα 49.1**). Η παρουσία του γλουταμινικού στο μόριο

της Θεανίνης ευθύνεται για την γεύση Umami του εκχυλίσματος του πράσινου τσαγιού, καθώς προσδίδει στην Θεανίνη την ικανότητα σύνδεσης με τους γευστικούς υποδοχείς T1R1 και T1R3 <sup>(16)</sup>.

Το επιστημονικό ενδιαφέρον γύρω από την Θεανίνη εστιάζεται στις ιδιότητές της να τροποποιεί την απόκριση στο στρες και να βελτιώνει τα επίπεδα του άγχους. Θεωρείται μάλιστα ότι οι χαλαρωτικές ιδιότητες του πράσινου τσαγιού οφείλονται στην Θεανίνη, παρά το γεγονός ότι περιέχει καφεΐνη.

**Σημείωση:** Η Θεανίνη μπορεί να εμφανιστεί ως ένα ρακεμικό μείγμα L- και D-εναντιομερών. Τα δύο εναντιομερή διαφέρουν τόσο ως προς τον μεταβολισμό τους (καθώς ανταγωνίζονται για την απορρόφησή τους από το έντερο και την απέκκρισή τους στα ούρα <sup>(16,17)</sup>) όσο και ως προς τις βιολογικές τους ιδιότητες. Στο παρόν κεφάλαιο περιγράφεται μόνο η L-Θεανίνη, καθώς αποτελεί την μορφή εκείνη που ανευρίσκεται φυσικά στο πράσινο τσάι και στα συμπληρώματα διατροφής.

## Μεταβολισμός Θεανίνης

### Απορρόφηση Θεανίνης

Η Θεανίνη, όταν λαμβάνεται από του στόματος, απορροφάται τάχιστα (εντός 10-24 λεπτών) από τα εντερικά κύτταρα του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου <sup>(18)</sup>, με την αύξηση των επιπέδων της Θεανίνης στο πλάσμα να είναι δόσοεξαρτώμενη. Μελέτες σε ζωικά μοντέλα έχουν περιγράψει μείωση της γλυκόζης, της ινσουλίνης και της ουρίας του ορού μετά την χορήγηση Θεανίνης <sup>(18)</sup>. Ως εκ τούτου, προτάθηκε ότι η απορρόφηση της Θεανίνης από τα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου γίνεται μέσω της πρωτεΐνης μεταφοράς νατρίου-γλυκόζης <sup>(19,20)</sup>.

### Συστηματική κυκλοφορία Θεανίνης και είσοδος στο ΚΝΣ

Με την συστηματική κυκλοφορία η Θεανίνη παρουσιάζει ευρεία κατανομή στους περιφερικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του ΚΝΣ και των ερυθρών αιμοσφαιρίων <sup>(18)</sup>. Η διέλευση της Θεανίνης μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού γίνεται μέσω των μεταφορέων των μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων (LNATs), όπως προδίδουν μελέτες κινητικής που δείχνουν μείωση των υπόλοιπων μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων (LNAA-φαιουλανίνη, τυροσίνη, ιστιδίνη, μεθειονίνη, θρεονίνη, BCAAs) στο ΚΝΣ μετά από χορήγηση Θεανίνης <sup>(21)</sup>.

### Καταβολισμός και απέκκριση Θεανίνης

Ένα μέρος της Θεανίνης του πλάσματος υδρολύεται σε γλουταμινικό και αιθυλαμίνη, που αποτελούν τους κύρι-



ους μεταβολίτες της. Η απέκκριση της θεανίνης και των μεταβολιτών της από τον οργανισμό γίνεται μέσω των νεφρών <sup>(18)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι ένα μέρος του γλουταμινικού τρέπεται σε γλουταμίνη, γεγονός που καθιστά την θεανίνη ως μια εναλλακτική πηγή γλουταμίνης.

Ο μεταβολισμός της θεανίνης απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 49.2**.

## Βιολογικός ρόλος Θεανίνης

### Θεανίνη και ΚΝΣ

Η κατανάλωση της θεανίνης προκαλεί μια σειρά σημαντικών ρυθμιστικών επιδράσεων στον εγκέφαλο, οι οποίες εμπλέκονται στην φαρμακολογική της δράση.

#### Ρυθμιστική επίδραση επί των νευροδιαβιβαστών στο ΚΝΣ

Η ρυθμιστική επίδραση της θεανίνης επί των νευροδιαβιβαστών αποτελεί την σημαντικότερη βιολογική της δράση στο ΚΝΣ. Συγκεκριμένα, η θεανίνη αυξάνει τα επίπεδα των ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών (γλυκίνη, GABA) <sup>(22,23)</sup>, αυξάνει τα επίπεδα των μικτών νευροδιαβιβαστών (ντοπαμίνη, σεροτονίνη) και μειώνει τα επίπεδα των διεγερτικών νευροδιαβιβαστών (γλουταμινικό) <sup>(24)</sup>. Μεταξύ αυτών, η ρυθμιστική επίδραση της θεανίνης επί της γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης αποτελεί την πλέον καλά τεκμηριωμένη της δράση και οφείλεται στην σημαντική ομοιότητα της χημικής δομής της θεανίνης με την γλουταμίνη και το γλουταμινικό (**Εικόνα 49.3**).

Λόγω αυτής της ομοιότητας, η θεανίνη παρουσιάζει αυξημένη συγγένεια πρόσδεσης με τους υποδοχείς γλουταμίνης. Με τον τρόπο αυτό, η αυξημένη πρόσληψη της θεανίνης προκαλεί μείωση της σύνδεσης της γλουταμίνης με τους υποδοχείς του προσυναπτικού νευρώνα και ως εκ τούτου μείωση της ενδοκυττάρωσης της γλουταμίνης, μείωση της σύνθεσης και απελευθέρωσης του γλουταμινικού στον ενδοσυναπτικό χώρο και μείωση της διέγερσης των υποδοχέων του γλουταμινικού στον μετασυναπτικό νευρώνα <sup>(24,25)</sup> (**Εικόνα 49.4**).

Μάλιστα, η επίδραση της επί της γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης φαίνεται να μην περιορίζεται μόνο στην μείωση της παραγωγής του γλουταμινικού μέσω της αναστολής της πρόσληψης της γλουταμίνης από τον προσυναπτικό νευρώνα, αλλά να αφορά και στην άμεση αναστολή της δράσης του γλουταμινικού επί των γλουταμινεργικών υποδοχέων. Συγκεκριμένα, η θεανίνη δεσμεύεται στους τρεις υποτύπους των υποδοχέων του γλουταμινικού, του NMDA (N-μέθυλο-D-ασπαρτικού), του AMPA (άμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισοξαζολικού-προπιονικού οξέος) και του KA (καϊνικού οξέος), ανταγωνιζόμενη την δράση του γλουταμινικού <sup>(26)</sup>.

### Αύξηση των α-εγκεφαλικών κυμάτων

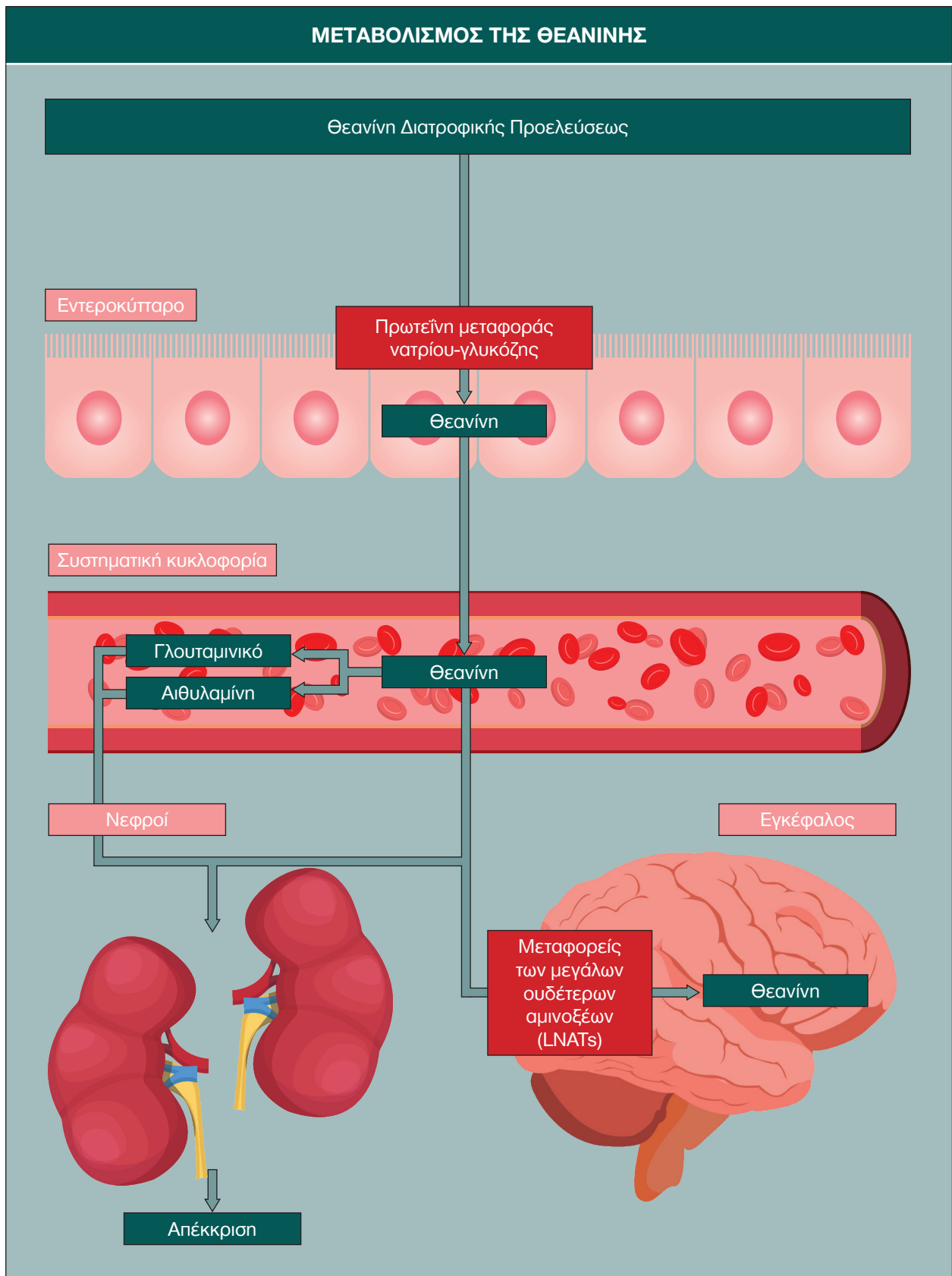
Οι συντονισμένες ηλεκτρικές ταλαντώσεις των εγκεφαλικών νευρώνων έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή εγκεφαλικών κυμάτων (Brain Waves) (**Εικόνα 49.5**). Τα εγκεφαλικά κύματα, αναλόγως της συχνότητάς τους (που αντικατοπτρίζει την συχνότητα της νευρωνικής ταλάντωσης) και της νοητικής κατάστασης την οποία προκαλούν, κατηγοριοποιούνται σε 5 βασικές κατηγορίες:

- **Κύματα Beta (β):** 14-38 Hz – Σχετίζονται με την συγκέντρωση, την μάθηση και την επίλυση προβλημάτων.
- **Κύματα Alpha (α):** 9-14 Hz – Εμφανίζονται σε ψυχική ηρεμία και καταγράφονται σε ενήλικες που είναι σε ήρεμη εγρήγορση με τα μάτια κλειστά. Η διάνοιξη των οφθαλμών προκαλεί ελάτπωση του ύψους των α κυμάτων (αντίδραση αποκλεισμού). Ελάτπωση του ύψους των α κυμάτων προκαλεί και η διανοητική προσπάθεια.
- **Κύματα Delta (δ):** < από 4 Hz – Εμφανίζονται σε βαθύ ύπνο χωρίς όνειρα, αποτελώντας τα πιο «θορυβώδη» κύματα. Όταν καταγράφονται εκτός του ύπνου είναι πάντοτε παθολογικά.
- **Κύματα Theta (θ):** 4-8 Hz - Σχετίζονται με το στάδιο 1 και 2 του ύπνου και μπορούν επίσης να εμφανιστούν κατά την εκτέλεση αυτόματων δραστηριοτήτων (βούρτσισμα δοντιών, χτένισμα των μαλλιών κ.λ.π.). Η παρουσία ωστόσο εκσεσημασμένης θ δραστηριότητας εκτός ύπνου θεωρείται ως παθολογική.
- **Κύματα Gamma (γ):** >30 Hz – Σχετίζονται με καταστάσεις πλήρους συνειδητότητας και αυξημένης αντίληψης. Απαιτούν συνδυασμό πληροφοριών από πολλά διαφορετικά σημεία του εγκεφάλου.

Η θεανίνη αυξάνει την συχνότητα και το πλάτος των εγκεφαλικών κυμάτων α τόσο σε κατάσταση ηρεμίας <sup>(27)</sup> όσο και σε κατάσταση εγρήγορσης <sup>(28,29)</sup>.

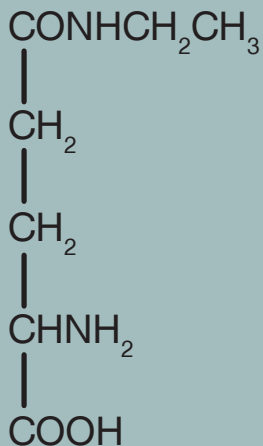
Με βάση το γεγονός ότι τα α-κύματα εμφανίζονται σε ηρεμία και σε ήρεμη εγρήγορση και μειώνονται σε διανοητική προσπάθεια, η επαγόμενη από την θεανίνη αύξηση της συχνότητας και του πλάτους των α-κυμάτων αποδίδει στην θεανίνη αγχολυτικές ιδιότητες και ιδιότητες βελτίωσης της διανοητικής προσπάθειας (αύξηση της συγκέντρωσης και της προσοχής) <sup>(11,24,29)</sup>.

Μάλιστα, η αγχολυτική/ηρεμιστική επίδραση της θεανίνης δεν συνοδεύεται από υπνηλία, καθώς δεν επηρεάζει τα κύματα θ <sup>(11,30,31)</sup>.

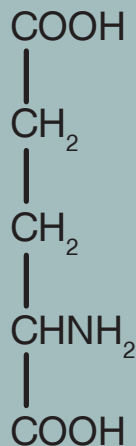


Εικόνα 49.2: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της Θεανίνης.

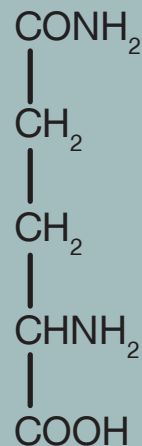
## ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΘΕΑΝΙΝΗΣ, ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΗΣ



Θεανίνη



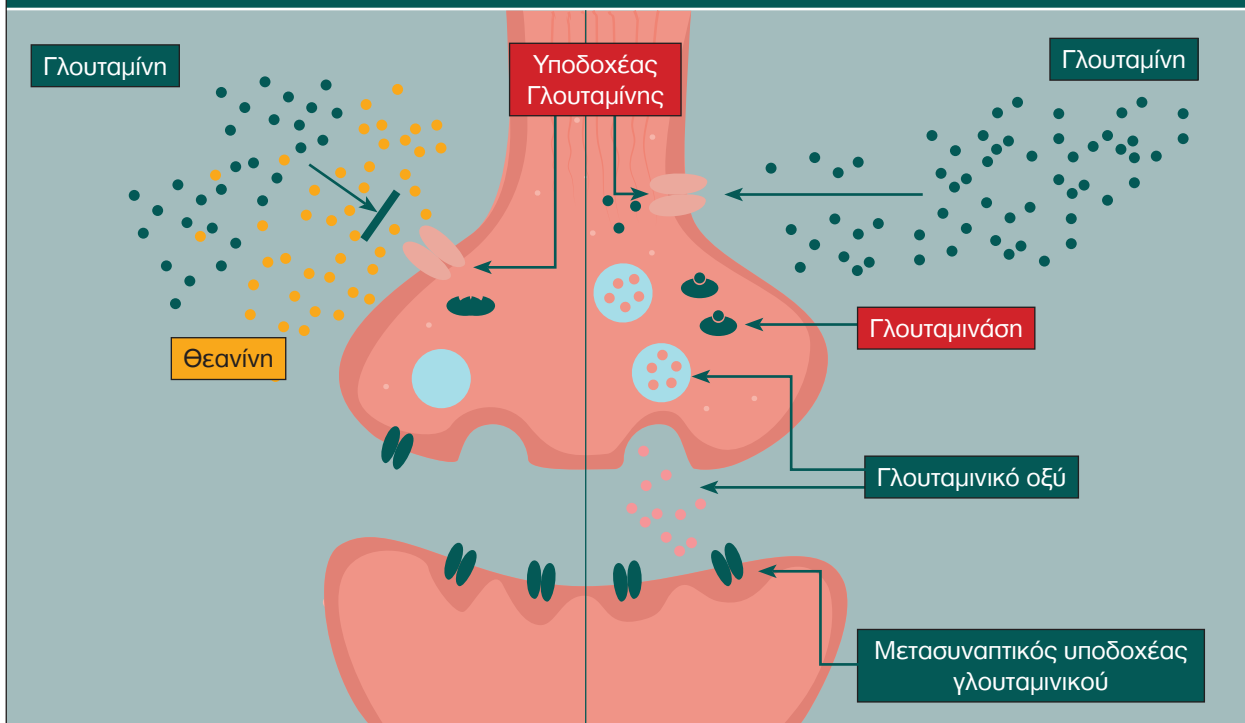
Γλουταμίνη



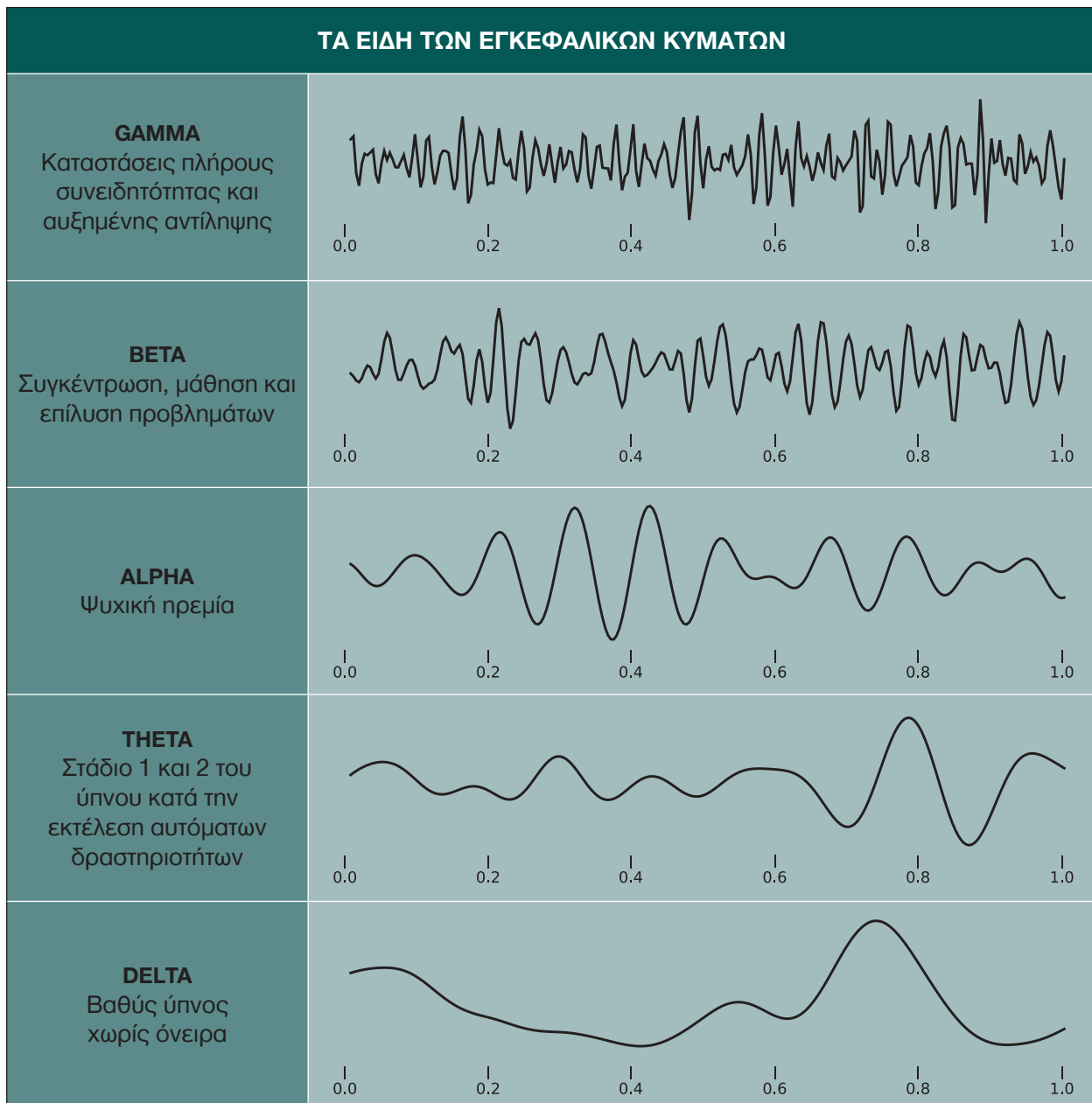
Γλουταμίνη

Εικόνα 49.3: Ομοιότητα χημικής δομής της Θεανίνης με το Γλουταμικό και την Γλουταμίνη.

## ΘΕΑΝΙΝΗ ΚΑΙ ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΕΡΓΙΚΗ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΗ



Εικόνα 49.4: Επίδραση της Θεανίνης επί της γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης. Λόγω της χημικής ομοιότητας της θεανίνης με την γλουταμίνη, η αυξημένη πρόσληψη της θεανίνης προκαλεί μείωση της σύνδεσης της γλουταμίνης με τους υποδοχείς του προσυναπτικού νευρώνα. Το γεγονός αυτό προκαλεί μείωση της ενδοκυττάρωσης της γλουταμίνης, μείωση της σύνθεσης και απελευθέρωσης του γλουταμινικού στον ενδοσυναπτικό χώρο και μείωση της διέγερσης των υποδοχέων του γλουταμινικού στον μετασυναπτικό νευρώνα.



Εικόνα 49.5: Τα είδη των εγκεφαλικών κυμάτων.

### Ανοσοτροποποιητική δράση Θεανίνης

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η θεανίνη παρουσιάζει σημαντικές ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες, καθώς η χορήγησή της προκαλεί ενίσχυση της Th1 ανοσολογικής απόκρισης (αύξηση της ιντερλευκίνης-2 (IL-2)<sup>(32)</sup>, της ιντερφερόνης γάμμα (IFN-γ)<sup>(32)</sup> και των Τγδ λεμφοκύτταρων<sup>(33-35)</sup>). Η ανοσοτροποποιητική δράση της θεανίνης φαίνεται ότι οφείλεται στον κύριο μεταβολίτη της, την αιθυλαμίνη<sup>(33,34)</sup> και είναι ισχυρότερη όταν συνυπάρχει αντιγονική διέγερση<sup>(33)</sup> ή σε προϋπάρχουσα διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ Th1 και Th2 ανοσολογικής απόκρισης<sup>(36)</sup>.

### Αγγειοδιασταλτική δράση Θεανίνης

Η θεανίνη παρουσιάζει ισχυρές αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες<sup>(31,37,38)</sup>, στις οποίες αποδίδονται εν μέρει τα ευεργετικά καρδιαγγειακά οφέλη της κατανάλωσης τσαγιού. Η επίδραση επί του αγγειακού τόνου φαίνεται ότι μεσολαβείται μέσω της επίδρασης της θεανίνης στους κατεχολαμινεργικούς και σεροτονινεργικούς νευρώνες στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα<sup>(31,37)</sup> καθώς και μέσω της αύξησης της παραγωγής του NO από το αγγειακό ενδοθήλιο (ενεργοποίηση του ERK/eNOS μονοπατιού)<sup>(38)</sup>.

## Θεανίνη και διατροφή

### Διατροφικές πηγές Θεανίνης

Η πλουσιότερη διατροφική πηγή θεανίνης αποτελεί το πράσινο τσάι (*Camellia sinensis*). Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η θεανίνη κατανέμεται σε ολόκληρο το φυτό με συγκεντρώσεις που κυμαίνονται μεταξύ 1,2 και 6,2 mg/gr νωπού βάρους, με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις να εντοπίζονται στις ρίζες του φυτού (6,2–13,7 mg/gr) <sup>(12,39)</sup> (Πίνακας 49.1). Αυτό συμβαίνει γιατί η βιοσύνθεση της θεανίνης λαμβάνει χώρα στις ρίζες του φυτού και από εκεί μεταφέρεται προς τα φύλλα <sup>(40)</sup>. Η σκίαση κατά την καλλιέργεια και η χρήση αζωτούχου λίπανσης επηρεάζουν τα επίπεδα της θεανίνης και των υπόλοιπων ελευθέρων αμινοξέων στο φυτό <sup>(41)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι παρόμοια επίπεδα θεανίνης έχουν απομονωθεί και σε άλλα είδη τσαγιού, όπως είναι το μαύρο και το λευκό τσάι καθώς και το τσάι oolong <sup>(42)</sup>.

Μια μέση κούπα πράσινου τσαγιού παρέχει περίπου 20 mg θεανίνης, μια δόση σημαντικά μικρότερη των δόσεων που έχουν χρησιμοποιηθεί σε δημοσιευμένες κλινικές μελέτες σχετικά με τον ρόλο της θεανίνης στον ανθρώπινο οργανισμό και οι οποίες κυμαίνονται μεταξύ 200–400 mg.

### Συμπληρώματα διατροφής Θεανίνης

Η θεανίνη που χρησιμοποιείται στα συμπληρώματα προέρχεται είτε μέσω εκχύλισης φύλλων πράσινου τσαγιού, είτε παρασκευάζεται με χημική σύνθεση <sup>(43–46)</sup>, ή ενζυμική βιοσύνθεση <sup>(43,47–53)</sup>. Η συνήθης δόση θεανίνης στα συμπληρώματα κυμαίνεται μεταξύ 50–200 mg ανά ταμπλέτα.

## Θεανίνη στην κλινική πράξη

### Τροποποίηση της αντίδρασης στο stress (Stress response) και βελτίωση των επιπέδων άγχους

Η πλειοψηφία των διεξαχθεισών μελετών σχετικά με τα οφέλη της χορήγησης θεανίνης στους ανθρώπους, αφορούν στην ικανότητά της να τροποποιεί την αντίδραση του οργανισμού σε καταστάσεις stress και να βελτιώνει τα επίπεδα του άγχους, ικανότητα η οποία είναι η πλέον καλά επιβεβαιωμένη. Οι ιδιότητες αυτές επιβεβαιώθηκαν μάλιστα σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, στην οποία η λήψη θεανίνης σε δόσεις 200–400 mg συνοδεύτηκε από βελτίωση της αντίδρασης στο ψυχολογικό και σωματικό stress καθώς και από ήπιες αγχολυτικές ιδιότητες <sup>(24)</sup>.

Σε ό,τι αφορά στην τροποποίηση της αντίδρασης στο stress, η ανασκόπηση περιλάμβανε πέντε κλινικές μελέτες, στις οποίες αξιολογήθηκε η επίδραση της θεανίνης σε περιβαλλοντικούς ή ψυχολογικούς στρεσογόνους παράγοντες. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεανίνης περιλάμβανε την μέτρηση αντικειμενικών παραμέτρων, όπως η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, ο καρδιακός ρυθμός, η αμυλάση σιέλου (sAA) και η κορτιζόλη σιέλου, καθώς και την συμπλήρωση ερωτηματολογίων αυτοαξιολόγησης όπως το Προφίλ Επιπέδων Διάθεσης (Profile of Mood States/POMS) και η Οπτική Αναλογική Κλίμακα (Visual Analog Scale-VAS). Η λήψη θεανίνης σε συνθήκες ψυχολογικού και σωματικού στρες συνοδεύτηκε από μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης <sup>(54,55)</sup>, μείωση του καρδιακού ρυθμού <sup>(54,56)</sup>, μείωση της

### ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΘΕΑΝΙΝΗΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ ΤΜΗΜΑΤΑ ΤΗΣ CAMELLIA SINENSIS

Σημείο Φυτού	Συγκέντρωση Θεανίνης (μmol/gr φυτού ± SD)
Ρίζα	39,00 ± 4,74
Στέλεχος	33,85 ± 3,68
Φύλλα	14,96 ± 1,95
Κοτυληδόνας	11,38 ± 0,81

Πηγή: WW. Deng, S. Ogita, H. Ashihara. Ethylamine content and theanine biosynthesis in different organs of *Camellia sinensis* seedlings *Z Naturforsch C*, 64 (5–6) (2009), pp. 387–390.

Πίνακας 49.1: Συγκέντρωση Θεανίνης σε διαφορετικά τμήματα του πράσινου τσαγιού (*Camellia sinensis*).

αμυλάσης σιέλου <sup>(25)</sup>, μείωση της κορτιζόλης σιέλου <sup>(57)</sup>, βελτίωση των υποκειμενικών συμπτωμάτων <sup>(57)</sup> και της αυτοαξιολόγησης των συμμετεχόντων <sup>(57)</sup>.

Σε ό,τι αφορά στην επίδραση της θεανίνης στα επίπεδα του άγχους, αυτή μελετήθηκε τόσο σε υγιείς συμμετέχοντες <sup>(54-56,58-60)</sup> όσο και σε πάσχοντες από υποκείμενη νευροψυχιατρική νόσο (σχιζοφρένεια <sup>(61)</sup> και γενικευμένη αγχώδη διαταραχή <sup>(62)</sup>). Σε υγιείς συμμετέχοντες η λήψη θεανίνης συνοδεύτηκε από βελτίωση του υποκειμενικού άγχους <sup>(60)</sup>, βελτίωση του χρόνου απόκρισης <sup>(59,54)</sup>, μείωση του καρδιακού ρυθμού <sup>(59)</sup>, βελτίωση παραμέτρων της Οπτικής Αναλογικής Κλίμακας Διάθεσης (Visual Analog Mood Scale-VAMS) <sup>(60)</sup>, βελτίωση του συνολικού σκορ της κλίμακας αξιολόγησης του άγχους του Hamilton (Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)) <sup>(60)</sup>, βελτίωση του συνολικού σκορ στο ερωτηματολόγιο αξιολόγησης του άγχους (State-Trait Anxiety Inventory-STAI) <sup>(56,58,59)</sup> και βελτίωση του σκορ της υποκατηγορίας του άγχους στο ερωτηματολόγιο του προφίλ των επιπέδων διάθεσης (Profile of Mood States-POMS) <sup>(55)</sup>. Σε πάσχοντες από νευροψυχιατρικά νοσήματα τα ευρήματα είναι αντικρουόμενα. Σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή η προσθήκη θεανίνης στην συμβατική αντιψυχωσική αγωγή συνοδεύτηκε από βελτίωση των επιπέδων άγχους, όπως αυτά καθορίστηκαν από το σκορ της κλίμακας αξιολόγησης του άγχους του Hamilton (Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)) <sup>(61)</sup>. Αντιθέτως, σε πάσχοντες από γενικευμένη αγχώδη διαταραχή η θεανίνη δεν βελτίωσε τα επίπεδα του άγχους, όπως αυτά καθορίστηκαν από το σκορ της κλίμακας αξιολόγησης του άγχους του Hamilton (HARS) και της κλίμακας απογραφής του άγχους του Beck (Beck's Anxiety Inventory-BAI) <sup>(62)</sup>.

Η επίδραση της θεανίνης στην τροποποίηση της αντίδρασης στο stress και στην μείωση των επιπέδων του άγχους οφείλεται σε πολλαπλούς μηχανισμούς, οι οποίοι περιλαμβάνουν την ρυθμιστική δράση επί της γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης (μείωση της παραγωγής του γλουταμινικού από τον προσυναπτικό νευρώνα <sup>(24,25)</sup> και άμεση αναστολή της δράσης του γλουταμινικού επί των γλουταμινεργικών υποδοχέων NMDA, AMPA και του KA <sup>(26)</sup>), την επίδραση της θεανίνης στους κατεχολαμινεργικούς και σεροτονινεργικούς νευρώνες στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα <sup>(31,37)</sup>, την αύξηση των α-εγκεφαλικών κυμάτων <sup>(57)</sup> και την καταστολή της ενεργοποίησης του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) <sup>(58)</sup>.

### Ενίσχυση γνωστικών λειτουργιών (ενεργός μνήμη, εστιασμένη προσοχή και λήψη αποφάσεων)

Η επίδραση της θεανίνης στην βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών έχει περιγραφεί κυρίως σε *in vitro* πειρά-

ματα και πειράματα σε επίμυες. Οι πιθανοί μηχανισμοί βελτίωσης των γνωστικών λειτουργιών είναι ως επί το πλείστον κοινοί με αυτούς που εμπλέκονται στην τροποποίηση της αντίδρασης στο stress και στην βελτίωση των επιπέδων άγχους και περιλαμβάνουν:

- την ρυθμιστική επίδραση της θεανίνης επί των νευροδιαβιβαστών (αύξηση των ανασταλτικών (γλυκίνη, GABA) <sup>(22,23)</sup> και των μικτών νευροδιαβιβαστών (ντοπαμίνη, σεροτονίνη),
- την αύξηση της έκφρασης του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (NGF) στον εγκεφαλικό φλοιό και τον ιππόκαμπο <sup>(63)</sup>,
- την επίδραση της θεανίνης στους κατεχολαμινεργικούς και σεροτονινεργικούς νευρώνες στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα <sup>(31,37)</sup>,
- την αύξηση των α-εγκεφαλικών κυμάτων <sup>(57)</sup>,
- την καταστολή της ενεργοποίησης του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) <sup>(58,64)</sup>,
- και την μείωση του οξειδωτικού στρες σε επίκτητες καταστάσεις που προκαλούν μαθησιακή δυσλειτουργία <sup>(65,66)</sup>.

Σε πειράματα σε επίμυες η χορήγηση θεανίνης συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση της μνήμης και της μάθησης, όπως καθορίστηκαν από την δοκιμασία του υδάτινου λαβυρίνθου κατά Morris και την δοκιμασία της παθητικής αποφυγής <sup>(67)</sup>. Αντίστοιχα, σε ανθρώπους με ήπια διαταραχή της γνωστικής λειτουργίας η θεανίνη βελτίωσε την προσοχή και την μνήμη <sup>(68)</sup>.

Ορισμένα ερευνητικά δεδομένα, επίσης, στοιχειοθετούν συνεργική δράση της θεανίνης με την καφεΐνη στην ενίσχυση των γνωστικών λειτουργιών <sup>(69,70)</sup>. Συγκεκριμένα, η συγχορήγηση θεανίνης και καφεΐνης συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση στην ικανότητα εκτέλεσης μαθηματικών υπολογισμών <sup>(69)</sup>, στην ικανότητα επαλήθευσης προτάσεων <sup>(69)</sup>, στην συνολική εγρήγορση <sup>(69)</sup> και στην ταχύτητα και ακρίβεια απόδοσης σε δοκιμασία αλλαγής προσοχής <sup>(70)</sup>.

### Ανοσοενίσχυση

Ο ανοσοενισχυτικός ρόλος της θεανίνης έχει διερευνηθεί κυρίως σε μελέτες σε επίμυες και ανθρώπους, στις οποίες συγχορηγήθηκε με κυστίνη <sup>(71-76)</sup>. Σε μελέτες σε επίμυες η συγχορήγηση της θεανίνης με την κυστίνη συνοδεύτηκε από αύξηση των ειδικών IgG και IgM αντισωμάτων έναντι του ιού της γρίπης <sup>(71)</sup>. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε και σε μελέτες σε ανθρώπους, στις οποίες η συγχορήγηση θεανίνης και κυστίνης σε ηλικιωμένους με χαμηλή αιμοσφαιρίνη ενίσχυσε σημαντικά

την ανοσιακή απόκριση μετά από τον εμβολιασμό έναντι της γρίπης <sup>(72)</sup>. Η χορήγηση του ίδιου συνδυασμού κατά την περιεχειρητική περίοδο μειώνει την βαρύτητα της φλεγμονώδους απόκρισης και προάγει την ανάρρωση μετά τη γαστρεκτομή <sup>(73)</sup>. Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η αποτελεσματικότητα της συγχορήγησης της θεανίνης με την κυστίνη στην μείωση της επαγόμενης από έντονη άσκηση ανοσοκαταστολής. Συγκεκριμένα, ο συνδυασμός μειώνει την αύξηση των ουδετερόφιλων και την μείωση των λεμφοκυττάρων μετά από έντονη άσκηση <sup>(74-76)</sup>.

Αν και περιορισμένες, οι μελέτες αυτές είναι αρκετά ενθαρρυντικές σχετικά με τον ρόλο που διαδραματίζει η θεανίνη στην ενίσχυση της ανοσιακής απόκρισης.

## Καρκίνος

Αν και το σύνολο των ερευνητικών δεδομένων σχετικά με τον ρόλο της θεανίνης στον καρκίνο προέρχεται από *in vitro* μελέτες και μελέτες σε ζώα, εντούτοις είναι εξόχως ενθαρρυντικά και δικαιολογούν την διεξαγωγή μελλοντικών μεγαλύτερου μεγέθους μελετών. Συγκεκριμένα, η θεανίνη φαίνεται ότι διαθέτει αντικαρκινικές ιδιότητες, ενισχύει την δράση των αντινεοπλασματικών φαρμάκων και ταυτόχρονα μειώνει και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Αναλυτικά:

- Τα παράγωγα της θεανίνης TFC (αίθυλο 6-φθοροκουμαριν-3-καρβοξυλυλ-L-θεανίνη) και TNC (αίθυλο 6-νιτροκουμαριν-3-καρβοξυλυλ-L-θεανίνη) διαθέτουν αντινεοπλασματική δράση, καθώς επιδρούν σε πολλαπλά μονοπάτια μεταγωγής του κυτταρικού σήματος, τα οποία εμπλέκονται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την απόπτωση (EGFR/VEGFR-Akt/NF-κB) <sup>(77,78)</sup>.
- Η θεανίνη ενισχύει την δράση της δοξορουμπικίνης <sup>(79-82)</sup>, της ιδारουβικίνης και της σισπλατίνης <sup>(83)</sup>, βελτιώνοντας την φαρμακοκινητική τους. Όσον αφορά στην δοξορουμπικίνη, η θεανίνη ενισχύει την αντινεοπλασματική της δράση, αυξάνοντας την συγκέντρωσή της στον όγκο μέσω της αναστολής της εκροής της από τα καρκινικά κύτταρα <sup>(82)</sup>.
- Η θεανίνη μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της δοξορουμπικίνης και της αδριαμικίνης, μειώνοντας την επαγόμενη οξειδωτική βλάβη <sup>(84,85)</sup>.

## Πιθανές μελλοντικές κλινικές χρήσεις

Στην βιβλιογραφία ανευρίσκεται ένας σημαντικός όγκος ερευνητικών δεδομένων από *in vitro* μελέτες και μελέτες σε επίμους σχετικά με τα οφέλη χορήγησης της θεανίνης σε έναν μεγάλο αριθμό ετερογενών παθολογιών. Τα οφέλη αυτά περιλαμβάνουν την βελτίωση του μεταβολισμού των υδατανθράκων (σε συγχορήγηση με

ψευδάργυρο) <sup>(86,87)</sup>, την βελτίωση της κόπωσης <sup>(88)</sup>, την προστασία από την επαγόμενη από αιθανόλη ηπατική βλάβη (μέσω της αναστολής του ισοενζύμου CYP2E1 του κυτοχρώματος P450) <sup>(89)</sup> και την προστασία του καρδιαγγειακού συστήματος (λόγω αγγειοδιασταλτικής <sup>(38)</sup> και της υπολιπιδαιμικής της δράσης <sup>(90)</sup>).

## Ασφάλεια λήψης Θεανίνης

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η χρήση της θεανίνης θεωρείται ως εξαιρετικά ασφαλής, χωρίς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών στην συνήθη ημερήσια δόση των 200 mg. Με βάση την μελέτη των Ritsner και συν. <sup>(61)</sup> φαίνεται ότι δεν προκαλούνται ανεπιθύμητες ενέργειες και σε υψηλότερες ημερήσιες δόσεις θεανίνης (400 mg ημερησίως, για 8 εβδομάδες). Μάλιστα, στην μελέτη των Sarris και συν. <sup>(62)</sup>, στην οποία χορηγήθηκαν ακόμη υψηλότερες δόσεις (900 mg, για 10 εβδομάδες), η εμφάνιση ορισμένων ήπιων ανεπιθύμητων ενεργειών δεν διέφερε αυτών που περιγράφηκαν στην ομάδα ελέγχου. Σύμφωνα με το FDA, η ημερήσια πρόσληψη θεανίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 1.200 mg.

### Αντενδείξεις

Δεν έχουν περιγραφεί συγκεκριμένες αντενδείξεις χορήγησης της θεανίνης.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η διατροφική πρόσληψη της θεανίνης δεν αντενδείκνυται στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Αντιθέτως, η χορήγηση θεανίνης ως συμπληρώματος διατροφής συνιστάται να αποφεύγεται τόσο κατά την διάρκεια της κύησης όσο και κατά την διάρκεια της γαλουχίας, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την μακροχρόνια ασφάλεια χορήγησης.

### Αλληλεπιδράσεις

#### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις της θεανίνης αφορούν στα αντινεοπλασματικά δοξορουμπικίνη, ιδարουβικίνη, σισπλατίνη και αδριαμικίνη.

Η θεανίνη ενισχύει την δράση της δοξορουμπικίνης <sup>(79-82)</sup>, της ιδարουβικίνης και της σισπλατίνης <sup>(83)</sup>, βελτιώνοντας την φαρμακοκινητική τους. Όσον αφορά στην δοξορουμπικίνη, η θεανίνη ενισχύει την αντινεοπλασματική της δράση, αυξάνοντας την συγκέντρωσή της στον όγκο μέσω της αναστολής της εκροής της από τα καρκινικά κύτταρα <sup>(82)</sup>.

Η θεανίνη μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της δοξορουμπικίνης και της αδριαμυκίνης, μειώνοντας την επαγόμενη από τα αντινεοπλασματικά οξειδωτική βλάβη στα υγιή κύτταρα<sup>(84,85)</sup>.

### Αλληλεπιδράσεις με μικροθρεπτικά συστατικά

Η θεανίνη ανταγωνίζεται τα μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα

(LNAA: φαινυλαλανίνη, τυροσίνη, ιστιδίνη, μεθειονίνη, θρεονίνη, BCAAs) στην είσοδό τους στο ΚΝΣ μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, καθώς χρησιμοποιεί τους ίδιους μεταφορείς με αυτά (μεταφορείς των μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων-LNATs). Μελέτες κινητικής καταδεικνύουν μείωση των υπόλοιπων μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων στο ΚΝΣ μετά από χορήγηση θεανίνης<sup>(21)</sup>.

### Βιβλιογραφία

- Katergaris N, Dufficy L, Roach PD et al (2015) Green tea catechins as neuroprotective agents: systematic review of the literature in animal pre-clinical trials. *AFTNS Open J* 1(2):48–57.
- Bursill CA, Abbey M, Roach PD (2007) A green tea extract lowers plasma cholesterol by inhibiting cholesterol synthesis and up regulating the LDL receptor in the cholesterol-fed rabbit. *Atherosclerosis* 193(1):86–93.
- Bursill CA, Roach PD (2007) A green tea catechin extract up regulates the hepatic low-density lipoprotein receptor in rats. *Lipids* 42(7):621–627.
- Reto M, Figueira ME, Filipe HM et al (2007) Chemical composition of green tea (*Camellia sinensis*) infusions commercialized in Portugal. *Plant Foods Hum Nutr* 62(4):139–144.
- Vuong QV (2014) Epidemiological evidence linking tea consumption to human health: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 54(4):523–536.
- Naumovski N, Foscolou A, D'Cunha NM et al. (2019) The association between green and black tea consumption on successful aging: a combined analysis of the ATTICA and MEDiterranean ISlands (MEDIS) Epidemiological Studies. *Molecules* 24(10): E1862.
- Crichton GE, Bryan J, Murphy KJ (2013) Dietary antioxidants, cognitive function and dementia—a systematic review. *Plant Foods Hum Nutr* 68(3):279–292.
- Naumovski N, Blades BL, Roach PD (2015) Food inhibits the oral bioavailability of the major green tea antioxidant Epigallocatechin gallate in humans. *Antioxidants* 4(2):373–393.
- Yao LH, Jiang YM, Shi J et al (2004) Flavonoids in food and their health benefits. *Plant Foods Hum Nutr* 59(3):113–122.
- Nehlig A, Daval JL, Debry G (1992) Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res Brain Res Rev* 17(2):139–170.
- Vuong QV, Bowyer MC, Roach PD (2011) L-Theanine: properties, synthesis and isolation from tea. *J Sci Food Agric* 91(11):1931–1939.
- Williams J, Kellett J, Roach PD et al (2016) L-theanine as a functional food additive: its role in disease prevention and health promotion. *Beverages* 2(13):1–16.
- Eschenauer G, Sweet BV (2006) Pharmacology and therapeutic uses of theanine. *Am J Health Syst Pharm* 63(1):26, 28–30.
- Cooper R (2012) Green tea and theanine: health benefits. *Int J Food Sci Nutr* 63(Suppl 1):90–97.
- Nobre AC, Rao A, Owen GN (2008) L-theanine, a natural constituent in tea, and its effect on mental state. *Asia Pac J Clin Nutr* 17(Suppl 1):167–168.
- Narukawa, M.; Toda, Y.; Nakagita, T.; Hayashi, Y.; Misaka, T. L-Theanine elicits umami taste via the T1R1 + T1R3 umami taste receptor. *Amino Acids* 2014, 46, 1583–1587.
- Desai MJ, Gill MS, Hsu WH et al (2005) Pharmacokinetics of theanine enantiomers in rats. *Chirality* 17(3):154–162.
- Lisa Scheid et al. Kinetics of L-Theanine Uptake and Metabolism in Healthy Participants Are Comparable after Ingestion of L-Theanine via Capsules and Green Tea. *The Journal of Nutrition .Nutrient Physiology, Metabolism, and Nutrient-Nutrient Interactions.*
- Yan Q, Tong H, Tang S et al (2017) L-theanine administration modulates the absorption of dietary nutrients and expression of transporters and receptors in the intestinal mucosa of rats. *Biomed Res Int* 2017:9747256.
- Scheid L, Ellinger S, Altheld B et al (2012) Kinetics of L-theanine uptake and metabolism in healthy participants are comparable after ingestion of L-theanine via capsules and green tea. *J Nutr* 142(12): 2091–2096.
- Yokogoshi H, Kobayashi M, Mochizuki M et al (1998) Effect of theanine, r-glutamylethylamide, on brain monoamines and striatal dopamine release in conscious rats. *Neurochem Res* 23(5):667–673.
- T Yamada, T Terashima, S Kawano, R Furuno, T Okubo, L R Juneja, H Yokogoshi. Theanine, gamma-glutamylethylamide, a unique amino acid in tea leaves, modulates neurotransmitter concentrations in the brain striatum interstitium in conscious rat. *Amino Acids*. 2009 Jan; 36(1):21-7.
- Pradeep J Nathan, Kristy Lu, M Gray, C Oliver. The neuropharmacology of L-theanine (N-ethyl-L-glutamine): a possible neuroprotective and cognitive enhancing agent. *J Herb Pharmacother*. 2006;6(2):21-30.
- Jackson L. Williams , Julian M. Everett, Nathan M. D'Cunha, Domenico Serg, Ekavi N. Georgousopoulou, Richard J. Keegan, Andrew J. McKune, Duane D. Mellor, Nicola Anstice, Nenad Naumovski. The Effects of Green Tea Amino Acid L-Theanine Consumption on the Ability to Manage Stress and Anxiety Levels: a Systematic Review. *Plant Foods Hum Nutr*. 2020 Mar;75(1):12-23.
- Unno K, Tanida N, Ishii N et al (2013) Anti-stress effect of theanine on students during pharmacy practice: positive correlation among salivary alpha-amylase activity, trait anxiety and subjective stress. *Pharmacol Biochem Behav* 111:128–135.
- Kakuda T, Nozawa A, Sugimoto A et al (2002) Inhibition by theanine of binding of [3H]AMPA, [3H]kainate, and [3H]MDL 105,519 to glutamate receptors. *Biosci Biotechnol Biochem* 66(12):2683–2686.
- Anna C Nobre , Anling Rao, Gail N Owen. L-theanine, a natural constituent in tea, and its effect on mental state. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17 Suppl 1:167-8.
- Gomez-Ramirez M, Higgins BA, Rycroft JA, Owen GN, Mahoney J, Shpaner M, Foxe JJ (2007) The deployment of intersensory selective attention: a high-density electrical mapping study of the effects of theanine. *Clin Neuropharmacol* 30:25–38



29. Manuel Gomez-Ramirez 1, Simon P Kelly, Jennifer L Montesi, John J Foxe. The effects of L-theanine on alpha-band oscillatory brain activity during a visuo-spatial attention task. *Brain Topogr.* 2009 Jun;22(1):44-51.
30. Kobayashi, K.; Nagato, Y.; Aoi, N.; Juneja, L.; Kim, M.; Yamamoto, T. Effects of L-theanine on the release of  $\alpha$ -brain waves in human volunteers. *Nippon Nogei Kagakukaishi* 1998, 72, 153–157.
31. Juneja, R.; Djong-Chi, C.; Tsutomu, O.; Yukiko, N.; Hidehiko, Y. L-theanine—A unique amino acid of green tea and its relaxation effect in humans. *Trends Food Sci. Technol.* 1999, 10, 199–204
32. Wen H, Wei S, Zhang S, Hou D, Xiao W, He X. Effects of L-theanine on performance and immune function of yellow-feathered broilers. *Chinese J Anim Nutr.* 2012; 24:1946–1954.
33. Kamath AB, Wang L, Das H, Li L, Reinhold VN, Bukowski JF. Antigens in tea-beverage prime human Vgamma 2Vdelta 2 T cells in vitro and in vivo for memory and non-memory antibacterial cytokine responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(10):6009–6014.
34. Bukowski JF, Morita CT, Brenner MB. Human gamma delta T cells recognize alkyl amines derived from microbes, edible plants, and tea: implications for innate immunity. *Immunity.* 1999; 11(1):57–65.
35. Jack F Bukowski, Susan S Percival. L-theanine intervention enhances human gammadeltaT lymphocyte function. *Nutr Rev.* 2008 Feb;66(2):96-102.
36. Juskiewicz,A. Glapa, P. Basta, E. Petriczko, K. Żołnowski, B. Machaliński, J. Trzeciak, K. Łuczowska, A. Skarpańska-Stejnborn. The effect of L-theanine supplementation on the immune system of athletes exposed to strenuous physical exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 2019; 16: 7.
37. Hasegawa, T.; Noguchi, K.; Ando, S. Increase of body surface temperature and blood flow by theanine. In *Proceedings of the first Asian and Oceanic Congress for Radiation Protection (AOCRP-1)*, Seoul, Korea, 20–24 October 2002.
38. Siamwala, J.H.; Dias, P.M.; Majumder, S.; Joshi, M.K.; Sinker, V.P.; Banerjee, G.; Chatterjee, S. L-Theanine promotes nitric oxide production in endothelial cells through eNOS phosphorylation. *J. Nutr. Biochem.* 2013, 24, 595–605.
39. W.W. Deng, S. Ogita, H. Ashihara. Ethylamine content and theanine biosynthesis in different organs of *Camellia sinensis* seedlings *Z Naturforsch C*, 64 (5–6) (2009), pp. 387-390.
40. Deng, W.W.; Ashihara, H. Occurrence and de novo biosynthesis of caffeine and theanine in seedlings of tea (*Camellia sinensis*). *Nat. Prod. Commun.* 2015, 10, 703–706.
41. Deng, W.W.; Fei, Y.; Wang, S.; Wan, X.C.; Zhang, Z.Z.; Hu, X.Y. Effect of shade treatment on theanine biosynthesis in *Camellia sinensis* seedlings. *Plant Growth Regul.* 2013, 71, 295–299.
42. Boros, K.; Jedlinszki, N.; Csupor, D. Theanine and caffeine content of infusions prepared from commercial tea samples. *Pharmacogn. Mag.* 2016, 12, 75–79
43. Zhang, F.; Zheng, Q.Z.; Jiao, Q.C.; Liu, J.; Zhao, G. Enzymatic synthesis of theanine from glutamic acid  $\gamma$ -methyl ester and ethylamine by immobilized *Escherichia coli* cells with  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase activity. *Amino Acids* 2010, 39, 1177–1182.
44. Kawagishi, H.; Sugiyama, K. Facile and large-scale synthesis of L-theanine. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1992, 56, 689.
45. Yan, S.H.; Dufour, J.P.; Meurens, M. Synthesis and characterization of highly pure theanine. *Tea Sci.* 2003, 23, 99–104.
46. Gu, H.; Jiang, Y.; Wang, J. A practical synthesis of ethyl L-glutamine (L-theanine). *Org. Prep. Proc. Int.* 2004, 36, 182–185.
47. Tachiki, T.; Yamada, T.; Mizuno, K.; Ueda, M.; Shiode, J.; Fukami, H.B.B.B.  $\gamma$ -Glutamyl transfer reactions by glutaminase from *Pseudomonas nitroreducens* IFO 12694 and their application for the syntheses of theanine and  $\gamma$ -glutamylethylamide. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1998, 62, 1279–1283.
48. Abelian, V.H.; Okubo, T.; Mutoh, K.; Chu, D.C.; Kim, M.; Yamamoto, T. A continuous production method for theanine by immobilized *Pseudomonas nitroreducens* cells. *J. Ferment. Bioeng.* 1993, 76, 195–198.
49. Yamamoto, S.; Wakayama, M.; Tachiki, T. Theanine production by coupled fermentation with energy transfer employing *Pseudomonas taetrolens*  $\gamma$ -30 glutamine synthetase and baker's yeast cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2005, 69, 784–789.
50. Yamamoto, S.; Wakayama, M.; Tachiki, T. Cloning and expression of methylolovorin may no. 9 gene encoding  $\gamma$ -glutamylethylamide synthetase: An enzyme usable in theanine formation by coupling with the alcoholic fermentation system of baker's yeast. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2008, 72, 101–109.
51. Zhou, X.; Zhang, Z.; Jia, X.; Wu, Y.; Luo, L.; Yin, Z. Mn<sup>2+</sup> enhances theanine-forming activity of recombinant glutamine synthetase from *Bacillus subtilis* in *Escherichia coli*. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2008, 24, 1267–1272.
52. Suzuki, H.; Izuka, S.; Miyakawa, N.; Kumagai, H. Enzymatic production of theanine, an “umami” component of tea, from glutamine and ethylamine with bacterial  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase. *Enzym. Microb. Technol.* 2002, 31, 884–889.
53. Bindal, S.; Gupta, R. L-Theanine synthesis using  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase from *Bacillus licheniformis* ER-15. *J. Agric. Food Chem.* 2014, 62, 9151–9159.
54. Rogers PJ, Smith JE, Heatherley SV et al (2008) Time for tea: mood, blood pressure and cognitive performance effects of caffeine and theanine administered alone and together. *Psychopharmacology* 195(4):569–577.
55. Yoto A, Motoki M, Murao S et al (2012) Effects of L-theanine or caffeine intake on changes in blood pressure under physical and psychological stresses. *J Physiol Anthropol* 31:28.
56. Kimura K, Ozeki M, Juneja LR et al (2007) L-theanine reduces psychological and physiological stress responses. *Biol Psychol* 74(1):39–45.
57. White DJ, de Klerk S, Woods W et al. (2016) Anti-stress, behavioral and magneto encephalography effects of an L-theanine-based nutrient drink: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Nutrients* 8(1):E53.
58. Unno K, Iguchi K, Tanida N et al (2013) Ingestion of theanine, an amino acid in tea, suppresses psychosocial stress in mice. *Exp Physiol* 98(1):290–303.
59. Higashiyama A, Htay HH, Ozeki M et al (2011) Effects of L-theanine on attention and reaction time response. *J Funct Food* 3(3):171–178
60. Lu K, Gray MA, Oliver C et al (2004) The acute effects of Ltheanine in comparison with alprazolam on anticipatory anxiety in humans. *Hum Psychopharm Clin* 19(7):457–465.
61. Ritsner MS, Miodownik C, Ratner Y et al (2011) L-theanine relieves positive, activation, and anxiety symptoms in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-center study. *J Clin Psychiatry* 72(1):34–42.
62. Sarris J, Byrne GJ, Cribb L et al (2018) L-theanine in the adjunctive treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Psychiat Res* 110:31–37.
63. Yamada T, Terashima T, Wada T, Ueda S, Ito M, Okubo T, Juneja LR, Yokogoshi H. Theanine,  $\gamma$ -glutamylethylamide, increases neurotransmission concentrations and neurotrophin mRNA levels in the brain during lactation. *Life Sci* 2007; 81: 1247-1255.
64. Tian X, Sun L, Gou L, Ling X, Feng Y, Wang L, Yin X, Liu Y. Protective effect of L-theanine on chronic restraint

- stress-induced cognitive impairments in mice. *Brain Res* 2013; 1503: 24-32.
65. Egashira N, Ishigami N, Pu F, Mishima K, Iwasaki K, Orito K, Oishi R, Fujiwara M. Theanine prevents memory impairment induced by repeated cerebral ischemia in rats. *Phytother Res* 2008; 22: 65-68.
66. Liu XM, Li YF, Li GP. Experimental study of theanine on aged mice induced by D-galactose anti-aging effect. *J Trauma Surg* 2008; 3: 257-259.
67. Lin XL, Cheng ZH, Huang CH, Li Y. Effects of theanine on learning and memory ability of mice. *Food Sci* 2004; 25: 171-173.
68. Park SK, Jung IC, Lee WK, Lee YS, Park HK, Go HJ, Kim K, Lim NK, Hong JT, Ly SY, Rho SS. A combination of green tea extract and L-theanine improves memory and attention in subjects with mild cognitive impairment: A double-blind placebo controlled study. *J Med Food* 2011; 14:334-343.
69. Haskell, C.F.; Kennedy, D.O.; Milne, A.L.; Wesnes, K.A.; Scholey, A.B. The effects of L-theanine, caffeine and their combination on cognition and mood. *Biol. Psychol.* 2008, 77, 113–122.
70. Einöther, S.J.L.; Martens, V.E.G.; Rycroft, J.A.; De Bruin, A. L-Theanine and caffeine improve task switching but not intersensory attention or subjective alertness. *Appetite* 2010, 54, 406–409.
71. Takagi Y, Kurihara S, Higashi N, Morikawa S, Kaset, Maeda A, Arisaka A, Shibahara S, Akiyama Y. Combined administration of L-cystine and L-theanine enhances immune functions and protects against influenza virus infection in aged mice. *J Vet Med Sci* 2010; 72: 157-165.
72. Miyagawa K, Hayashi Y, Kurihara S, Maeda A. Coadministration of L-cystine and L-theanine enhances efficacy of influenza vaccination in elderly persons: Nutritional status-dependent immunogenicity. *Geriatr Gerontol Intl* 2008; 8: 243-250.
73. Miyachi T, Tsuchiya T, Oyama A, Tsuchiya T, Abe N, Sato A, Chiba Y, Kurihara S, Shibakusa T, Mikami T. Perioperative oral administration of cystine and theanine enhances recovery after distal gastrectomy: A prospective randomized trial. *JPEN-Par-enter Enter* 2013; 37:384-391.
74. Murakami S, Kurihara S, Titchenal CA, Ohtani M. Suppression of exercise-induced neutrophilia and lymphopenia in athletes by cystine/theanine intake: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sport Nutr* 2010; 7: 23.
75. Li NN, Deng L, Xiang LP, Liang YR. Photoprotective effect of tea and its extracts against ultraviolet radiation-induced skin disorders. *Trop J Pharm Res* 2014; 13: 475-483.
76. Sharma VK, Bhattacharya A, Kumar A, Sharma HK. Health benefits of tea consumption. *Trop J Pharm Res* 2007; 6: 785-792.
77. G.Y. Zhang, X.S. Ye, D.X. Ji, H.R. Zhang, F.J. Sun, C.Q. Shang, et al. Inhibition of lung tumor growth by targeting EGFR/VEGFR-Akt/NFkappa B pathways with novel theanine derivatives. *Oncotarget*, 5 (2014), pp. 8528-8543.
78. J. Liu, Y. Sun, H. Zhang, D. Ji, F. Wu, H. Tian, et al. Theanine from tea and its semi-synthetic derivative TBrC suppress human cervical cancer growth and migration by inhibiting EGFR/Met-Akt/NF-κB signaling. *Eur J Pharmacol*, 791 (2016), pp. 297-307.
79. Zhang G, Miura Y, Yakasaki K. Effects of powdered green tea and theanine on tumor growth and endogenous hyperlipidemia in hepatoma-bearing rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2002; 66: 711-716.
80. Sugiyama T, Sadzuka Y. Combination of theanine with doxorubicin inhibits hepatic metastasis of M5076 ovarian sarcoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 413-416.
81. T. Sugiyama, Y. Sadzuka, R. Nagasawa. Membrane transport and antitumor activity of pirarubicin, and comparison with those of doxorubicin. *Jpn J Cancer Res*, 90 (7) (1999), pp. 775-780.
82. Yasuyuki Sadzuka et al. Enhancement of the activity of doxorubicin by inhibition of glutamate transporter. *Toxicology Letters* 123(2-3):159-167.
83. Sadzuka Y, Yamashita Y, Kishimoto S, Fukushima S, Takeuchi Y, Sonobe T. Glutamate transporter mediated increase of antitumor activity by theanine, an amino acid in green tea. *J Pharm Soc Jpn* 2002; 122: 995-999.
84. T. Sugiyama, Y. Sadzuka. Theanine, a specific glutamate derivative in green tea, reduces the adverse reactions of doxorubicin by changing the glutathione level. *Cancer Lett*, 212 (2) (2004), pp. 177-184.
85. Y. Sadzuka, T. Sugiyama, A. Miyagishima, Y. Nozawa, S. Hirota. The effects of theanine, as a novel biochemical modulator, on the antitumor activity of Adriamycin. *Cancer Lett*, 105 (1996), pp. 203-209.
86. K. Matsumoto, S. Yamamoto, Y. Yoshikawa, M. Doe, Y. Kojima, H. Sakurai, et al. Antidiabetic activity of Zn (II) complexes with a derivative of L-glutamine. *Bull Chem Soc Jpn*, 78 (2005), pp. 1077-1081.
87. N. Kajiwara, Y. Yoshikawa, H. Yasui, K. Matsumoto. Experimental observations of anti-diabetic activity of zinc complexes with theanine. *Ann Nutr Metab*, 63 (2013). 1632–1632.
88. J. Tan, Z. Lin, Q. Peng, L. Guo, H. Lv. Evaluation on the alleviating physical fatigue function of theanine compound preparation. *J Tea Sci*, 32 (2012), pp. 530-534.
89. Sadzuka, C. Inoue, S. Hirooka, T. Sugiyama, K. Umegaki, T. Sonobe. Effects of theanine on alcohol metabolism and hepatic toxicity. *Biol Pharm Bull*, 28 (2005), pp. 1702-1706.
90. X.L. Ma. Research progress in studies on cardiovascular system function of tea. *Chin Tea*, 11 (2008), pp. 12-13.



# Ειδικά Nutraceuticals

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζονται Nutraceuticals τα οποία δεν μπορούν να καταταχθούν στις προηγούμενες κλασσικές κατηγορίες ταξινόμησης. Εντούτοις χαρακτηρίζονται από σημαντικό ερευνητικό ενδιαφέρον και ευρείες κλινικές εφαρμογές.



## 50. Λιποϊκό οξύ

### Εισαγωγή

Το λιποϊκό οξύ (συχνά αποκαλούμενο ως α-λιποϊκό οξύ), γνωστό και ως θειοκτικό οξύ, αποτελεί μια οργανική ένωση θείου η οποία απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1951 από βόειο ήπαρ. Αρχικά κατατάχθηκε στις βιταμίνες, ωστόσο αργότερα διαπιστώθηκε ότι συντίθεται τόσο από τα φυτά και τα ζώα όσο και από τον άνθρωπο <sup>(1, 2)</sup>.

Οι βιολογικές ιδιότητες του λιποϊκού οξέος προκύπτουν απόρροια της χαρακτηριστικής χημικής του δομής (**Εικόνα 50.1**). Συγκεκριμένα, το λιποϊκό οξύ περιέχει δύο ομάδες θειόλης, οι οποίες μπορεί να οξειδωθούν ή να αναχθούν. Ως εκ τούτου το λιποϊκό οξύ εντοπίζεται τόσο με την ανηγμένη διθειολική μορφή (διϋδρολιποϊκό οξύ, DHLA) όσο και με την οξειδωμένη (LA). Σε φυσιολογικές καταστάσεις καμία από τις δύο μορφές δεν εντοπίζεται σε αδέσμευτη κατάσταση, αλλά βρίσκονται ομοιοπολικά συνδεδεμένες με συνδεδεμένες με συγκεκριμένες πρωτεΐνες <sup>(4)</sup>. Λόγω της ικανότητας του λιποϊκού οξέος να οξειδώνεται και να ανάγεται δρα ως μεταφορέας ηλεκτρονίων και ακυλο-ομάδων.

Πέραν της θειόλης, το δεύτερο χαρακτηριστικό της χημικής δομής του λιποϊκού οξέος είναι η παρουσία ενός ασύμμετρου άνθρακα στον σκελετό του. Ο ασύμμετρος άνθρακας καθιστά το λιποϊκό οξύ ως οπτικά ενεργή ένωση, δηλαδή ως μια ένωση που μπορεί να υφίσταται ως ένα εκ δύο πιθανών εναντιομερών: του R και του S-λιποϊκού οξέος (**Εικόνα 50.2**). Το R-εναντιομερές συντίθεται ενδογενώς, ανευρίσκεται στα τρόφιμα και συνδέεται ομοιοπολικά με τις πρωτεΐνες. Τα συμπληρώματα λιποϊκού οξέος περιέχουν ελεύθερο λιποϊκό οξύ το

οποίο ανευρίσκεται είτε ως R-λιποϊκό οξύ, είτε ως μίγμα (50:50) R- και S-λιποϊκού οξέος.

Το λιποϊκό οξύ στα φυτά και στα ζώα ανευρίσκεται με τη μορφή του λιποαμιδίου, καθώς η καρβοξυλική ομάδα του είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένη μέσω αμιδικού δεσμού με την ε-αμινομάδα των καταλοίπων λυσίνης συγκεκριμένων πρωτεϊνών (λιποϋλλυσίνη-**Εικόνα 50.3**). Οι πρωτεΐνες αυτές αποτελούν μέρος βασικών μιτοχονδριακών πολυενζυμικών συστημάτων που εμπλέκονται στην παραγωγή ενέργειας και τον μεταβολισμό των αμινοξέων.

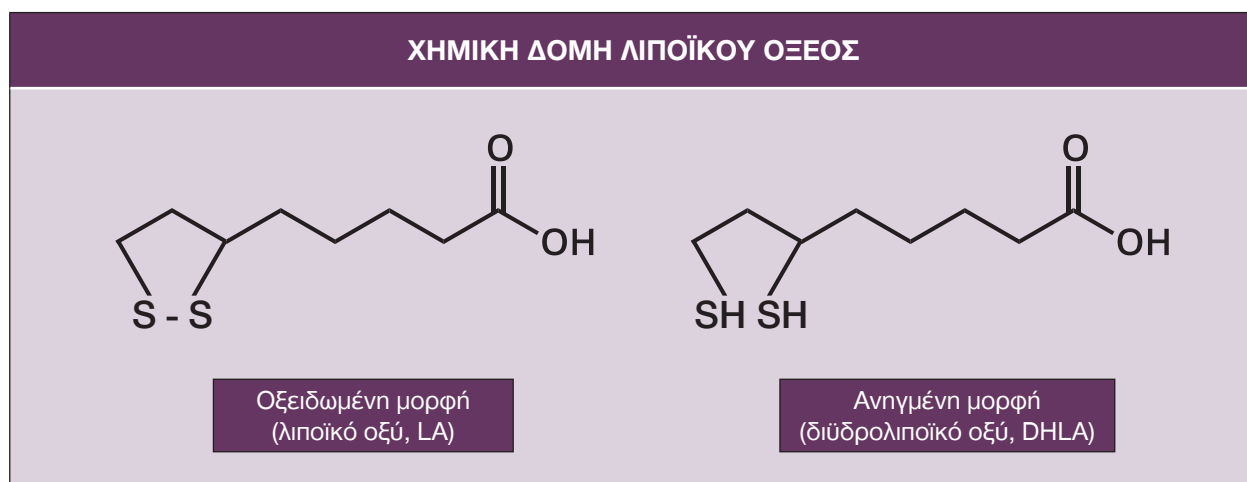
Εκτός από τις φυσιολογικές λειτουργίες του δεσμευμένου με πρωτεΐνες λιποϊκού οξέος, τα τελευταία χρόνια αυξήθηκε σημαντικά το επιστημονικό ενδιαφέρον σχετικά με τις πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές του ελεύθερου (μη δεσμευμένου) λιποϊκού οξέος <sup>(3)</sup>. Η σημαντικότερη εξ αυτών αποτελεί η χορήγηση του σε πάσχοντες από διαβητική νευροπάθεια.

### Μεταβολισμός Λιποϊκού οξέος

Το λιποϊκό οξύ του οργανισμού προκύπτει ως το άθροισμα της ενδογενούς βιοσύνθεσης λιποϊκού οξέος και της εξωγενούς πρόσληψης λιποϊκού οξέος μέσω της διατροφής.

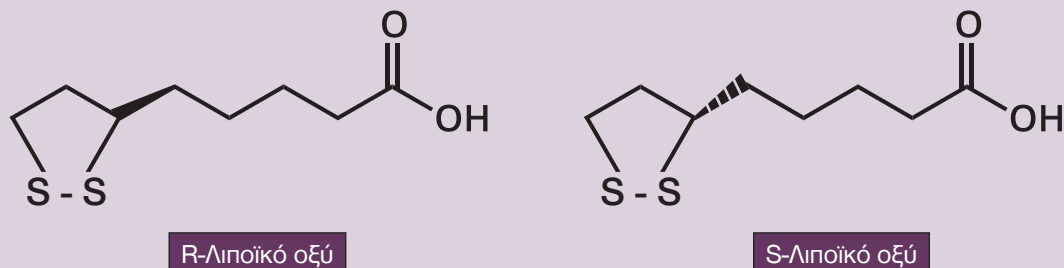
### Ενδογενής βιοσύνθεση Λιποϊκού οξέος

Η μεταβολική οδός της ενδογενούς βιοσύνθεσης του λιποϊκού οξέος έχει περιγραφεί λεπτομερώς στη ζύμη *Saccharomyces cerevisiae*. Αντιθέτως στον άνθρωπο δεν έχει ταυτοποιηθεί το σύνολο των γονιδίων που εμπλέκονται στη βιοσυνθετική διαδικασία <sup>(5)</sup>. Το λιποϊκό οξύ συντίθεται de novo στα μιτοχόνδρια ως λιποαμίδιο, δηλαδή συνδεδεμένο με συγκεκριμένες πρωτεΐνες.



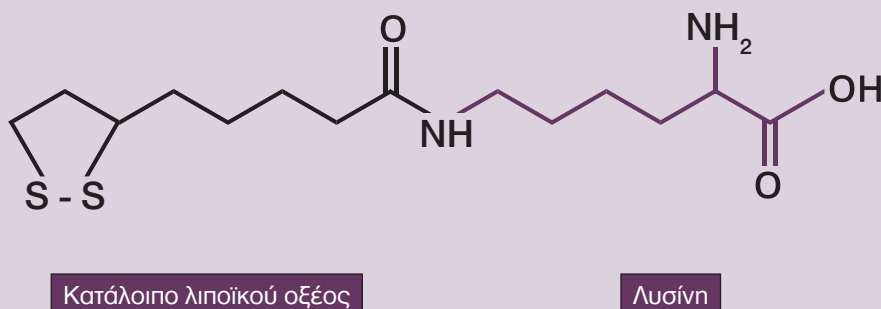
**Εικόνα 50.1:** Χημική δομή λιποϊκού οξέος (οξειδωμένη και ανηγμένη μορφή). Το λιποϊκό οξύ περιέχει δύο ομάδες θειόλης, οι οποίες μπορεί να οξειδωθούν ή να αναχθούν. Ως εκ τούτου το λιποϊκό οξύ εντοπίζεται τόσο με την ανηγμένη διθειολική μορφή (διϋδρολιποϊκό οξύ, DHLA) όσο και με την οξειδωμένη (LA).

## ΕΝΑΝΤΙΟΜΕΡΗ ΛΙΠΟΪΚΟΥ ΟΞΕΟΣ



**Εικόνα 50.2: Εναντιομερή λιποϊκού οξέος.** Ο ασύμμετρος άνθρακας καθιστά το λιποϊκό οξύ ως οπτικά ενεργή ένωση, δηλαδή ως μια ένωση που μπορεί να υφίσταται ως ένα εκ δύο πιθανών εναντιομερών: του R και του S-λιποϊκού οξέος.

## ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΛΙΠΟΥΛΛΥΣΙΝΗΣ



**Εικόνα 50.3: Χημική δομή λιπούλλυσινης.** Η λιπούλλυσινη προκύπτει από την ομοιοπολική σύνδεση της καρβοξυλικής ομάδας του λιποϊκού οξέος με την ε-αμινομάδα των καταλοίπων λυσίνης.

Το πρόδρομο μόριο για την ενδογενή βιοσύνθεση του λιποϊκού οξέος είναι το οκτανοϊκό οξύ. Το οκτανοϊκό οξύ αποτελεί ένα λιπαρό οξύ με 8 άνθρακες (C8:0), συνδεδεμένο με την ακύλο-φέρουσα πρωτεΐνη (ACP-Acyl Carrier Protein), κατά την διαδικασία σύνθεσης των λιπαρών οξέων <sup>(5)</sup>.

Το πρώτο βήμα της ενδογενούς βιοσύνθεσης του λιποϊκού οξέος περιλαμβάνει την μεταφορά του οκτανουλικού τμήματος από το σύμπλεγμα του οκτανοϊκού οξέος με την ακύλο-φέρουσα πρωτεΐνη σε ένα κατάλοιπο λυσίνης της πρωτεΐνης H του συστήματος διάσπασης γλυκίνης. Η μεταφορά του οκτανουλικού τμήματος γίνεται με την επίδραση του ενζύμου λιπούλ (οκτανουλική τρανσφεράση 2 (lipoyl (octanoyl) transferase 2)).

Το επόμενο βήμα περιλαμβάνει την εισαγωγή δύο από-

μων θείου στις θέσεις 6 και 8 του οκτανουλικού τμήματος της πρωτεΐνης H, παράγοντας έτσι ένα τμήμα διϋδρολιπούλίου.

Το στάδιο αυτό καταλύεται από τη συνθετάση του λιποϊκού οξέος (λιπούλοσυνθάση-LIAS), ένα ένζυμο που περιέχει συστάδες σιδήρου-θείου οι οποίες χρησιμεύουν ως δωρητές θείου <sup>(5)</sup>.

Τέλος, το σχηματιζόμενο διϋδρολιπούλιο είτε οξειδώνεται με την επίδραση της δεϋδρογενάσης του διϋδρολιποαμιδίου (DLD), είτε μεταφέρεται από την πρωτεΐνη H του συστήματος διάσπασης γλυκίνης στα υπολείμματα λυσίνης των συστατικών E2 των πολυενζυμικών συστημάτων της αφυδρογονάσης του α-κετοξέος με τη δράση του ενζύμου λιπούλτρανσφεράση 1 (LIPT 1) <sup>(5)</sup> (**Εικόνα 50.4**).





## Εξωγενώς προσλαμβανόμενο Λιποϊκό οξύ

### Διατροφικές πηγές Λιποϊκού οξέος

Το λιποϊκό οξύ ανευρίσκεται σε μια μεγάλη ποικιλία τροφίμων φυτικής και ζωικής προέλευσης (ως R-λιποϊκό οξύ). Όπως προαναφέρθηκε στην εισαγωγή το λιποϊκό οξύ των τροφίμων δεν είναι ελεύθερο, αλλά ανευρίσκεται με τη μορφή του λιποαμιδίου, καθώς η καρβοξυλική ομάδα του είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένη μέσω αμιδικού δεσμού με την ε-αμινομάδα των καταλοίπων λυσίνης συγκεκριμένων πρωτεϊνών (σχηματίζοντας λιποϋλλυσίνη).

Οι πληροφορίες πάντως σχετικά με την ποσοτική περιεκτικότητα των διατροφικών πηγών σε λιποϊκό οξύ ή λιποϋλλυσίνη είναι αρκετά περιορισμένες. Οι ζωικοί ιστοί με την υψηλότερη περιεκτικότητα σε λιποϋλλυσίνη (~1-3 μg/gr ξηρού βάρους) περιλαμβάνουν τους νεφρούς, την καρδιά και το ήπαρ, ενώ πλούσια σε λιποϋλλυσίνη λαχανικά είναι το σπανάκι και το μπρόκολο, ακολουθούμενα από τις ντομάτες, τα μπιζέλια και τα λαχανάκια Βρυξελλών<sup>(6)</sup>.

### Συμπληρώματα διατροφής Λιποϊκού οξέος

Το λιποϊκό οξύ στα συμπληρώματα βρίσκεται σε οξειδωμένη (LA) και ελεύθερη μορφή, δηλαδή δεν συνδέεται με πρωτεΐνες. Οι συνήθειες δόσεις του λιποϊκού οξέος στα συμπληρώματα διατροφής κυμαίνονται μεταξύ 50 και 600 mg και είναι έως και 1.000 φορές μεγαλύτερες από τις ποσότητες που θα μπορούσαν να ληφθούν μέσω μιας διατροφής πλούσιας σε λιποϊκό οξύ. Πέραν των συμπληρωμάτων στη Γερμανία, το λιποϊκό οξύ έχει λάβει έγκριση εγκεκριμένο για τη θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας και κυκλοφορεί και ως συνταγογραφούμενο ιδιοσκεύασμα<sup>(7)</sup>.

Η χημική δομή του λιποϊκού οξέος στην πλειονότητα των συμπληρωμάτων είναι ένα ρακεμικό μίγμα R- και S-λιποϊκού οξέος (μερικές φορές περιγράφεται και ως d,l-λιποϊκό οξύ). Τα συμπληρώματα που ισχυρίζονται ότι περιέχουν μόνο R-λιποϊκό οξύ είναι συνήθως ακριβότερα των συμπληρωμάτων ρακεμικού μίγματος R- και S-λιποϊκού οξέος. Η αυξημένη τιμή οφείλεται στο ότι παρουσιάζονται σαν να έχουν συγκριτικό πλεονέκτημα όσον αφορά την απορρόφηση, την κινητική και την αποτελεσματικότητα έναντι των συμπληρωμάτων ρακεμικού μίγματος R- και S-λιποϊκού οξέος.

### Σύγκριση συμπληρωμάτων ρακεμικού μίγματος R- και S- λιποϊκού οξέος έναντι των συμπληρωμάτων R- και S-λιποϊκού οξέος

**Απορρόφηση και κινητική:** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες άμεσης σύγκρισης της βιοδιαθεσιμότητας των συ-

μπληρωμάτων ρακεμικού μίγματος R- και S-λιποϊκού οξέος και των συμπληρωμάτων R-λιποϊκού οξέος. Σε μελέτες που αφορούν την βιοδιαθεσιμότητα του ρακεμικού μίγματος R- και S-λιποϊκού οξέος, οι μέγιστες συγκεντρώσεις του R-λιποϊκού οξέος στο πλάσμα βρέθηκαν να είναι 40% - 50% υψηλότερες από το S-λιποϊκό οξύ, υποδηλώνοντας καλύτερη απορρόφηση του R-λιποϊκού οξέος. Και τα δύο ισομερή, ωστόσο, μεταβολίστηκαν γρήγορα και εξαλείφθηκαν<sup>(8-10)</sup>. Επιπροσθέτως έχει προταθεί ότι η παρουσία του S-λιποϊκού οξέος στο ρακεμικό μίγμα μπορεί να περιορίσει τον πολυμερισμό του R-λιποϊκού οξέος και να παρατείνει εν μέρει την παραμονή στον οργανισμό ενισχύοντας έτσι την αποτελεσματικότητα του<sup>(11)</sup>, ενώ υπάρχουν και ενδείξεις ότι το ρακεμικό μίγμα LA μετατρέπεται μαζικότερα σε DHLA εντός του οργανισμού σε σχέση με οποιοδήποτε από τα δύο ανεξάρτητα εναντιομερή, γεγονός που μπορεί να μεταφραστεί σε ισχυρότερη βιολογική δράση. Συγκεκριμένα σε πειράματα σε οφθαλμικούς φακούς ποντικών, το ρακεμικό LA παρήγαγε περισσότερο DHLA απ ό τι το R - ή το S - από μόνο του και άσκησε ισχυρότερη προστατευτική δράση έναντι καταρράκτη, σε σχέση με τα καθαρά ισομερή.

**Κλινική αποτελεσματικότητα:** Αν και σε ορισμένες μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ζώα το R-λιποϊκό οξύ ήταν πιο αποτελεσματικό εν συγκρίσει με το S-λιποϊκό οξύ<sup>(12,13)</sup> ή με το ρακεμικό μίγμα R- και S-λιποϊκού οξέος<sup>(13)</sup>, το σύνολο των διεξαχθέντων μελετών που αφορούν στην κλινική αποτελεσματικότητα του λιποϊκού οξέος στον άνθρωπο έχουν διεξαχθεί με ρακεμικό μίγμα.

Από τα ανωτέρω καθίσταται σαφές ότι η χρήση R-λιποϊκού οξέος έναντι του ρακεμικού μίγματος R- και S-λιποϊκού οξέος δεν φαίνεται να διαθέτει κάποιο αδιπραγμάτευτο πλεονέκτημα. Μάλιστα, οι εταιρείες που εμπορεύονται συμπληρώματα R-λιποϊκού οξέος δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την καθαρότητα τους, προσθέτοντας αμφιβολίες επί των πλεονεκτημάτων χρήσης των<sup>(14)</sup>.

### Απορρόφηση Λιποϊκού οξέος

Το λιποϊκό οξύ της διατροφής απορροφάται ως λιποϋλλυσίνη, ενώ το λιποϊκό οξύ των συμπληρωμάτων απορροφάται ως ρακεμικό μίγμα R- και S- ή ως R- λιποϊκό οξύ, αναλόγως της σύστασης του ληφθέντος συμπληρωματος<sup>(7)</sup>. Ο μηχανισμός απορρόφησης της λιποϋλλυσίνης, καθώς και του λιποϊκού οξέος των συμπληρωμάτων δεν έχει καθοριστεί, πιστεύεται όμως ότι λαμβάνει χώρα στο λεπτό έντερο. Η απορρόφηση και των 2 εναντιομερών του λιποϊκού οξέος των συμπληρωμάτων είναι εξαιρετικά ταχεία (Tmax: 0,5 - 1,0 h)<sup>(8,10,15-19)</sup> και εξαρτάται τόσο από την φαρμακοτεχνική μορφή του συμπληρώματος, όσο και από την παρουσία ή όχι τροφής. Συμπληρώματα σε υγρή μορφή απορροφώνται πιο γρήγορα<sup>(20)</sup>, ενώ η

παρουσία τροφής επιβραδύνει σημαντικά την απορρόφηση του λιποϊκού οξέος <sup>(19)</sup>. Συγκεκριμένα, το όξινο περιβάλλον του στομάχου προάγει την απορρόφηση του λιποϊκού οξέος και ως εκ τούτου η αύξηση του pH από την τροφή επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα του. Η σημαντική επίδραση της τροφής έχει οδηγήσει αρκετούς συγγραφείς στο να προτείνουν η λήψη του να γίνεται είτε μισή ώρα προ του γεύματος, είτε 2 ώρες μετά, ώστε να εκμεταλλευτούν την επίδραση του όξινου pH στην απορρόφηση του λιποϊκού οξέος.

Σε μελέτες που αφορούν την βιοδιαθεσιμότητα του ρακεμικού μείγματος R- και S-λιποϊκού οξέος, οι μέγιστες συγκεντρώσεις του R-λιποϊκού οξέος στο πλάσμα βρέθηκαν να είναι 40% - 50% υψηλότερες από το S-λιποϊκό οξύ, υποδηλώνοντας καλύτερη απορρόφηση του R-λιποϊκού οξέος. Εντούτοις δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες άμεσης σύγκρισης της βιοδιαθεσιμότητας των συμπληρωμάτων ρακεμικού μείγματος R- και S-λιποϊκού οξέος και των συμπληρωμάτων R-λιποϊκού οξέος.

## Συστηματική κυκλοφορία Λιποϊκού οξέος

Το λιποϊκό οξύ της συστηματικής κυκλοφορίας αποτελεί το άθροισμα του λιποϊκού οξέος που απορροφάται κατόπιν εξωγενούς λήψης τροφής ή/και συμπληρωμάτων και του λιποϊκού οξέος που συντίθεται ενδογενώς. Ανεύρεται σε 3 μορφές: ως ελεύθερο λιποϊκό οξύ, ως λιπούλλυσίνη και ως λιποϊκό οξύ που συνδέεται ασθενώς με δεσμούς υδρογόνου με κυκλοφορούσες πρωτεΐνες <sup>(21)</sup>.

Το ελεύθερο λιποϊκό οξύ των συμπληρωμάτων απομακρύνεται τάχιστα από την κυκλοφορία με τον χρόνο ημίσειας παραμονής του στο πλάσμα να κυμαίνεται περί τα 30 λεπτά <sup>(7,15,17,19)</sup>. Ο χρόνος ημίσειας παραμονής δεν παρουσιάζει διαφορά μεταξύ των 2 εναντιομερών <sup>(22)</sup>.

## Ιστική πρόσληψη, καταβολισμός και απέκκριση του Λιποϊκού οξέος

Η ταχεία απομάκρυνση του λιποϊκού οξέος από τη κυκλοφορία συνοδεύεται από αντίστοιχη ταχεία κυτταρική πρόσληψη. Ο μηχανισμός της κυτταρικής πρόσληψης δεν έχει αποσαφηνιστεί. Το λιποϊκό οξύ που προσλαμβάνεται από τα κύτταρα ανάγεται άμεσα σε ένα μεγάλο ποσοστό διϋδρολιποϊκό οξύ (DHLA). Η αναγωγή πραγματοποιείται με δύο διαφορετικά ενζυμικά συστήματα:

- Η μιτοχονδριακή δεϋδρογενάση του διϋδρολιποαμιδίου καταλύει τη μετατροπή του λιποϊκού οξέος σε διϋδρολιποϊκό καταναλώνοντας NADH και παρουσιάζει εκλεκτικότητα για το φυσικό R εναντιομερές.

- Η κυτοσολική αναγωγή της γλουταθειόνης καταλύει την ίδια αντίδραση πιο αργά καταναλώνοντας NADPH και δείχνει εκλεκτικότητα ως προς το S-εναντιομερές <sup>(23)</sup>.

Το εξωγενές λιποϊκό οξύ δεν ενσωματώνεται στα ένζυμα που συμμετέχουν στην ενδογενή βιοσυνθετική οδό του λιποϊκού οξέος <sup>(24)</sup>.

Κατά συνέπεια, η απώλεια της εξαρτώμενης από το λιποϊκό οξύ ενζυμικής δραστηριότητας που προκαλείται σε μεταβολικές διαταραχές της ενδογενούς σύνθεσης του λιποϊκού οξέος (δείτε: Ανεπάρκεια Λιποϊκού οξέος) δεν μπορεί να αναστραφεί με την εξωγενή χορήγηση λιποϊκού οξέος <sup>(5)</sup>.

Τόσο το λιποϊκό οξύ, όσο και το διϋδρολιποϊκό οξύ μεταβολίζονται ευρέως στο ήπαρ. Καθώς ή η πλευρική αλυσίδα τους είναι λιπαρό οξύ, οι μεταβολίτες τους αποτελούν προϊόντα β-οξειδωσης της πλευρικής αλυσίδας.

Έχουν ανιχνευτεί πολλαπλοί μεταβολίτες, όπως το δινορλιποϊκό οξύ (bisorlipoate), το τετρανορλιποϊκό (tetranorlipoate), το β-υδροξυδινορλιποϊκό (β-hydroxybisorlipoate) και το 4,6 - δις εξανοϊκό οξύ. Μεταξύ αυτών το 4,6 - δις εξανοϊκό οξύ αποτελεί τον κύριο μεταβολίτη <sup>(17)</sup>. Η κύρια οδός απέκκρισης του 4,6-δις εξανοϊκού οξέος από τον οργανισμό είναι η νεφρική <sup>(25,26)</sup>.

Ο μεταβολισμός του λιποϊκού οξέος απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 50.5**.

## Βιολογικός ρόλος Λιποϊκού οξέος

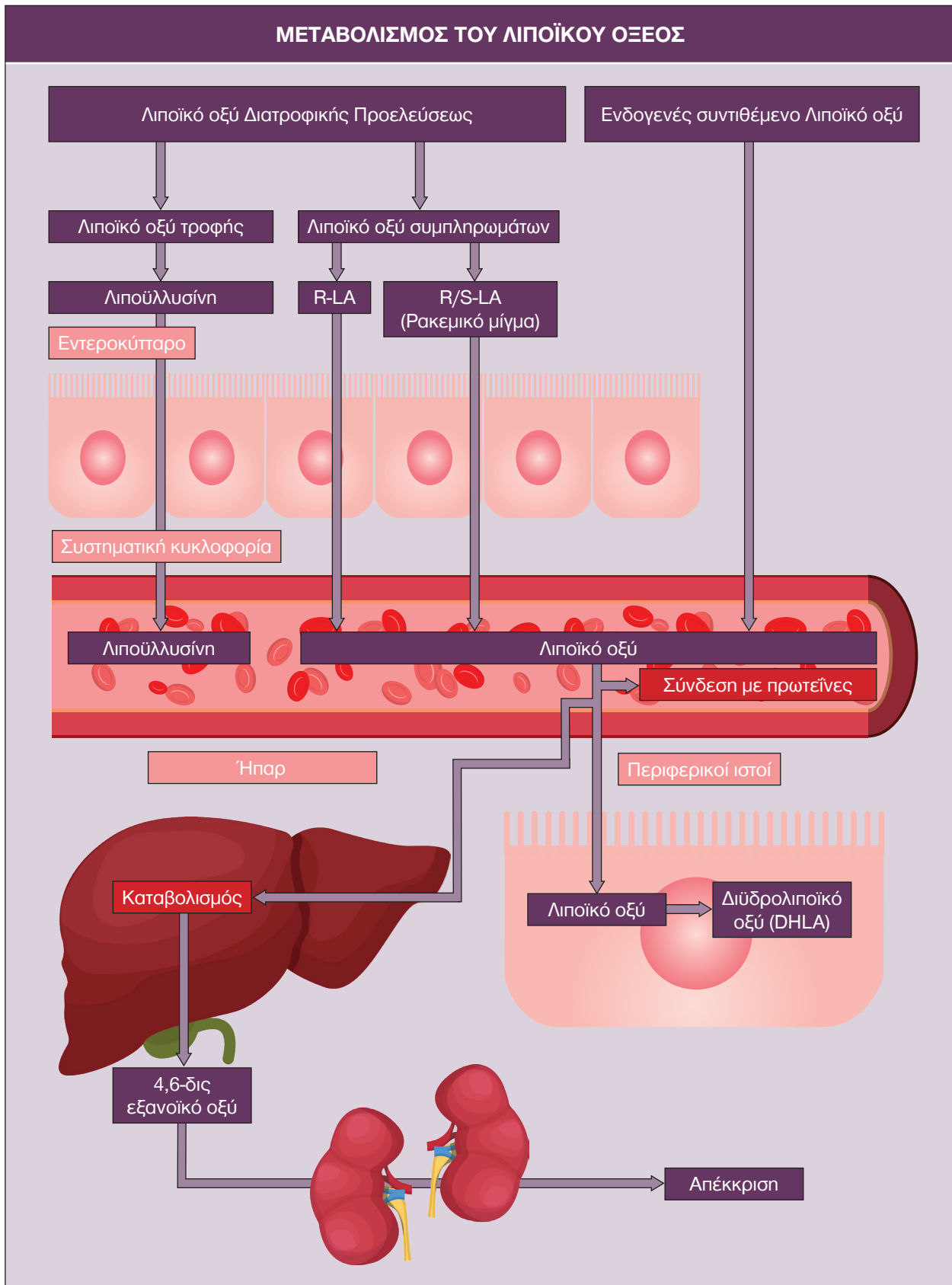
Ο βιολογικός ρόλος του λιποϊκού οξέος μπορεί να διακριθεί σε 2 επιμέρους υποκατηγορίες, αναλόγως της σύνδεσής του ή όχι με συγκεκριμένες πρωτεΐνες.

### Βιολογικός ρόλος του Λιποϊκού οξέος που βρίσκεται συνδεδεμένο με πρωτεΐνες

Το R-λιποϊκό οξύ αποτελεί σημαντικό μη πρωτεϊνικό συμπράγοντα συγκεκριμένων μιτοχονδριακών πολυενζυμικών συμπλεγμάτων που εμπλέκονται στην παραγωγή ενέργειας και τον μεταβολισμό των αμινοξέων <sup>(27)</sup>. Συγκεκριμένα η καρβοξυλική ομάδα του συνδέεται ομοιοπολικά μέσω αμιδικού δεσμού με την ε-αμινομάδα των καταλοίπων λυσίνης, καθιστώντας το R-λιποϊκό οξύ ως προσθετική ομάδα των πρωτεϊνών αυτών.

Τα πολυενζυμικά συμπλέγματα στα οποία το R-λιποϊκό οξύ συμμετέχει ως μη πρωτεϊνικός συμπράγοντας είναι το σύστημα διάσπασης της γλυκίνης και τα 4 συμπλέγματα της αφυδρογονάσης του α-κετοξέος.

### ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΛΙΠΟΪΚΟΥ ΟΞΕΟΣ



Εικόνα 50.5: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού του Λιποϊκού οξέος.

### Το σύστημα διάσπασης της γλυκίνης

Το σύστημα διάσπασης γλυκίνης αποτελεί ένα πολυενζυμικό σύστημα 4 πρωτεϊνών: των P,T,L και H. Το συγκεκριμένο σύστημα καταλύει την αποκαρβοξυλίωση της γλυκίνης σε συνδυασμό με την προσθήκη μιας ομάδας μεθυλενίου (-CH<sub>2</sub>) στο τετραϋδροφολικό για τον σχηματισμό του 5,10-μέθυλο-τετραϋδροφολικού ενός σημαντικού συμπράγοντα στη σύνθεση των νουκλεϊκών οξέων (**Εικόνα 50.6**). Στο σύστημα διάσπασης της γλυκίνης, το R-λιποϊκό οξύ συνδέεται ομοιοπολικά με ένα κατάλοιπο λυσίνης της πρωτεΐνης H.

### Τα 4 συμπλέγματα της αφυδρογονάσης του α-κετοξέος

Τα συγκεκριμένα ενζυμικά συστήματα περιλαμβάνουν:

- το σύμπλεγμα της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης, το οποίο καταλύει τη μετατροπή του πυροσταφυλικού σε ακέτυλο-συνένζυμο A,
- το σύμπλεγμα της α-κετογλουταρικής αφυδρογονάσης που καταλύει τη μετατροπή του α-κετογλουταρικού σε ηλεκτρυλο-συνένζυμο A,
- το σύμπλεγμα της αφυδρογονάσης α-κετοξέος δια-

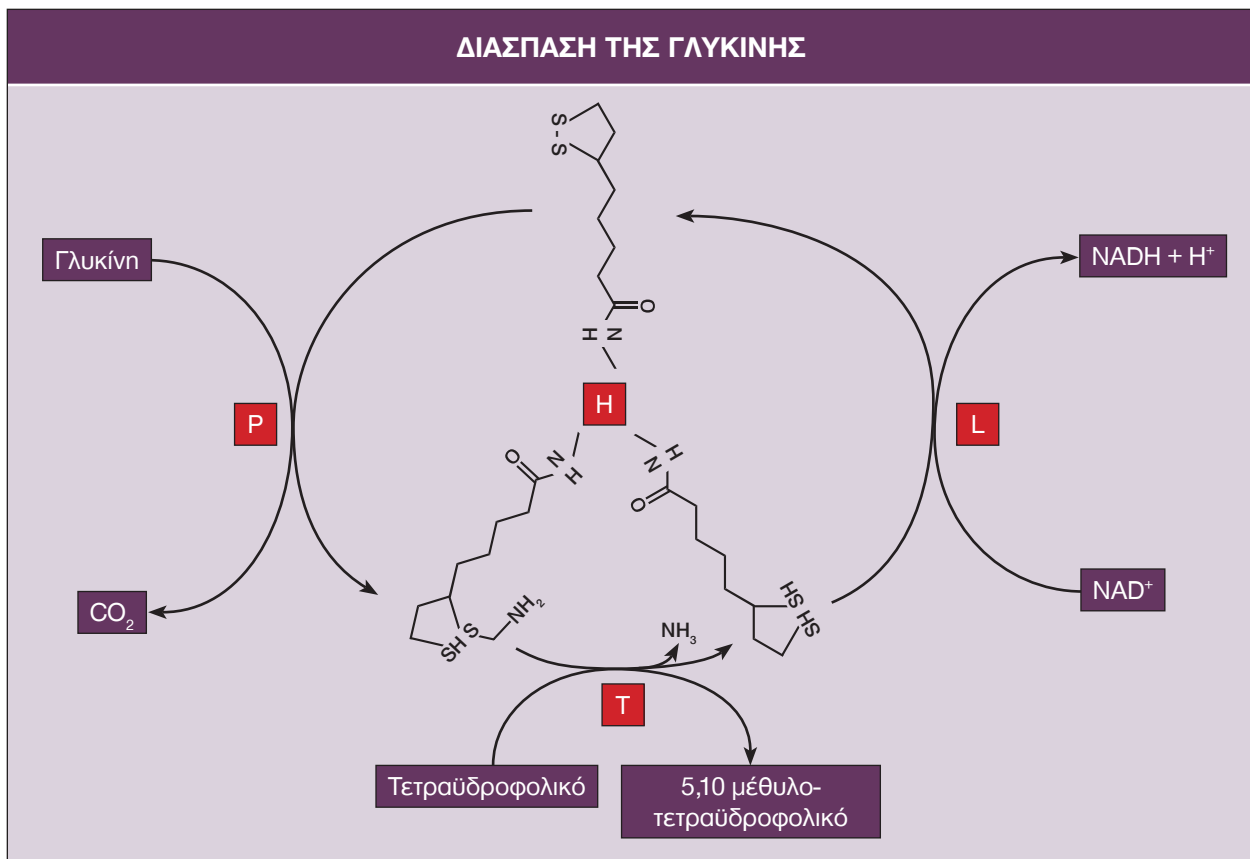
κλαδισμένης αλύσου που εμπλέκεται στην αποκαρβοξυλίωση των κετοξέων στην καταβολική οδό των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου,

- και το σύμπλεγμα της 2-οξοαδιπικής αφυδρογονάσης που καταλύει την αποκαρβοξυλίωση του 2-οξοαδιπικού σε γλουτάρυλο-συνένζυμο A στην καταβολική οδό της λυσίνης, της υδροξυλυσίνης και της τρυπτοφάνης.

Και τα 4 αυτά ενζυμικά συμπλέγματα περιλαμβάνουν 3 ένζυμα E1, E2, και E3, εκ των οποίων το λιποϊκό οξύ δρα ως προσθετική ομάδα στο E2 (**Εικόνα 50.7**).

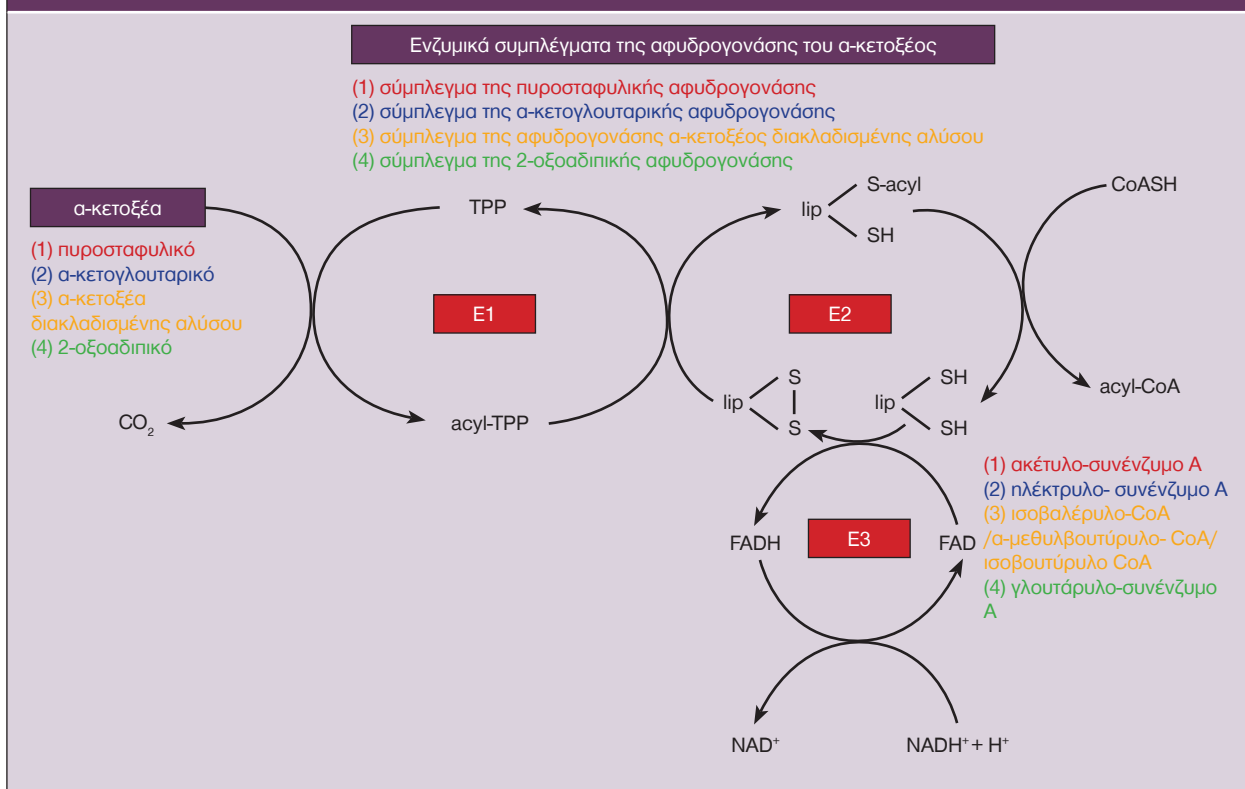
### Βιολογικός ρόλος ελεύθερου Λιποϊκού οξέος

Όπως προαναφέρθηκε το ελεύθερο (αδέσμευτο) λιποϊκό οξύ προέρχεται από την κατανάλωση συμπληρωμάτων κυρίως και δευτερευόντως τροφών πλούσιων σε λιποϊκό οξύ. Αξίζει να υπογραμμιστεί ότι όταν εξετάζουμε τις βιολογικές ιδιότητες του αδέσμευτου λιποϊκού οξέος, θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη την περιορισμένη και παροδική αύξηση του λιποϊκού οξέος στο πλάσμα και στους ιστούς, απόρροια της ιδιαίτερης φαρμακοκινητικής του.



Εικόνα 50.6: Το σύστημα διάσπασης της γλυκίνης. R Douce et al. Trends Plant Sci. 2001 Apr;6(4):167-76.

## ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΕΝΖΥΜΙΚΩΝ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗΣ ΤΟΥ Α-ΚΕΤΟΞΕΟΣ



**Εικόνα 50.7: Οικογένεια ενζυμικών συμπλεγμάτων της αφυδρογονάσης του α-κετοξέος.** Τα ενζυμικά συμπλέγματα της αφυδρογονάσης του α-κετοξέος περιλαμβάνουν το σύμπλεγμα της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης, το σύμπλεγμα της α-κετογλουταρικής αφυδρογονάσης, το σύμπλεγμα της αφυδρογονάσης α-κετοξέος διακλαδισμένης αλύσου και το σύμπλεγμα της 2-οξοαδιπικής αφυδρογονάσης. Και τα 4 αυτά ενζυμικά συμπλέγματα περιλαμβάνουν 3 ένζυμα E1, E2, και E3, εκ των οποίων το λιποϊκό οξύ δρα ως προσθετική ομάδα στο E2.

### Αντιοξειδωτική δράση

Η αντιοξειδωτική ικανότητα αποτελεί την γνωστότερη βιολογική δράση του ελεύθερου λιποϊκού οξέος. Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες του λιποϊκού οξέος προκύπτουν ως το άθροισμα πολλαπλών επιμέρους μηχανισμών, οι οποίοι δρουν συνεργικά στην μείωση του οξειδωτικού στρες<sup>(7,28)</sup>.

### Άμεση εξουδετέρωση ελευθέρων ριζών

Σε αντίθεση με τις περισσότερες ουσίες με αντιοξειδωτική δράση, οι οποίες είναι δραστικές σε ανηγμένη μορφή, το λιποϊκό οξύ διατηρεί την αντιοξειδωτική του ικανότητα τόσο στην ανηγμένη όσο και στην οξειδωμένη του μορφή. Ισχυρότερη αντιοξειδωτική δράση, βέβαια παρατηρείται με την ανηγμένη μορφή (DHLA)<sup>(28)</sup>. Επιπροσθέτως, τόσο η οξειδωμένη όσο και η ανηγμένη μορφή του λιποϊκού οξέος είναι αμφίφιλα μόρια και είναι διαλυτά και σε υδατικό και σε λιπιδικό περιβάλλον, επιτρέποντας την εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών τόσο, σε υδρόφιλο όσο και σε υδρόφοβο περιβάλλον<sup>(29)</sup>. Το γεγονός αυτό οδήγησε πολλούς συγγραφείς να περιγράφουν το λιποϊκό οξύ, ως το «οικουμενικό αντι-

οξειδωτικό». Αναλυτικότερα το λιποϊκό οξύ (LA) και το διϋδρολιποϊκό (DHLA) έχουν την ικανότητα δέσμευσης ριζών υδροξυλίου<sup>(31,32)</sup>, υποχλωριώδους οξέος<sup>(33)</sup> τριχλωρομεθυλοϋπεροξυριζών<sup>(7)</sup>, υπεροξυνιτρωδών (ONOO)<sup>(34)</sup> και μονήρους οξυγόνου<sup>(28)</sup>. Αντίθετα, μόνο το διϋδρολιποϊκό (DHLA) δεσμεύει ρίζες υπεροξειδίου<sup>(28)</sup>.

### Δημιουργία χηλικών συμπλόκων με ιόντα μετάλλων

Τόσο το λιποϊκό οξύ (LA) όσο και το διϋδρολιποϊκό (DHLA) εμφανίζονται ικανά να δημιουργούν χηλικά συμπλοκα μεταβατικά μέταλλα, λόγω της παρουσίας των γειτονικών ατόμων θείου και της καρβονυλικής ομάδας. Ειδικότερα, το λιποϊκό οξύ σχηματίζει χηλικά συμπλοκα με ιόντα Mn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup>, και Fe<sup>2+</sup>, ενώ το διϋδρολιποϊκό οξύ αποτελεί αποτελεσματικό χηλικό παράγοντα δεσμεύοντας Co<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup>, Hg<sup>2+</sup> και Fe<sup>3+</sup><sup>(35)</sup>.

Η ικανότητα του λιποϊκού οξέος να δρα ως χηλικός παράγοντας έχει μεγάλη σημασία για την ομοιοστασία των βιολογικών συστημάτων, καθώς η ύπαρξη αδέσμευτων μετάλλων αυξάνει την πιθανότητα αλυσιδωτών αντι-

δράσεων που καταλήγουν σε αναγωγή του μοριακού οξυγόνου ή παίζει καταλυτικό ρόλο σε αντιδράσεις που προκαλούν την δημιουργία δραστικών ελευθέρων ριζών<sup>(35)</sup>. Επομένως, η ικανότητα δημιουργίας τέτοιων συμπλόκων δρα ανασταλτικά σε οξειδωτικές διαδικασίες, προσφέροντας μια δυναμική θεραπευτική επιλογή σε νευροεκφυλιστικά και άλλα χρόνια νοσήματα στα οποία η επαγόμενη από βαρέα μέταλλα οξειδωτική βλάβη δρα δραματίζει παθογενετικό ρόλο<sup>(36)</sup>.

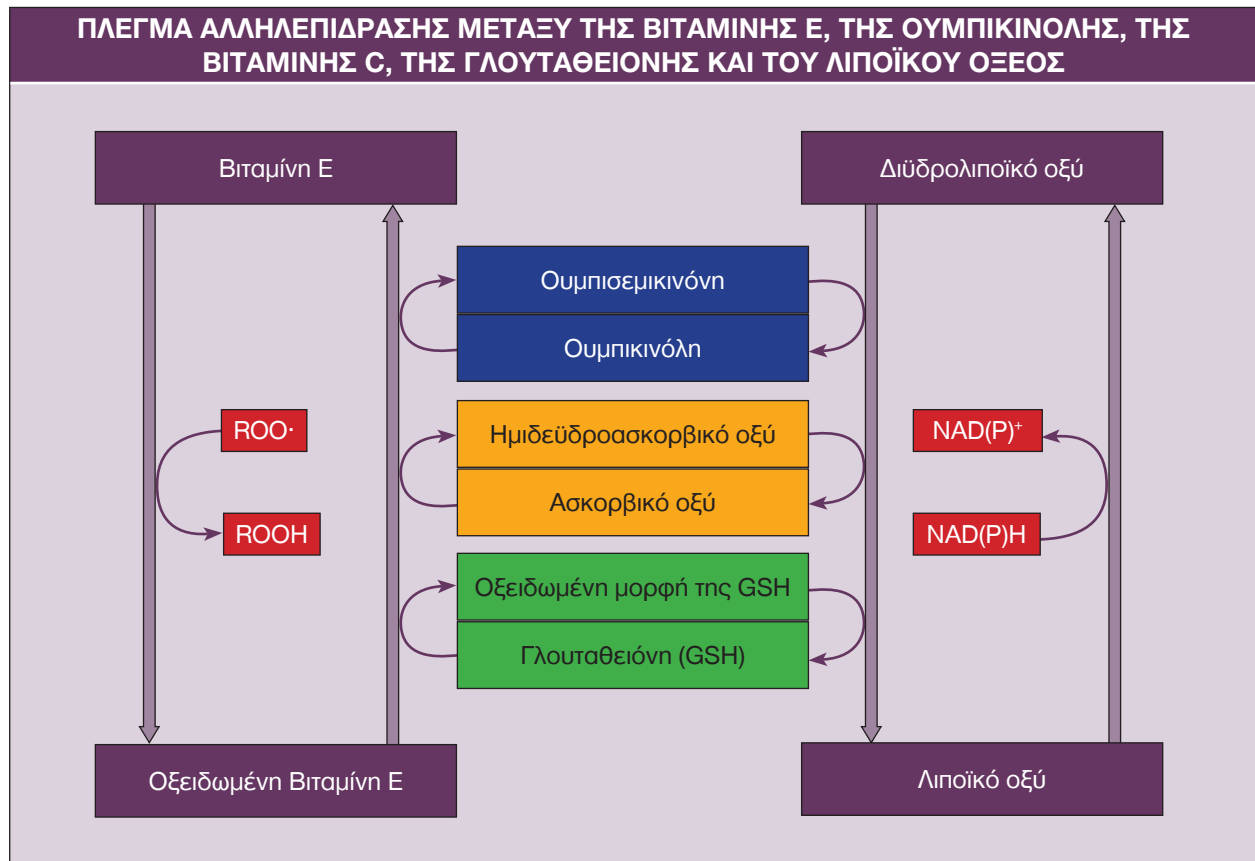
#### Αναγέννηση ενδογενών αντιοξειδωτικών

Ένας από τους σημαντικότερους προστατευτικούς μηχανισμούς του οργανισμού έναντι του οξειδωτικού στρες αποτελούν τα ενδογενή αντιοξειδωτικά μόρια. Τα σημαντικότερα εξ αυτών είναι η βιταμίνη C, η βιταμίνη E, το τριπεπτίδιο της γλουταθειόνης, η κυστεΐνη και το συνένζυμο Q10<sup>(37,38)</sup>. Οι ενώσεις αυτές μετά την εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών πρέπει να υποστούν αναγωγή ώστε να παραμείνουν αντιοξειδωτικά ενεργές. Τόσο το λιποϊκό, όσο και το διϋδρολιποϊκό οξύ συμμετέχουν στην αναγωγή των ενδογενών αντιοξειδωτικών μορίων, συμβάλλοντας εμμέσως στην αντιμετώπιση του

οξειδωτικού στρες. Το διϋδρολιποϊκό οξύ είναι ισχυρότερος αναγωγικός παράγοντας σε σχέση με το λιποϊκό και τα μόρια τα οποία ανάγει περιλαμβάνουν τη βιταμίνη C, τη γλουταθειόνη<sup>(40)</sup>, τη βιταμίνη E<sup>(7)</sup> και το συνένζυμο Q10 (ως ουμπικινόλη)<sup>(39)</sup> (**Εικόνα 50.8**). Μάλιστα η αναγωγή της ρίζας της α-τοκοφερόλης, δηλαδή της οξειδωμένης μορφής της βιταμίνης E μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε άμεσα, είτε έμμεσα μέσω αναγωγής της οξειδωμένης μορφής του ασκορβικού οξέος<sup>(41)</sup>, του συνενζύμου Q10 και της γλουταθειόνης τα οποία με τη σειρά τους έχει την ικανότητα να ανάγουν την οξειδωμένη α-τοκοφερόλη<sup>(42)</sup>.

#### Ενεργοποίηση αντιοξειδωτικών οδών κυτταρικής σηματοδότησης

Ένας από τους προσφάτως περιγραφέντες αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς του λιποϊκού οξέος είναι αυτός της ενεργοποίησης μονοπατιών κυτταρικής σηματοδότησης τα οποία εμπλέκονται στην έκφραση αντιοξειδωτικών γονιδίων. Το σημαντικότερο μονοπάτι κυτταρικής σηματοδότησης που ενεργοποιείται από το λιποϊκό οξύ είναι η μεταγραφική οδός του πυρηνικού παράγοντα Nrf2



**Εικόνα 50.8:** Το πλέγμα αλληλεπίδρασης μεταξύ της Βιταμίνης E, της Ουμπικινόλης, της Βιταμίνης C, της Γλουταθειόνης και του Λιποϊκού Οξέος. Τα μόρια τα οποία ανάγει το διϋδρολιποϊκό οξύ περιλαμβάνουν τη βιταμίνη C, τη γλουταθειόνη, τη βιταμίνη E και το συνένζυμο Q10 (ως ουμπικινόλη). Η αναγωγή της βιταμίνης E μπορεί να γίνει είτε άμεσα, είτε έμμεσα (μέσω αναγωγής της οξειδωμένης μορφής του ασκορβικού οξέος, του συνενζύμου Q10 και της γλουταθειόνης).

(Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) <sup>(43-51)</sup>. Ο Nrf2 κωδικοποιείται από το γονίδιο NFE2L2 και αποτελεί ένα μεταγραφικό παράγοντα ο οποίος απαντά σε σήματα κυτταρικού στρες και ανταποκρίνεται επιδρώντας στη μεταγραφή γονιδίων σε διάφορους τύπους ιστών. Σε βασικές συνθήκες, ο Nrf2 οδηγείται σε πρωτεασωματική αποικοδόμηση μέσω του κυτταροπλασματικού του αναστολέα, Keap1, ενώ σε συνθήκες οξειδωτικού στρες, ο Nrf2 δεν αποικοδομείται, αλλά εισέρχεται στον πυρήνα ώστε να ενεργοποιήσει τη μεταγραφή αντιοξειδωτικών γονιδίων <sup>(51,52)</sup>. Η αλληλουχία σύνδεσης του DNA με τον Nrf2 ονομάζεται αντιοξειδωτικό στοιχείο απόκρισης (Antioxidant Response Element, ARE) και παίζει κυρίαρχο ρόλο στην ενεργοποίηση των συγκεκριμένων γονιδίων. Τα γονίδια τα οποία ελέγχονται από τον Nrf2 είναι πολυάριθμα (>200) και κωδικοποιούν πρωτεΐνες που συμμετέχουν στα συστήματα αποτοξίνωσης των ξеноβιοτικών Φάσης II (αντιδράσεις σύζευξης - conjugation) και αντιοξειδωτικά ένζυμα όπως η καταλάση, η υπεροξειδική δισμουτάση, οι ουριδινο-5-διφωσφορικές γλυκουρονοσουλ-τρανσφεράσες, η οξειδοαναγωγάση της κινόνης, η οξειγενάση της αίμης, η λιγάση της γλουταμινικής κυστεΐνης, η S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, η θειορεδοξίνη κ.α.

### **Αναστολή της οξειδάσης του NADPH (NOX)**

Οι πρωτεΐνες NOX είναι γνωστές ως σημαντικός παραγωγός ελευθέρων ριζών κατά την διάρκεια της εγγενούς απόκρισης του ανοσοποιητικού και της φαγοκυτταρικής εξουδετέρωσης των παθογόνων <sup>(52)</sup>. Ενεργοποιούνται από το ασβέστιο, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών και χρησιμοποιώντας το NADPH ως δότη ηλεκτρονίων παράγουν ανιόντα υπεροξειδίου τα οποία ταχέως μπορούν να μετατραπούν σε άλλες ελεύθερες ρίζες. Πέραν της συμμετοχής τους στην έμφυτη (εγγενή) ανοσιακή άμυνα, οι πρωτεΐνες NOX εμπλέκονται στην παραγωγή ελευθέρων ριζών σε πολλαπλά κυτταρικά διαμερίσματα. Σε ζωικά πειραματικά μοντέλα, το λιποϊκό οξύ μείωσε την επαγόμενη από τις NOX παραγωγή ελευθέρων ριζών, προσθέτοντας έναν ακόμη αντιοξειδωτικό μηχανισμό στους ήδη υπάρχοντες <sup>(53,54)</sup>.

Αξίζει να επισημανθεί ότι παρά την ευρεία και εντυπωσιακή ικανότητα του λιποϊκού οξέος να εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες μέσω πολλαπλών και πολυεπίπεδων βιολογικών μηχανισμών, αρκετοί ερευνητές εκφράζουν αμφιβολίες κατά πόσον αυτή μεταφράζεται σε κλινικό όφελος. Οι ενστάσεις τους στηρίζονται κυρίως στο ότι οι παραπάνω αντιοξειδωτικές δράσεις έχουν περιγραφεί κυρίως *in vitro* και σε ζωικά μοντέλα. Επιπλέον ακόμη και οι υψηλότερες συγκεντρώσεις ελεύθερου λιποϊκού οξέος στους ιστούς που είναι πιθανό να επιτευχθούν μέσω της χορήγησης συμπληρωμάτων είναι τουλάχιστον 10 φορές χαμηλότερες από εκείνες

άλλων ενδοκυττάρων αντιοξειδωτικών, όπως η βιταμίνη C και η γλουταθειόνη. Τέλος, η ταχεία απομάκρυνση του λιποϊκού οξέος από τα κύτταρα, προκαλεί αδυναμία διατήρησης της αντιοξειδωτικής δράσης για μεγάλο χρονικό διάστημα. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι παρά τη σύντομη παρουσία του λιποϊκού οξέος εντός του οργανισμού, η ενεργοποίηση των σηματοδοτικών μονοπατιών προκαλεί βιολογικές αποκρίσεις τα αποτελέσματα των οποίων διαρκούν για πολύ χρόνο μετά την απομάκρυνση του από τον οργανισμό.

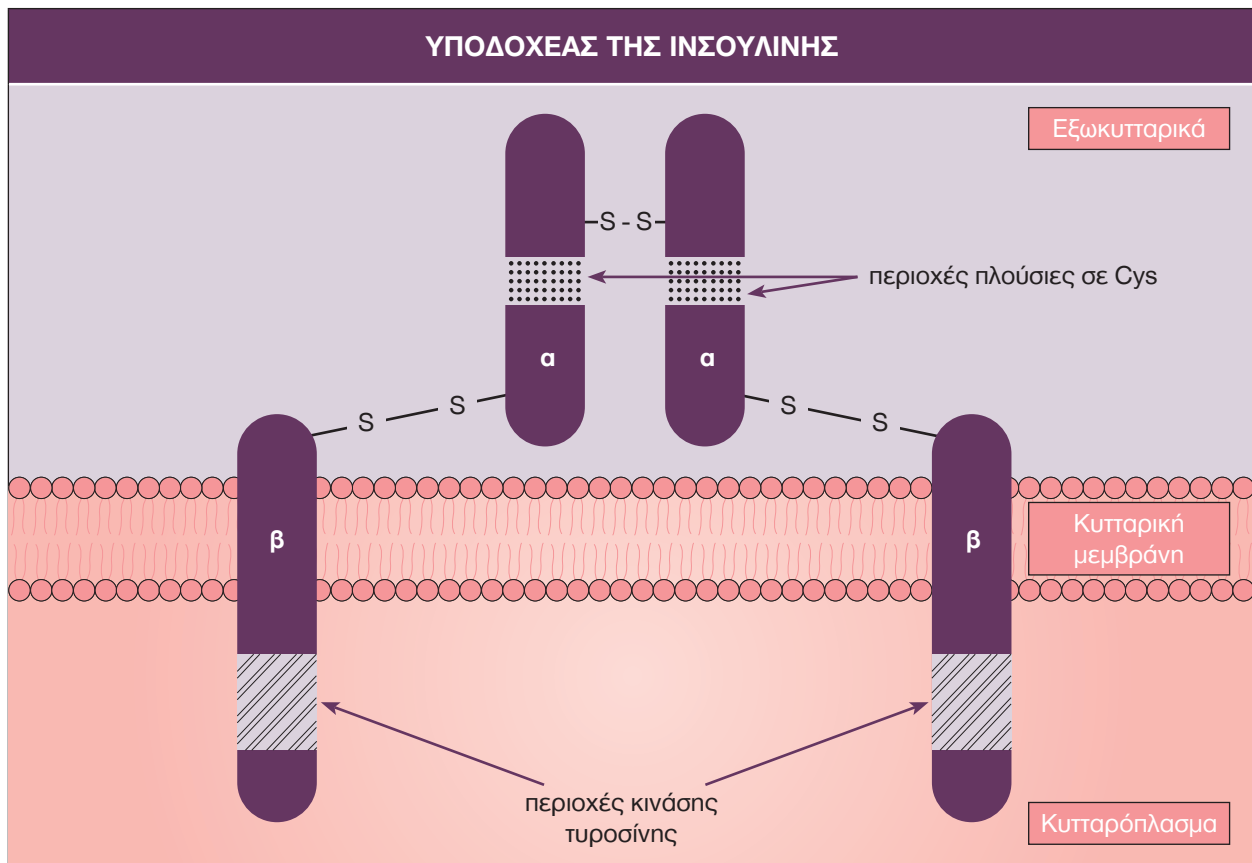
### **Ρυθμιστική επίδραση επί της κυτταρικής πρόσληψης γλυκόζης**

Η δέσμευση της ινσουλίνης στον υποδοχέα ινσουλίνης διεγείρει έναν καταρράκτη πρωτεϊνικών φωσφορυλώσεων που αφορούν τόσο στον ίδιο τον υποδοχέα (αυτοφωσφορυλίωση) όσο και σε μια μεγάλη ποικιλία κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών. Ο καταρράκτης των φωσφορυλώσεων οδηγεί στη μετατόπιση του μεταφορέα γλυκόζης (GLUT4) στην κυτταρική μεμβράνη και στην αύξηση της κυτταρικής πρόσληψης γλυκόζης. Σε *in vitro* μελέτες το λιποϊκό οξύ έχει βρεθεί ότι ενεργοποιεί τον καταρράκτη σηματοδότησης της ινσουλίνης <sup>(3,55,56)</sup>, αυξάνει τη μετατόπιση του GLUT4 στις κυτταρικές μεμβράνες και αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης <sup>(57,58)</sup>. Ο προτεινόμενος μηχανισμός περιλαμβάνει την άμεση πρόσδεση του λιποϊκού οξέος στην ενδοκυττάρια περιοχή της β υποομάδας του υποδοχέα της ινσουλίνης και συγκεκριμένα στην περιοχή της κινάσης τυροσίνης (**Εικόνα 50.9**) <sup>(56)</sup>.

Η πρόσδεση του λιποϊκού οξέος προκαλεί αυξημένη αυτοφωσφορυλίωση και ενεργοποίηση του υποδοχέα, μετά την πρόσδεση της ινσουλίνης αυξάνοντας την ενεργοποίηση του καταρράκτη σηματοδότησης της ινσουλίνης.

### **Ρυθμιστική επίδραση επί άλλων σηματοδοτικών μονοπατιών**

Εκτός του σηματοδοτικού μονοπατιού της ινσουλίνης και του Nrf2, το λιποϊκό οξύ ασκεί ρυθμιστική επίδραση και σε άλλα μόρια κυτταρικής σηματοδότησης επηρεάζοντας έτσι μια πληθώρα βιολογικών διεργασιών που περιλαμβάνουν τον μεταβολισμό, την απόκριση στο στρες, την κυτταρική διαφοροποίηση, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την φλεγμονώδη και ανοσιακή απόκριση και την απόπτωση <sup>(59-65)</sup>. Επί παραδείγματι το λιποϊκό οξύ ασκεί ανασταλτική δράση επί της ενεργοποίησης του NF-κB (μέσω ανασταλτικής επίδρασης επί της IκB κινάσης β (IKK-β) <sup>(59)</sup>, αυξάνει την εξαρτώμενη από την PKB/Akt φωσφορυλίωση της ενδοθηλιακής συνθετάσης NO (eNOS) <sup>(60)</sup> και αυξάνει την ενεργοποίηση του PGC-1α (συν-ενεργοποιητής του μεταγραφικού παράγοντα PPAR-γ) <sup>(61)</sup>.



**Εικόνα 50.9: Σχηματική απεικόνιση της δομής του υποδοχέα της ινσουλίνης.** Διακρίνεται η περιοχή της τυροσίνης κινάσης, επί της οποίας προσδέεται το λιποϊκό οξύ. Η πρόσδεση του λιποϊκού οξέος στην ενδοκυττάρια περιοχή της β υποομάδας του υποδοχέα της ινσουλίνης προκαλεί αυξημένη αυτοφωσφορυλίωση και ενεργοποίηση του υποδοχέα, μετά την πρόσδεση της ινσουλίνης. Με τον τρόπο αυτό αυξάνεται η ενεργοποίηση του καταρράκτη σηματοδότησης της ινσουλίνης.

## Ανεπάρκεια Λιποϊκού οξέος (Lipoic acid deficiency)

Η ανεπάρκεια του λιποϊκού οξέος οφείλεται στη διαταραχή της ενδογενούς βιοσύνθεσης του, απόρροια μεταλλάξεων των γονιδίων που κωδικοποιούν τα ένζυμα της βιοσυνθετικής οδού: της συνθετάσης του λιποϊκού οξέος (λιπούλοσυνθάση-Lipoic Acid Synthetase-LIAS), της λιπούλτρανσφεράσης 1 (Lipoyl transferase 1-LIPT1), και της δεϋδρογενάσης του διϋδρολιποαμιδίου (Dihydrolipoamide dehydrogenase-DLD) <sup>(5,66-69)</sup>. Η κλινική εικόνα των σπάνιων αυτών μεταβολικών νοσημάτων προκύπτει λόγω της διαταραχής της μιτοχονδριακής λειτουργίας και παρουσιάζει αρκετά κοινά χαρακτηριστικά:

- Η ανεπάρκεια της συνθετάσης λιποϊκού οξέος εκδηλώνεται με νεογνικούς σπασμούς, μη κετωπική υπεργλυκαιμία, εγκεφαλοπάθεια και μυοκαρδιοπάθεια.
- Η ανεπάρκεια της λιπούλτρανσφεράσης 1 χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά μεταβλητό φαινότυπο,

που περιλαμβάνει νεογνική / βρεφική έναρξη κρίσεων, καθυστέρηση στην ψυχοκινητική ανάπτυξη, διαταραχές του μυϊκού τόνου (υπο- και/ή υπερτονία) και της μυϊκής ισχύος, προοδευτική αναπνευστική δυσχέρεια και σοβαρή γαλακτική οξέωση.

- Η ανεπάρκεια της δεϋδρογενάσης του διϋδρολιποαμιδίου εμφανίζει σημαντική ετερογένεια ως προς την ηλικία έναρξης, το είδος και την βαρύτητα των συμπτωμάτων. Συνηθέστερα εκδηλώνεται λίγο μετά την γέννηση με γαλακτική οξέωση και καθυστέρηση στην ψυχοκινητική ανάπτυξη. Σπανιότερα εμφανίζεται κατά την διάρκεια της ενήλικου ζωής με νευρολογική σημειολογία ή εστιακή ηπατική νόσο.

Όπως προαναφέρθηκε η απώλεια της εξαρτώμενης από το λιποϊκό οξύ ενζυμικής δραστηριότητας που προκαλείται σε μεταβολικές διαταραχές της ενδογενούς σύνθεσης του λιποϊκού οξέος δεν μπορεί να αναστραφεί με την εξωγενή χορήγηση λιποϊκού οξέος <sup>(6)</sup> καθώς αυτό δεν ενσωματώνεται στα ένζυμα που συμμετέχουν στην ενδογενή βιοσυνθετική οδό <sup>(24)</sup>.



## Λιποϊκό οξύ στην κλινική πράξη

### Σακχαρώδης διαβήτης

Η επίδραση του λιποϊκού οξέος στο σηματοδοτικό μονοπάτι της ινσουλίνης σε συνδυασμό με την ισχυρή αντιοξειδωτική του δράση και την ικανότητα του να επηρεάζει σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην φλεγμονώδη και ανοσιακή απόκριση, κατέστησαν τον σακχαρώδη διαβήτη (τύπου I και II) και τις επιπλοκές του, ως τις κύριες κλινικές οντότητες στις οποίες εξετάστηκε ο πιθανός θεραπευτικός ρόλος του.

### Ρύθμιση επιπέδων σακχάρου

Η επίδραση της χορήγησης υψηλών δόσεων λιποϊκού οξέος στον μεταβολισμό της γλυκόζης έχει εξεταστεί κυρίως σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Στην πλειοψηφία των διεξαχθέντων μελετών, η χορήγηση λιποϊκού οξέος σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II συνοδεύτηκε από βελτίωση των δεικτών μεταβολισμού της γλυκόζης<sup>(70-73)</sup>. Μάλιστα σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση του 2018, 20 τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών οι οποίες εξέτασαν την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης λιποϊκού οξέος (200 έως 1.800 mg ημερησίως για 2 εβδομάδες έως 1 έτος, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα nutraceuticals), στους δείκτες του μεταβολισμού της γλυκόζης σε 1.245 άτομα με μεταβολικές διαταραχές (χωρίς να περιορίζονται μόνο σε πάσχοντες από διαβήτη τύπου II), η χορήγηση λιποϊκού οξέος συνοδεύτηκε από μείωση της γλυκόζης νηστείας, της συγκέντρωσης ινσουλίνης, της αντίστασης στην ινσουλίνη και της συγκέντρωσης της HbA1c στο αίμα<sup>(74)</sup>.

### Βελτίωση ενδοθηλιακής λειτουργίας

Η διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας αποτελεί το βασικό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο των αγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη και προκαλείται απόρροια της χρόνιας υπεργλυκαιμίας, του οξειδωτικού στρες και της αυξημένης παραγωγής προ φλεγμονωδών κυτταροκινών στο αγγειακό ενδοθήλιο<sup>(75)</sup>. Η διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας προκαλεί με την σειρά της αγγειοσύσπαση (ή απώλεια αγγειοδιασταλτικών αντανακλαστικών) και μικροθρομβώσεις, με αποτέλεσμα την δημιουργία ενός ισχαιμικού μικροπεριβάλλοντος που διαταράσσει την αιματική παροχή σε όργανα στόχους<sup>(75)</sup>. Με βάση τον μηχανισμό αυτό, κάθε ουσία που είναι σε θέση να ανατάξει την αγγειοσύσπαση και να αποκαταστήσει την αιματική ροή είναι δυνητικά θεραπευτική.

Το λιποϊκό οξύ αυξάνει τα επίπεδα του βασικότερου αγγειοδιασταλτικού παράγοντα, του NO και ως εκ τούτου μπορεί να τροποποιήσει την ενδοθηλιακή λειτουργία,

αποτελώντας έναν δυνητικά χρήσιμο θεραπευτικό παράγοντα στις αγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη. Ο μηχανισμός με τον οποίο το λιποϊκό οξύ αυξάνει τα επίπεδα του NO είναι διπλός:

1. Αυξάνει την σύνθεση του καθώς αυξάνει την εξαρτώμενη από την PKB/Akt φωσφορυλίωση της ενδοθηλιακής συνθετάσης NO (eNOS)<sup>(60)</sup>.
2. Μειώνει την αδρανοποίηση του μέσω εξουδετέρωσης των τελικών προϊόντων μη ενζυματικής γλυκοζύλιωσης (AGEs), τα οποία αποτελούν αδρανοποιητές του NO.

Αρκετές μελέτες επιβεβαιώνουν στην επαγόμενη από το NO αγγειοδιασταλτική επίδραση του λιποϊκού οξέος σε πάσχοντες από διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και σακχαρώδη διαβήτη<sup>(77-81)</sup>. Η οδός χορήγησης λιποϊκού οξέος ήταν τόσο ενδοφλέβια, όσο και από του στόματος και η αγγειοδιαστολή καθορίστηκε με μέτρηση της αιματικής ροή στο αντιβράχιο με παρεμβατική πληθυσμογραφία και με υπέρηχο. Το κλινικό όφελος της αγγειοδιασταλτικής επίδρασης του λιποϊκού οξέος στο σακχαρώδη περιγράφηκε χαρακτηριστικά στην μελέτη QUALITY, στην οποία συμμετείχαν 40 υπερτασικοί διαβητικοί τύπου II, οι οποίοι τυχαίοποιήθηκαν σε λήψη είτε 40 mg κιναρπρίλης, είτε 40 mg κιναρπρίλης και 600 mg LA επί 8 εβδομάδες<sup>(82)</sup>. Ενώ η προσθήκη λιποϊκού οξέος στην αγωγή με κιναρπρίλη δε μείωσε περαιτέρω την αρτηριακή πίεση, εντούτοις βελτίωσε θεαματικά τη λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου (όπως αυτή καθορίστηκε από την μέτρηση της διαστολής που προκαλείται από τη ροή του αίματος στη βραχιόνιο αρτηρία) και τη νεφρική λειτουργία (53% μείωση της πρωτεϊνουρίας). Με βάση την παρατήρηση αυτή θα μπορούσε εύκολα να θεωρηθεί ότι η προσθήκη λιποϊκού οξέος στην κλασική αντιδιαβητική μπορεί να προσφέρει επιπλέον προστασία από τις αγγειακές επιπλοκές της νόσου (όπως η διαβητική νευροπάθεια και η διαβητική αμφιβλαστροειδοπάθεια), μέσω βελτίωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας και της αιματικής παροχής.

### Διαβητική νευροπάθεια

Η διαβητική νευροπάθεια (ΔΝ) αφορά μία ετερογενή ομάδα κλινικών καταστάσεων που εκδηλώνονται στο διαβητικό πληθυσμό και ορίζεται ως η παρουσία συμπτωμάτων ή/και σημείων δυσλειτουργίας των νεύρων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη μετά από αποκλεισμό άλλων αιτίων νευροπάθειας. Αποτελεί τη συχνότερη μικροαγγειακή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη καθώς προσβάλλει το 30 - 50% του συνόλου των ασθενών<sup>(83,84)</sup>. Αν και έχουν προταθεί διάφορα μοντέλα δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με την ταξινόμηση της διαβητικής νευροπάθειας. Οι κατηγοριοποιήσεις που έχουν προταθεί περιλαμβάνουν τον επιπολασμό (τυπικός ή άτυπος), την ανατομική κατανομή (εγγύς

ή περιφερική, εστιακή ή πολυεστιακή), την πρόγνωση (εξελισσόμενη ή μονοφασική), την παθοφυσιολογία και τα ειδικά χαρακτηριστικά (κινητική, αισθητική ή αυτόνομη) <sup>(85)</sup>. Η συνηθέστερη και απλούστερη ταξινόμηση που χρησιμοποιείται είναι η κλινική:

1. Περιφερική Συμμετρική Αισθητικοκινητική Νευροπάθεια (ΠΣΑΠ) ή Περιφερική Διαβητική Νευροπάθεια (ΠΔΝ).
2. Νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΝΑΝΣ).
3. Ειδικά Σύνδρομα:
  - Μονονευροπάθεια εστιακή ή πολυεστιακή
  - Επώδυνη Νευροπάθεια
  - Διαβητική Μυατροφία
  - Θωρακοκοιλιακή Νευροπάθεια
  - Οξεία Νευροπάθεια λόγω ταχείας ρύθμισης της γλυκαιμίας

Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της διαβητικής νευροπάθειας δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, εντούτοις είναι σαφώς πολυπαραγοντικό, αποτελώντας ένα άθροισμα αγγειακών και μεταβολικών διαταραχών. Η χρόνια υπεργλυκαιμία αποτελεί τον καταλύτη έναρξης του παθοφυσιολογικού καταρράκτη, καθώς προκαλεί ενδοθηλιακή βλάβη, διαταραχή της αιμάτωσης του νεύρου και ισχαιμική βλάβη.

Η νευρική ισχαιμία με την σειρά της προκαλεί μια χρόνια νευροφλεγμονή και κινητοποιεί μια αλληλουχία ενδοκυττάρων γεγονότων που περιλαμβάνουν την διαταραχή της οδού των πολυολών, την παραγωγή τελικών προϊόντων μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (AGEs), την αυξημένη ενεργοποίηση της οδού της εξοζαμίνης και της πρωτεϊνικής κινάσης C, με τελικό αποτέλεσμα την πρόκληση νευροτοξικότητας **(Εικόνα 50.10)** <sup>(86)</sup>.

Συγκεκριμένα:

- Η οδός των πολυολών οδηγεί σε αύξηση της ευαισθησίας στο ενδοκυττάριο οξειδωτικό stress και ιστική βλάβη <sup>(86)</sup>.
- Τα τελικά προϊόντα μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) σχηματίζουν ισχυρούς δεσμούς με τις πρωτεΐνες με αποτέλεσμα να αλλοιώνεται η δομή και λειτουργία τους. Η σύνδεση των AGEs στις βασικές μεμβράνες των αγγείων προκαλεί επιδείνωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Επιπροσθέτως προκαλούν το οξειδωτικό stress (παράγοντας NF-κβ) και επάγουν την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-6, TNF), ενδοθηλίνης και PAI1 <sup>(87)</sup>.
- Η αυξημένη δραστηριότητα της οδού της εξοζαμίνης οδηγεί σε παθολογικές αλλαγές, σε έκφραση γονιδίων και υπερέκφραση βλαπτικών παραγόντων (TGF-β, PA-1) <sup>(86)</sup>.



**Εικόνα 50.10: Παθοφυσιολογικά μονοπάτια που κινητοποιούνται, απόρροια της χρόνιας υπεργλυκαιμίας. AGEs:** τελικά προϊόντα μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης, **PKC:** πρωτεϊνική κινάση C.

- Η αυξημένη ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κίνησης C προκαλεί διαταραχή της αιμάτωσης (μέσω μείωσης της eNOS και αύξησης της ET-1), αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας (μέσω αύξησης της παραγωγής του VEGF), αγγειακή απόφραξη (μέσω αύξησης της παραγωγής TGF-β, κολλαγόνου και φιβρονεκτίνης), παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (μέσω του μονοπατιού του NF-Κβ) και αύξηση της παραγωγής ελευθέρων ριζών (μέσω αύξησης της ενεργοποίησης των NOX) <sup>(87)</sup>.

Το λιποϊκό οξύ επηρεάζει και τροποποιεί δυνωτικά σχεδόν το σύνολο των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεση της διαβητικής νευροπάθειας: είτε ανατάσσοντας την νευρική ισχαιμία και τις συνεπαγόμενες μεταβολικές αλλοιώσεις, είτε εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες, είτε προλαμβάνοντας τις δομικές βλάβες που προκαλούν τα AGEPs, είτε αποκαθιστώντας τις βιοχημικές ανισορροπίες που επιφέρει η ενεργοποίηση του μονοπατιού των πολυολών <sup>(76)</sup>. Η ικανότητα του λιποϊκού οξέος να τροποποιεί την παθοφυσιολογία της νόσου οδήγησε στην διεξαγωγή πολυάριθμων μελετών για την αξιολόγηση της κλινικής του αποτελεσματικότητας, η συντριπτική πλειοψηφία των οποίων διεξήχθη σε πάσχοντες από περιφερική διαβητική νευροπάθεια. Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό αν αναλογιστούμε ότι οι υπάρχουσες φαρμακολογικές παρεμβάσεις όπως τα ισχυρά αναλγητικά, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή φάρμακα τύπου γκαμπαπεντίνης δεν επεμβαίνουν στην παθογένεση της νόσου, αλλά αποτελούν συμπτωματικές θεραπείες, ενώ επιπροσθέτως εμφανίζουν παρενέργειες που επιδεινώνουν ακόμα περισσότερο τη διαβητική παθολογία (π.χ. παχυσαρκία, ή καρδιαγγειακές επιπλοκές) <sup>(76)</sup>.

#### **Περιφερική διαβητική νευροπάθεια (ΠΔΝ) ή περιφερική συμμετρική αισθητικοκινητική νευροπάθεια (ΠΣΑΠ)**

Η περιφερική διαβητική νευροπάθεια αποτελεί τη συχνότερη μορφή διαβητικής νευροπάθειας (75% όλων των διαβητικών νευροπαθειών) και ορίζεται ως μία συμμετρική, χρόνια, αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια, που προκύπτει από τη συνδυαστική δράση της χρόνιας υπεργλυκαιμίας και την παρουσία άλλων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου <sup>(88)</sup>. Η περιφερική διαβητική νευροπάθεια αποτελεί την κλινική υποκατηγορία της διαβητικής νευροπάθειας στην οποία διεξήχθη η πλειονότητα των κλινικών μελετών με λιποϊκό οξύ <sup>(89-97)</sup>, με τα αποτελέσματα να αποκτούν ιδιαίτερη βαρύτητα, καθώς δεν υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία που να υποστρέφει την εξελισσόμενη αξονική εκφύλιση και απομυελίνωση των νευρικών ινών.

Η πρώτη ποιοτική διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ήταν η ORPIL (ORal Pilot Study) <sup>(89)</sup>. Σε αυτήν συμμετείχαν 24 διαβητικοί τύπου II οι οποίοι βρίσκονταν

σε αγωγή με αντιδιαβητικά ή/και ινσουλίνη με μέτρια προς σοβαρή διαβητικής νευροπάθεια (TSS, Βαθμολογία Συνολικών Συμπτωμάτων) γραμμής βάσης 8). Οι μισοί εξ αυτών εντάχθηκαν στην ομάδα του λιποϊκού οξέος και οι άλλοι μισοί στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η χορηγούμενη δόση ήταν 1.800 mg LA (600 mg x 3) και η διάρκεια της μελέτης 3 εβδομάδες. Το πρωταρχικό τελικό σημείο ήταν η αλλαγή στην κλίμακα συμπτωμάτων TSS στα κάτω άκρα, ενώ η πρόγνωση της νόσου εκτιμήθηκε και με τη χρήση των βαθμολογημένων κλιμάκων HPAL (Hamburg Pain Adjective List) και NDS (Neuropathy Disability Score) οι οποίες αξιολογούν κλινικά νευροπαθητική σημειολογία και νευροπαθητικά ελλείμματα αντίστοιχα. Μετά από 3 εβδομάδες, η ομάδα που λάμβανε λιποϊκό οξύ κατέγραψε σημαντική υποχώρηση των συμπτωμάτων στις κλίμακες TSS (κυρίως λόγω της βελτίωσης του νευροπαθητικού πόνου) και NDS σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η ταχεία και εντυπωσιακή κλινική βελτίωση που περιγράφηκε στη μελέτη ORPIL αποτέλεσε το έναυσμα για την διεξαγωγή περαιτέρω μεγαλύτερου μεγέθους μελετών.

Η πρώτη εξ αυτών ήταν η μελέτη SYDNEY 2, στην οποία συμμετείχαν 181 διαβητικοί τύπου II πάσχοντες από μέτρια προς σοβαρή περιφερική διαβητική νευροπάθεια (TSS γραμμής βάσης 9) <sup>(90)</sup>. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες εκ των οποίων οι 3 λάμβαναν για 5 εβδομάδες 600, 1.200, 1.800 mg λιποϊκού οξέος ημερησίως και η 4<sup>η</sup> λάμβανε placebo. Η κλινική αποτελεσματικότητα του λιποϊκού οξέος εκτιμήθηκε με την Κλίμακα TSS και την Κλίμακα Νευροπαθητικής Βλάβης (NIS, Neuropathy Impairment Score) η οποία προκύπτει από μετρήσεις της μυϊκής δύναμης, των αντακλαστικών και της αισθητικής λειτουργικότητας (νευροπαθητικά ελλείμματα) των άκρων. Οι ασθενείς που λάμβαναν λιποϊκό οξύ παρουσίασαν σημαντική μείωση της μείωσης της συνολικής βαθμολογίας TSS και των υποβαθμολογιών της για τον διαξιφιστικό πόνο και την καυσαλγία καθώς και μείωση της υποβαθμολογίας της κλίμακας NIS που αφορά στην αισθητική λειτουργικότητα των κάτω άκρων <sup>(89)</sup>. Μεταξύ των 3 ομάδων που λάμβαναν λιποϊκό οξύ δεν καταγράφηκαν σημαντικές κλινικές διαφορές, ενώ στις ομάδες λήψης των 1.200 και 1.800 mg λιποϊκού οξέος καταγράφηκε αύξηση των περιστατικών ναυτίας, ζάλης και εμέτου, υποδεικνύοντας ότι η βέλτιστη σχέση αποτελεσματικότητας/ανεπιθύμητων ενεργειών επιτυγχάνεται με τη ημερήσια δόση των 600 mg <sup>(90)</sup>.

Τα ευρήματα της SYDNEY 2 επιβεβαιώθηκαν και σε πιο πρόσφατες μελέτες και μετα αναλύσεις <sup>(91-94)</sup>. Σε μια μάλιστα εξ αυτών, την μελέτη NATHAN (Neurological Assessment of Thioctic Acid in diabetic Neuropathy) η οποία εστίασε στην πρόγνωση ασθενών με ελαφρά περιφερική διαβητική νευροπάθεια (TSS ~ 2,5), το λιποϊκό οξύ πέραν της σημαντικής κλινικής βελτίωσης παρουσίασε και ιδιότητες πρόληψης της εξέλιξης της νόσου.

Μάλιστα το όφελος στη πρόγνωση της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας, ήταν επιπρόσθετο του οφέλους του γλυκαιμικού ελέγχου <sup>(92)</sup>.

Εν συγκρίσει με την κλασική φαρμακευτική αγωγή της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας, όπως η πρεγκαμπαλίνη και η καρβαμαζεπίνη, το λιποϊκό οξύ διαθέτει ισοδύναμη ή και καλύτερη αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση των νευροπαθολογικών συμπτωμάτων (πόνος, καυσαλγία, αιμωδίες, παραισθησία). Επιπροσθέτως η κλασική φαρμακευτική αγωγή χαρακτηρίζεται από αυξημένο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες επιβαρύνουν ακόμα περισσότερο τη νοσηρότητα των διαβητικών επιπλοκών <sup>(95)</sup>.

Αξιίζει να επισημανθεί ότι πέραν των ανωτέρω μελετών στις οποίες η οδός χορήγησης ήταν η από του στόματος, έχουν διεξαχθεί και μελέτες που αφορούσαν σε ενδοφλέβια χορήγηση λιποϊκού οξέος <sup>(96,97)</sup>. Τα ευρήματα των μελετών αυτών είναι παρόμοια αυτών της από του στόματος χορήγησης. Η ευκολία της από του στόματος χορήγησης σε συνδυασμό με την παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα των 2 οδών χορήγησης καθιστούν την από του στόματος χορήγηση ως την προτιμώμενη οδό στην καθημέρα κλινική πρακτική. Το σύμπτωμα της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας που υποχωρεί κυρίως με την χορήγηση λιποϊκού οξέος είναι αυτό του νευροπαθολογικού άλγους. Αυτό οφείλεται στο ότι η δράση του λιποϊκού οξέος ασκείται επιλεκτικά στις αισθητικές και όχι στις κινητικές νευρικές ίνες <sup>(97)</sup>. Συγκεκριμένα το λιποϊκό οξύ δρα ως αντιστρεπτός αναστολέας της διεγερσιμότητας των αισθητικών νευρικών ινών, τροποποιώντας τους ενεργοποιούμενους από διαφορά δυναμικού διαύλους ασβεστίου (T - channels). Η δράση αυτή είναι επιπρόσθετη των λοιπών βιολογικών δράσεων του λιποϊκού οξέος σε κυτταρικό επίπεδο.

#### **Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (NANS)**

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί τη συχνότερη αιτία αυτόνομης νευροπάθειας και παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια ως προς τις κλινικές του εκδηλώσεις. Επηρεάζει το συμπαθητικό ή το παρασυμπαθητικό ή και τα δύο συστήματα, με αποτέλεσμα την εκδήλωση συμπτωμάτων από το καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό ή ουρογεννητικό σύστημα, καθώς και συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την εφίδρωση. Μεταξύ των συστημάτων που επηρεάζονται, το καρδιαγγειακό αποτελεί τον συχνότερο στόχο και η προκαλούμενη νευροπάθεια ορίζεται ως καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια (KAN). Η καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια αποτελεί την πλέον μελετημένη μορφή διαβητικής αυτόνομης νευροπάθειας και συνιστά ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής θνητότητας στους διαβητικούς ασθενείς <sup>(98)</sup>. Τα συνθέστερα σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν την ταχυκαρδία ηρεμίας, την ορθοστατική

υπόταση (με συνοδό αδυναμία, ζάλη ή/και συγκοπή), την αδυναμία διενέργειας φυσικής άσκησης και τις διαταραχές ρύθμισης των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης. Η μειωμένη διακύμανση του καρδιακού ρυθμού αποτελεί μία από τις πρώτες ενδείξεις της καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας.

Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη 72 ασθενών με διαβήτη τύπου II και μειωμένη διακύμανση του καρδιακού ρυθμού, η λήψη 800 mg ημερησίως λιποϊκού οξέος για τέσσερις μήνες οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο <sup>(99)</sup>. Παρόλο που η πιθανή θεραπευτική χρήση του λιποϊκού οξέος στην καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια δεν υποστηρίζεται από την ευρύτητα των δεδομένων της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας, το γεγονός ότι δεν υπάρχει αιτιολογική θεραπεία για την νόσο, καθιστά δικαιολογημένη την διεξαγωγή μελλοντικών μεγαλύτερου μεγέθους μελετών για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του.

#### **Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια**

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια αποτελεί μια εκ των συνθέστερων επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη και τη συχνότερη αιτία τύφλωσης παγκοσμίως. Αν και κλασικά θεωρείται ως μικροαγγειακή επιπλοκή, νεότερα δεδομένα καταδεικνύουν την ύπαρξη αμφιβληστροειδικής νευροεκφύλισης ως σημαντικού βήματος στην πρόγνωση της νόσου <sup>(100)</sup>. Ως εκ τούτου η αγγειοδιασταλτικές/-βελτιωτικές σε συνδυασμό με τις νευροπροστατευτικές ιδιότητες του λιποϊκού οξέος, θα μπορούσαν να το καταστήσουν ως έναν δυνητικά αποτελεσματικό θεραπευτικό παράγοντα της νόσου. Η υπόθεση αυτή στηρίζεται σε μικρό αριθμό μελετών. Στην σημαντικότερη εξ αυτών η ημερήσια χορήγηση 300 mg λιποϊκού οξέος σταθεροποίησε την εξέλιξη της νόσου σε πάσχοντες από ΣΔ I και βελτίωσε τη νόσο σε πάσχοντες από ΣΔII, όπως αυτό καθορίστηκε από την μέτρηση της οπτικής οξύτητας <sup>(101)</sup>.

#### **Ριζοπάθειες/ριζιτίδες και συμπιεστικές νευροπάθειες**

Τόσο στις ριζοπάθειες, όσο και στις συμπιεστικές νευροπάθειες η παθοφυσιολογική βάση της νόσου είναι η νευροφλεγμονή συμπιεστικού χαρακτήρα. Η χρήση του λιποϊκού οξέος στις ριζοπάθειες/ριζιτίδες και στις συμπιεστικές νευροπάθειες στηρίζεται σε παρόμοιους μηχανισμούς αυτών της χρήσης του στη διαβητική νευροπάθεια και συγκεκριμένα στην ικανότητα του λιποϊκού οξέος να βελτιώνει τη νευρική αιμάτωση και να τροποποιεί τους ενδοκυττάριους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεση και πρόγνωση της νευροφλεγμονής.

### Αυχενική ριζοπάθεια

Το 2014 σε μία τυχαίοποιημένη ανοιχτή κλινική μελέτη συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της καθημερινής από του στόματος λήψης 600 mg λιποϊκού οξέος σε συνδυασμό με φυσιοθεραπεία έναντι μόνο της φυσιοθεραπείας. Στην μελέτη συμμετείχαν 96 πάσχοντες από αυχενική ριζοπάθεια με κύρια κλινική εκδήλωση την αυχενοβραχιόνιο νευραλγία. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 60 μέρες και η κλινική αποτελεσματικότητα εκτιμήθηκε με την οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analog Scale VAS) και το συνοπτικό ερωτηματολόγιο πόνου McGill (Short - Form McGill Pain Questionnaire - SFMPQ) <sup>(102)</sup>. Η ομάδα της συνδυασμένης αγωγής λιποϊκού οξέος και φυσιοθεραπείας εμφάνισε μεγαλύτερη βελτίωση στο άλγος αναπαύσεως και κίνησης εν συγκρίσει με την ομάδα της φυσιοθεραπείας, καταδεικνύοντας επιπρόσθετο όφελος από την προσθήκη του λιποϊκού οξέος.

### Οσφυϊκή ριζοπάθεια

Η χρήση του λιποϊκού οξέος στην οσφυϊκή ριζοπάθεια αποτέλεσε το αντικείμενο διερεύνησης 3 κλινικών μελετών. Και στις 3 μελέτες η χορήγηση λιποϊκού οξέος σε πάσχοντες από οσφυαλγία (με ή χωρίς ευρήματα ριζιτιδίας) συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση του άλγους και της νευροπαθητικής συμπτωματολογίας <sup>(103-105)</sup>. Η βελτίωση της συμπτωματολογίας μεταφράστηκε σε σημαντική βελτίωση σε δείκτες ποιότητας ζωής <sup>(104)</sup> και στην αυτοαναφερόμενη αποκατάσταση της λειτουργικότητας <sup>(105)</sup> και σε μείωση στη λήψη αναλγητικών <sup>(103,105)</sup>.

### Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα

Σε μια ανοιχτή μελέτη στην οποία συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα ενός της συνδυαστικής χορήγησης 600 mg λιποϊκού οξέος και 360 mg γ-λινολενικού οξέος με ένα σκεύασμα συμπλέγματος βιταμινών Β σε πάσχοντες από σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, ο συνδυασμός λιποϊκού και γ-λινολενικού οξέος συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση του άλγους και αποκατάσταση της λειτουργικότητας των ασθενών μετά από 3 μήνες συνεχόμενης χορήγησης. Η κλινική βελτίωση συνοδεύτηκε από αντίστοιχη μείωση του ποσοστού των ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια χειρουργικής επέμβασης <sup>(106)</sup>. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν ότι το λιποϊκό οξύ θα μπορούσε να αποτελέσει πιθανώς μια νέα φαρμακευτική επιλογή σε ένα σύνδρομο στο οποίο δεν υπάρχει αποτελεσματική αιτιολογική φαρμακοθεραπεία.

### Πολλαπλή σκλήρυνση

Αρκετές μελέτες που έχουν διεξαχθεί in vitro και σε ζωικά μοντέλα πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας (EAE), έχουν δείξει σημαντική επίδραση του λιποϊκού οξέος στην εξέλιξη της πολλαπλής σκλήρυνσης <sup>(107-109)</sup>. Ο κύριος προτεινόμενος μηχανισμός είναι αυ-

τός της τροποποίησης της ανοσιακής απόκρισης μέσω ενεργοποίησης ενδοκυττάρων μονοπατιών που εμπλέκονται στην παραγωγή του κυκλικού AMP (cAMP) <sup>(110, 111)</sup> — ενός κεντρικού ρυθμιστή του έμφυτου ανοσοποιητικού — και μέσω αναστολής της μετανάστευσης των ανοσοποιητικών κυττάρων στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό <sup>(112)</sup>, πιθανώς με τη μείωση της ενδοθηλιακής έκφρασης των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης, την αναστολή της έκφρασης ενζύμων όπως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της μήτρας (MMP) και/ή τη μείωση της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού <sup>(97, 99, 113, 114)</sup>.

Στον άνθρωπο έχει διεξαχθεί μικρός αριθμός μελετών, με τα ευρήματα ωστόσο να είναι αρκετά ενθαρρυντικά, δικαιολογώντας τον σχεδιασμό μεγαλύτερου μεγέθους μελλοντικών μελετών. Οι δόσεις λιποϊκού οξέος που χρησιμοποιήθηκαν ήταν υψηλότερες αυτών που έχουν χρησιμοποιηθεί σε άλλες κλινικές καταστάσεις με την πλειονότητα αυτών να αφορούσαν στα 1200mg ημερησίως <sup>(115-121)</sup>. Η δόση αυτή ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς <sup>(115)</sup> και πιστεύεται ότι επιτυγχάνει συγκεντρώσεις λιποϊκού οξέος στον ορό παρόμοιες εκείνων που έχουν βρεθεί ότι είναι θεραπευτικές στα ζωικά πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας <sup>(116)</sup>. Αναλυτικότερα η ημερήσια λήψη 1.200 mg λιποϊκού οξέος από πάσχοντες από πολλαπλή σκλήρυνση συνοδεύτηκε από χαμηλότερη συγκέντρωση MMP-9 στον ορό <sup>(115)</sup>, αύξηση της συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος <sup>(117)</sup>, τροποποίηση του προφίλ των κυτταροκινών (μείωση IFN-γ, ICAM-1, TGF-γ, IL-4) <sup>(118)</sup> και αύξηση της παραγωγή του cAMP <sup>(119)</sup>. Κλινικά ωστόσο τα ευρήματα είναι αντικρουόμενα. Σε μια πρόσφατη μικρού μεγέθους μελέτη 21 ασθενών που έπασχαν από δευτερογενή προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (SPMS), η συνεχόμενη χορήγηση 1.200 mg λιποϊκού οξέος για 2 έτη συνοδεύτηκε από βελτίωση της βάδισης και της ισορροπίας <sup>(120)</sup>.

Αντιθέτως, σε παλαιότερες μελέτες η ίδια δόση δεν συνοδεύτηκε από κλινικό όφελος όπως αυτό αξιολογήθηκε από μετρήσεις της κλίμακας EDSS (Expanded Disability Status Scale) <sup>(118,121)</sup>.

### Νόσος Alzheimer και λοιπές μορφές άνοιας

Ο πιθανός ρόλος του λιποϊκού οξέος στην παθογένεση και πρόγνωση της νόσου του Alzheimer και άλλων μορφών άνοιας στηρίζεται σε πληθώρα in vitro ερευνητικών δεδομένων που περιγράφουν νευροπροστατευτικές επιδράσεις με πολλαπλούς βιολογικούς μηχανισμούς.

Συγκεκριμένα το λιποϊκό οξύ:

- Ασκεί άμεση νευροπροστατευτική επίδραση έναντι της μεσολαβούμενης από το βήτα αμυλοειδές κυτ-

ταροτοξικότητας <sup>(122-124)</sup> εν μέρει μέσω της ενεργοποίησης της οδού σηματοδότησης PKB/Akt.

- Μειώνει την βαρύτητα και την εξέλιξη της φλεγμονής που εμφανίζεται πέριξ των πλακών του αμυλοειδούς μέσω της εξουδετέρωσης των ελευθέρων ριζών, της αύξηση των επιπέδων της γλουταθειόνης <sup>(44,125)</sup>, της σάρωση των προϊόντων της λιπιδικής υπεροξειδωσίας <sup>(126-128)</sup> και της επίδρασης σε μονοπάτια μεταγωγής κυτταρικού σήματος τα οποία μετέχουν στην φλεγμονώδη και ανοσιακή απόκριση <sup>(44,129)</sup>.
- Αυξάνει την παραγωγή της ακετυλοχολίνης μέσω αύξησης της ενεργοποίησης της ακετυλοτρανσφεράσης της χολίνης <sup>(125,130)</sup>. Ως πιθανός μηχανισμός έχει προταθεί η δράση του λιποϊκού οξέος ως συνένζυμο της ακετυλοτρανσφεράσης της χολίνης.

Τα παραπάνω δεδομένα επιβεβαιώθηκαν σε πειράματα σε διαγονιδιακούς μύες Tg 2576, τα οποία χρησιμοποιούνται ως μοντέλα της νόσου Alzheimer, στα οποία η χορήγηση λιποϊκού οξέος συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση της μάθησης και της διατήρησης της μνήμης <sup>(131,132)</sup>.

Στον άνθρωπο εντούτοις, τα ερευνητικά δεδομένα είναι αρκετά περιορισμένα, αν και ενθαρρυντικά όσον αφορά στην πρόγνωση της γνωστικής έκπτωσης. Σε μια μικρού μεγέθους κλινική μελέτη σε 9 ασθενείς με πιθανή νόσο Alzheimer υπό αγωγή με αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης, η ημερήσια λήψη 600 mg λιποϊκού οξέος συνοδεύτηκε από σταθεροποίηση της γνωστικής λειτουργίας <sup>(133)</sup>. Μια μεταγενέστερη μελέτη που αφορούσε σε 43 ασθενείς με ήπια ή μέτρια νοητική έκπτωση που έλαβαν 600 mg λιποϊκού οξέος ημερησίως για 4 χρόνια, παρουσίασαν βραδύτερη γνωστική έκπτωση σε σύγκριση με την τυπική γνωστική έκπτωση των ασθενών με Alzheimer όπως αυτή περιγράφεται στη βιβλιογραφία <sup>(134)</sup>.

Ωστόσο, η σημασία αυτών των ευρημάτων είναι δύσκολο να εκτιμηθεί χωρίς μια συγκριτική ομάδα ελέγχου. Τέλος σε τυχαίοποιημένη μελέτη σε 39 ασθενείς με νόσο Alzheimer η λήψη συμπληρωμάτων ιχθυελαίου (με υψηλή περιεκτικότητα σε ωμέγα-3 λιπαρά οξέα) με λιποϊκό οξύ (600 mg ημερησίως) για ένα χρόνο συνοδεύτηκε από απουσία γνωστικής έκπτωσης όπως αυτή αξιολογήθηκε με την δοκιμασία MMSE (Mini Mental State Examination-Σύντομη Εξέταση Νοητικής Κατάστασης) <sup>(135)</sup>.

## Παχυσαρκία

Ο αυξημένος επιπολασμός της παχυσαρκίας <sup>(136)</sup> σε συνδυασμό με την διαπίστωση ότι δεν αποτελεί ένα απλό νόσημα του μεταβολισμού, αλλά σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μιας μεγάλης κατηγορίας νοσημάτων συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών νοσημάτων

και του καρκίνου <sup>(137)</sup>, οδήγησε στην εντατική αναζήτηση εναλλακτικών μεθόδων θεραπευτικής προσέγγισης έναντι της τροποποίησης του θερμιδικού ισοζυγίου. Μια εξ αυτών περιελάμβανε την χορήγηση αντιοξειδωτικών μικροθρεπτικών συστατικών, όπως η οι πολυφαινόλες (κερσετίνη, κατεχίνες, προανθοκυανιδίνες, ρεσβερατρόλη), η βιταμίνη C, η βιταμίνη E, το σελήνιο και ο ψευδάργυρος.

Τα συγκεκριμένα αντιοξειδωτικά διαθέτουν την ικανότητα να επηρεάζουν μια πληθώρα ενδοκυττάρων υποδοχέων και ενζύμων (όπως η ενεργοποιημένη από μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση, οι ενεργοποιημένοι υποδοχείς των πολλαπλασιαστών των υπεροξειδωμάτων (PPAR) και η ενεργοποιημένη με AMP πρωτεϊνική κινάση (AMPK)) και μέσω αυτών να αναστέλλουν τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, να μειώνουν την απορρόφηση λίπους από το γαστρεντερικό σωλήνα, να καταστέλλουν τη λιπογένεση και προκαλούν απόπτωση στα λιποκύτταρα <sup>(139,140)</sup>.

Η χορήγηση του λιποϊκού οξέος στην παχυσαρκία στηρίζεται στην ιδιότητα του να καταστέλλει την ενεργοποίηση της υποθαλαμικής AMPK (ενεργοποιημένης με AMP πρωτεϊνικής κινάσης) <sup>(61,141-143)</sup>. Η καταστολή της υποθαλαμικής AMPK μειώνει την πρόσληψη τροφής και αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας, οδηγώντας σε αρνητικό θερμιδικό ισοζύγιο και απώλεια βάρους. Επιπροσθέτως το λιποϊκό οξύ διαθέτει ένα φάσμα βιολογικών δράσεων που ασκούν προστατευτική επίδραση στις επιπλοκές της παχυσαρκίας (όπως είναι το μεταβολικό σύνδρομο, ο σακχαρώδης διαβήτης και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία) <sup>(72,144)</sup>.

Σε αντίθεση με τις μελέτες που διεξήχθησαν σε ζώα και στις οποίες η χορήγηση του λιποϊκού οξέος συνοδεύτηκε από σημαντική απώλεια βάρους <sup>(61,141-143)</sup>, οι διεξαχθείσες μελέτες σε ανθρώπους χαρακτηρίζονται από αντικρουόμενα ευρήματα <sup>(145-148)</sup>. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών του 2018 η χορήγηση συμπληρωμάτων λιποϊκού οξέος σε άτομα με υψηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) είχε ως αποτέλεσμα μέτρια μείωση του σωματικού βάρους (9 μελέτες) και του ΔΜΣ (11 μελέτες) εν τη απουσία θερμιδικού περιορισμού (εκτός από μία μελέτη) <sup>(138)</sup>.

Η ανάλυση των υποομάδας κατέδειξε ότι η απώλεια βάρους ήταν μεγαλύτερη στους υπέρβαρους έναντι των παχυσάρκων και στους μη υγιείς έναντι των υγιών συμμετεχόντων, με ημερήσιες δόσεις  $\leq 600$  mg και για περίοδο χορήγησης μικρότερη των 10 εβδομάδων <sup>(138)</sup>. Παρόμοια ευρήματα περιγράφηκαν σε μια παλαιότερη μικρότερη μετα-ανάλυση <sup>(149)</sup> καθιστώντας το λιποϊκό οξύ ως ένα μικροθρεπτικό συστατικό το οποίο αξίζει να μελετηθεί διεξοδικότερα ως προς την αποτελεσματικότητα του στην παχυσαρκία.

## Ασφάλεια λήψης Λιποϊκού οξέος

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

#### Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες

Η από του στόματος χορήγηση λιποϊκού οξέος είναι εξαιρετικά ασφαλής σε υψηλές ημερήσιες δόσεις και για μεγάλο χρονικό διάστημα (1.800 mg για 6 μήνες<sup>(99)</sup>, 1.200 mg για 2 χρόνια<sup>(96)</sup> και 600 mg για 4 χρόνια<sup>(106)</sup>). Οι συννηθέστερες αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες και περιλαμβάνουν κνησμό, οξεία κνίδωση, ίλιγγο, δύσσομα ούρα και γαστρεντερικές διαταραχές (κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια). Η συχνότητα εμφάνισης των γαστρεντερικών διαταραχών είναι δοσοεξαρτώμενη<sup>(90)</sup>. Σε ενδοφλέβια χορήγηση λιποϊκού οξέος έχουν περιγραφεί αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις<sup>(72)</sup>. Η χαρακτηριστική οσμή που εμφανίζεται στα ούρα κατόπιν λήψης του λιποϊκού οξέος οφείλεται στην νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών του<sup>(115)</sup>.

#### Σύνδρομο αυτοανοσίας ινσουλίνης (Insulin Autoimmune Syndrome (IAS) - Hirata Disease)

Το σύνδρομο αυτοανοσίας ινσουλίνης αποτελεί μια σπάνια μορφή αυτοάνοσης υπογλυκαιμίας η οποία οφείλεται στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης (Insulin Autoantibodies -IAA). Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1970 από τους Hirata και συν.<sup>(150)</sup> Η παθογένεση του IAS περιλαμβάνει τον σχηματισμό συμπλόκων ινσουλίνης-IAA τα οποία προκαλούν γλυκαιμικές μεταβολές με διφασικό μηχανισμό: αρχικά τα αυτοαντισώματα εμποδίζουν την ινσουλίνη να δεσμεύσει τον υποδοχέα της στη μεταγευματική φάση, οδηγώντας σε ήπια υπεργλυκαιμία. Εν συνέχεια και ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, η ινσουλίνη απελευθερώνεται από τα αυτοαντισώματα, προκαλώντας υπογλυκαιμία. Το σύνδρομο αυτοανοσίας ινσουλίνης προκαλείται σε γενετικά προδιαθεθειμένα άτομα κατόπιν επίδρασης ενός εξωγενούς παράγοντα (όπως φαρμάκου ή ιογενούς λοίμωξης).

Περιστατικά συνδρόμου αυτοανοσίας ινσουλίνης έχουν περιγραφεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λιποϊκό οξύ<sup>(151-153)</sup>. Οι ασθενείς με γονότυπο αντιγόνων ανθρωπίνων λευκοκυττάρων, όπως τα αλληλόμορφα HLA-DRB1\*04:06 και HLA-DRB1\*04:03 είναι πιο ευάλωτοι στην εμφάνιση συνδρόμου αυτοανοσίας ινσουλίνης όταν υποβάλλονται σε θεραπεία με λιποϊκό οξύ. Το αλληλόμορφο HLA-DRB1\*04:03 (αναλογία πιθανοτήτων ευαισθησίας στο σύνδρομο αυτοανοσίας ινσουλίνης: 1,6) παρατηρείται ιδιαίτερα σε Καυκάσιους, με υψηλότερο επιπολασμό στη νότια παρά στη βόρεια Ευρώπη, το δε αλληλόμορφο HLA-DRB1\*04:06 (αναλογία πιθανο-

τήτων ευαισθησίας στο σύνδρομο αυτοανοσίας ινσουλίνης: 56,6) παρατηρείται ιδιαίτερα σε Ιάπωνες και Κορεάτες ασθενείς. Ως εκ τούτου ασθενείς που λαμβάνουν λιποϊκό οξύ και εμφανίζουν αυθόρμητη υπογλυκαιμία θα πρέπει να ελέγχονται στο πλαίσιο της διαφορικής διάγνωσης για σύνδρομο αυτοανοσίας ινσουλίνης.

#### Τοξικότητα

Στη βιβλιογραφία ανευρίσκονται 2 περιστατικά οξείας τοξικότητας από λιποϊκό οξύ, αμφότερα σε παιδιά. Το πρώτο εξ αυτών αφορά σε ένα παιδί 20 μηνών (ΣΒ: 10,5 kg) μετά από τυχαία κατάποση τεσσάρων δισκίων λιποϊκού οξέος των 600 mg<sup>(154)</sup>. Το παιδί παρουσίασε σπασμούς, οξέωση και απώλεια της συνείδησης. Η συμπτωματική αντιμετώπιση σε συνδυασμό με την ταχεία αποβολή του λιποϊκού οξέος από τον οργανισμό οδήγησαν σε πλήρη ανάρρωση εντός πέντε ημερών. Το δεύτερο περιστατικό αφορούσε σε ηθελημένη λήψη πολύ υψηλής δόσης λιποϊκού οξέος από ένα έφηβο κορίτσι 14 ετών, η οποία οδήγησε σε πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο<sup>(155)</sup>. Αν και δεν κατέστη δυνατός ο ακριβής καθορισμός της ληφθείσας δόσης, από την μέτρηση των επιπέδων του λιποϊκού οξέος στο πλάσμα συμπεραίνεται ότι η δόση πρέπει να ήταν μεγαλύτερη των 6.000 mg (10 ταμπλέτες των 600 mg)<sup>(155)</sup>.

#### Προφυλάξεις

Λόγω της επίδρασης του λιποϊκού οξέος στον υποδοχέα της ινσουλίνης η χορήγηση του σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη θα πρέπει να γίνεται με ιατρική σύσταση και υπό ιατρική παρακολούθηση.

#### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Οι διεξαχθείσες μελέτες με λιποϊκό οξύ κατά την διάρκεια της κύησης είναι εξαιρετικά περιορισμένες<sup>(156,157)</sup>. Σε μια εξ αυτών, η καθημερινή λήψη 600 mg ρακεμικού μίγματος λιποϊκού οξέος μεταξύ της 10<sup>ης</sup> και 30<sup>ης</sup> έως και το τέλος της 37<sup>ης</sup> εβδομάδας της κύησης δεν συσχετίστηκε με καμία ανεπιθύμητη ενέργεια στην μητέρα και στο κύημα<sup>(157)</sup>. Ελλείψει επαρκών στοιχείων, η χορήγηση συμπληρωμάτων λιποϊκού οξέος κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να γίνεται μόνο κατόπιν ιατρικής συστάσεως και υπό αυστηρή ιατρική παρακολούθηση.

Η ασφάλεια των συμπληρωμάτων λιποϊκού οξέος σε θηλάζουσες γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί και ως εκ τούτου η χορήγηση τους θα πρέπει να αποφεύγεται.

#### Αλληλεπιδράσεις

##### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Επειδή το λιποϊκό οξύ αυξάνει την ευαισθησία του υποδοχέα της ινσουλίνης μπορεί να προκαλέσει θεω-

ρητικά, υπογλυκαιμία σε ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με ινσουλίνη ή από του στόματος αντιδιαβητικά. Κατά συνέπεια, η λήψη λιποϊκού οξέος από πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη θα πρέπει να γίνεται κατόπιν ιατρικής συστάσεως και να συνοδεύεται από τακτική μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος.

Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι σε μια μελέτη σε 24 υγιείς εθελοντές δεν περιγράφηκε αλληλεπίδραση μεταξύ του λιποϊκού οξέος (600 mg) και της γλυβενκλαμίδης ή της ακαρβόζης <sup>(158)</sup>.

### Αλληλεπιδράσεις με μικρο- και μακροθρεπτικά συστατικά

**Βιοτίνη:** Η χημική δομή της βιοτίνης είναι παρόμοια με του λιποϊκού οξέος και ως εκ τούτου έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις λιποϊκού οξέος μειώνουν την ενδοκυτάρια είσοδο βιοτίνης <sup>(159,160)</sup>. Πράγματι, σε πειράματα σε επίμυες η χορήγηση υψηλών δόσεων λιποϊκού οξέος μείωσε τη δραστηριότητα

δύο εξαρτώμενων από τη βιοτίνη ενζύμων κατά περίπου 30% - 35% επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη ανταγωνισμού των 2 nutraceuticals <sup>(161)</sup>. Σε ανθρώπους εντούτοις δεν έχει καθοριστεί το, εάν η από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση λιποϊκού οξέος αυξάνει τις απαιτήσεις του οργανισμού σε βιοτίνη <sup>(162)</sup>.

**Αβιδίνη:** Η διατροφική αβιδίνη, μια γλυκοπρωτεΐνη που ανευρίσκεται σε ωμά ασπράδια αυγών, επηρεάζει σημαντικά την βιοδιαθεσιμότητα της βιοτίνης, καθώς κάθε μόριο αβιδίνης συνδέεται με 4 μόρια βιοτίνης, αποτρέποντας την απορρόφηση της από τον γαστρεντερικό αυλό <sup>(163,164)</sup>. Με βάση την ομοιότητα της χημικής δομής της βιοτίνης με αυτή του λιποϊκού οξέος θα μπορούσε να υποθεθεί ότι η αβιδίνη δύναται να επηρεάσει και την απορρόφηση λιποϊκού οξέος <sup>(165)</sup>.

**L-καρνιτίνη:** Σε in vitro πειράματα το λιποϊκό οξύ εμφανίζει συνέργεια επί των βιολογικών δράσεων της καρνιτίνης στα μιτοχόνδρια των λιποκυττάρων <sup>(166,167)</sup>.

### Βιβλιογραφία

1. Reed LJ. A trail of research from lipoic acid to alpha-keto acid dehydrogenase complexes. *J Biol Chem.* 2001;276(42):38329-38336.
2. Carreau JP. Biosynthesis of lipoic acid via unsaturated fatty acids. *Methods Enzymol.* 1979;62:152-158.
3. Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, Suh JH, Hagen TM. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Curr Med Chem.* 2004;11(9):1135-1146.
4. Kramer K, Packer L. R-alpha-lipoic acid. In: Kramer K, Hoppe P, Packer L, eds. *Nutraceuticals in Health and Disease Prevention.* New York: Marcel Dekker, Inc.; 2001:129-164.
5. Mayr JA, Feichtinger RG, Tort F, Ribes A, Sperl W. Lipoic acid biosynthesis defects. *J Inher Metab Dis.* 2014;37(4):553-563.
6. Lodge JK, Youn HD, Handelman GJ, et al. Natural sources of lipoic acid: determination of lipoyllysine released from protease-digested tissues by high performance liquid chromatography incorporating electrochemical detection. *J Appl Nutr.* 1997;49(1 & 2):3-11.
7. Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol.* 1997;29(3):315-331.
8. Hermann R, Niebch G, Borbe H, et al. Enantioselective pharmacokinetics and bioavailability of different racemic alpha-lipoic acid formulations in healthy volunteers. *Eur J Pharm Sci.* 1996;4(3):167-174.
9. Gleiter CH, Schug BS, Hermann R, Elze M, Blume HH, Gundert-Remy U. Influence of food intake on the bioavailability of thioctic acid enantiomers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;50(6):513-514.
10. Breithaupt-Grogler K, Niebch G, Schneider E, et al. Dose-proportionality of oral thioctic acid—coincidence of assessments via pooled plasma and individual data. *Eur J Pharm Sci.* 1999;8(1):57-65.
11. Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(10):1149-1160.
12. Streeter RS, Henriksen EJ, Jacob S, Hokama JY, Fogt DL, Tritschler HJ. Differential effects of lipoic acid stereoisomers on glucose metabolism in insulin-resistant skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1997;273(1 Pt 1):E185-191.
13. Maitra I, Serbinova E, Tritschler HJ, Packer L. Stereospecific effects of R-lipoic acid on buthioninesulfoximine-induced cataract formation in newborn rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;221(2):422-429.
14. ConsumerLab.com. Alpha-Lipoic Acid Supplements Review July 2017. Available at: [https://www.consumerlab.com/reviews/AlphaLipoic\\_Acid\\_Supplements/alphalipoic/](https://www.consumerlab.com/reviews/AlphaLipoic_Acid_Supplements/alphalipoic/).
15. Hermann R, Mungo J, Cnota PJ and Ziegler D, 2014. Enantiomer-selective pharmacokinetics, oral bioavailability, and sex effects of various alpha-lipoic acid dosage forms. *Clinical Pharmacology*, 6, 195–204.
16. Gleiter CH, Schug BS, Hermann R, Elze M, Blume HH and Gundert-Remy U, 1996. Influence of food intake on the bioavailability of thioctic acid enantiomers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 50, 513–514.
17. Teichert J, Kern J, Tritschler HJ, Ulrich H and Preiß R, 1998. Investigations on the pharmacokinetics of a-lipoic acid in healthy volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 36, 625–628.
18. Evans JL, Heymann CJ, Goldfine ID and Gavin LA, 2002. Pharmacokinetics, tolerability, and fructosamine-lowering effect of a novel, controlled-release formulation of alpha-lipoic acid. *Endocr Pract*, 8, 29–35.
19. Zheng R, Song HH, Kwon YE and Kim BH, 2014. Pharmacokinetic evaluation of a newly developed piperazine-dithioctate formulation in healthy volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 52, 1083–1092.
20. Mignini F, Streccioni V, Tomassoni D, Traini E and Amenta F, 2007. Comparative crossover, randomized,



- open-label bioequivalence study on the bioequivalence of two formulations of thioctic acid in healthy volunteers. *Clinical and Experimental Hypertension*, 29, 575–586.
21. Khan MI, Iqbal Z and Khan A, 2015. Simultaneous determination of the endogenous free  $\alpha$ -lipoic acid and dihydrolipoic acid in human plasma and erythrocytes by RP-HPLC coupled with electrochemical detector. In: Armstrong D (ed). *Methods in Molecular Biology*. Springer, New York Heidelberg Dordrecht London, Humana Press Inc.. pp. 345–360.
  22. Scientific opinion on the relationship between intake of  $\alpha$ -lipoic acid (thioctic acid) and the risk of insulin autoimmune syndrome EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). ADOPTED: 8 April 2021.
  23. Pick, U.; Haramaki, N.; Constantinescu, A.; Handelman, G.J.; Tritschler, H.J.; Packer, L. Glutathione reductase and lipoamide dehydrogenase have opposite stereospecificities for  $\alpha$ -lipoic acid enantiomers. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995, 206(2), 724–730.
  24. Hiltunen JK, Autio KJ, Schonauer MS, Kursu VA, Dieckmann CL, Kastaniotis AJ. Mitochondrial fatty acid synthesis and respiration. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1797(6-7):1195-1202.
  25. Teichert J, Hermann R, Ruus P and Preiss R, 2003. Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of  $\alpha$ -lipoic acid following oral administration in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 43, 1257–1267.
  26. Zhang B, Chan Y-M, Harrouk W, Brave M and Hankla E, 2018. FDA review of  $\alpha$ -lipoic acid, 30 pp.
  27. Bustamante J, Lodge JK, Marcocci L, Tritschler HJ, Packer L, Rihn BH.  $\alpha$ -lipoic acid in liver metabolism and disease. *Free Radic Biol Med.* 1998;24(6):1023-1039.
  28. Packer, L.; Witt, E.H.; Tritschler, H.J.  $\alpha$ -lipoic acid as biological antioxidant. *Free Radic. Biol. Med.* 1995, 19(2), 227-250.
  29. Navari-Izo, F.; Quartacci, M.F.; Sgheri, C. Lipoic acid: a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. *Plant. Physiol. Biochem.* 2002, 40, 463–470.
  30. Packer L.  $\alpha$ -lipoic acid: a metabolic antioxidant which regulates NF- $\kappa$ B signal transduction and protects against oxidative injury. *Drug Metab. Rev.* 1998,30(2), 245-275.
  31. Scott, B.C.; Aruoma, OI.; Evans, P.J.; O'Neill, C.; Van der Vliet, A.; Cross, C.E.; Tritschler, H.; Halliwell, B. Lipoic acid and dihydrolipoic acids as antioxidants. A critical evaluation. *Free Radic. Res.* 1994, 20(2), 119-133.
  32. Matsugo, S.; Yan, L.J.; Han, D.; Tritschler, H.J.; Packer, L. Elucidation of antioxidant activity of  $\alpha$ -lipoic acid toward hydroxyl radical. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995, 208(1), 161-167.
  33. Biewenga, G.; de Jong J.; Bast, A. Lipoic acid favors thiosulfinate formation after hypochlorous acid scavenging: a study with lipoic acid derivatives. *Arch. Biochem. Biophys.* 1994, 12(1), 114-120.
  34. Whiteman, M.; Tritschler, H.; Halliwell, B. Protection against peroxynitrite-dependent tyrosine nitration and  $\alpha$ 1-antitrypsin inactivation by oxidized and reduced lipoic acid. *FEBS Lett.* 1996, 379(1), 74-76.
  35. Ou, P.; Tritschler, H.J.; Wolf, S.P. Thioctic (lipoic) acid: a therapeutic metalchelating antioxidant? *Biochem. Pharmacol.* 1995, 50, 123-126.
  36. Valko, M.; Morris, H.; Cronin, M.T.; Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem.* 2005, 12, 1161-1208.
  37. Doraiswamy PM, Finefrock AE. Metals in our minds: therapeutic implications for neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* 2004;3(7):431-434.
  38. Jones W, Li X, Qu ZC, Perriott L, Whitesell RR, May JM. Uptake, recycling, and antioxidant actions of  $\alpha$ -lipoic acid in endothelial cells. *Free Radic Biol Med.* 2002;33(1):83-93.
  39. Kozlov AV, Gille L, Staniek K, Nohl H. Dihydrolipoic acid maintains ubiquinone in the antioxidant active form by two-electron reduction of ubiquinone and one-electron reduction of ubiquinol. *Arch Biochem Biophys.* 1999; 363(1):148-154.
  40. Suh, J.H.; Shenvi, S.V.; Dixon, B.M.; Liu, H.; Jaiswal, A.K.; Liu, R.M.; Hagen T.M. Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101, 3381–3386.
  41. Rosenberg, H.R. and Culik, R. Effect of  $\alpha$ -lipoic acid on vitamin C and vitamin E deficiencies. *Arch. Biochem. Biophys.* 1959, 80, 86-93.
  42. Goraca, A.; Huk-Kolega H.; Piechota, A.; Kleniewska, P.; Ciejka, E.; Skibaska, B. Lipoic acid- biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol. Rep.* 2011,63(4), 849-858.
  43. Suh JH, Shenvi SV, Dixon BM, et al. Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(10):3381-3386.
  44. Suh JH, Wang H, Liu RM, Liu J, Hagen TM. (R)- $\alpha$ -lipoic acid reverses the age-related loss in GSH redox status in post-mitotic tissues: evidence for increased cysteine requirement for GSH synthesis. *Arch Biochem Bio-*
  45. Zhang J, Zhou X, Wu W, Wang J, Xie H, Wu Z. Regeneration of glutathione by  $\alpha$ -lipoic acid via Nrf2/ARE signaling pathway alleviates cadmium-induced HepG2 cell toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017; 51:30-37.
  46. Fratantonio D, Speciale A, Molonia MS, et al.  $\alpha$ -lipoic acid, but not di-hydrolipoic acid, activates Nrf2 response in primary human umbilical-vein endothelial cells and protects against TNF- $\alpha$  induced endothelium dysfunction. *Arch Biochem Biophys.* 2018; 655:18-25.
  47. Sena CM, Cipriano MA, Botelho MF, Seica RM. Lipoic acid prevents high-fat diet-induced hepatic steatosis in GotoKakizaki rats by reducing oxidative stress through Nrf2 activation. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9).
  48. PilarValdecantos M, Prieto-Hontoria PL, Pardo V, et al. Essential role of Nrf2 in the protective effect of lipoic acid against lipoapoptosis in hepatocytes. *Free Radic Biol Med.* 2015; 84:263-278.
  49. Fayed AM, Zakaria S, Moustafa D.  $\alpha$ -lipoic acid exerts antioxidant effect via Nrf2/HO-1 pathway activation and suppresses hepatic stellate cells activation induced by methotrexate in rats. *Biomed Pharmacother.* 2018; 105:428-433.
  50. Lin YC, Lai YS, Chou TC. The protective effect of  $\alpha$ -lipoic acid in lipopolysaccharide-induced acute lung injury is mediated by heme oxygenase-1. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013:590363.
  51. Fratantonio D, Speciale A, Molonia MS, et al.  $\alpha$ -lipoic acid, but not di-hydrolipoic acid, activates Nrf2 response in primary human umbilical-vein endothelial cells and protects against TNF- $\alpha$  induced endothelium dysfunction. *Arch Biochem Biophys.* 2018; 655:18-25.
  52. Segal AW. The function of the NADPH oxidase of phagocytes and its relationship to other NOXs in plants, invertebrates, and mammals. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008; 40(4):604-618.
  53. Dong Y, Wang H, Chen Z.  $\alpha$ -lipoic acid attenuates cerebral ischemia and reperfusion injury via insulin receptor and PI3K/AKT-dependent inhibition of NADPH oxidase. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015:903186.
  54. Byun E, Lim JW, Kim JM, Kim H.  $\alpha$ -lipoic acid inhibits Helicobacter pylori-induced oncogene expression and hyperproliferation by suppressing the activation of NADPH oxidase in gastric epithelial cells. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014:380830.
  55. Konrad D. Utilization of the insulin-signaling network in the metabolic actions of  $\alpha$ -lipoic acid-reduction

- or oxidation? *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(7-8):1032-1039.
56. Diesel B, Kulhanek-Heinze S, Holtje M, et al. Alpha-lipoic acid as a directly binding activator of the insulin receptor: protection from hepatocyte apoptosis. *Biochemistry*. 2007; 46(8):2146-2155.
  57. Estrada DE, Ewart HS, Tsakiridis T, et al. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alpha-lipoic acid/thioctic acid: participation of elements of the insulin signaling pathway. *Diabetes*. 1996;45(12):1798-1804.
  58. Yaworsky K, Somwar R, Ramlal T, Tritschler HJ, Klip A. Engagement of the insulin-sensitive pathway in the stimulation of glucose transport by alpha-lipoic acid in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia*. 2000.
  59. Ying Z, Kampfrath T, Sun Q, Parthasarathy S, Rajagopalan S. Evidence that alpha-lipoic acid inhibits NF-kappaB activation independent of its antioxidant function. *Inflamm Res*. 2011;60(3):219-225.
  60. Smith AR, Hagen TM. Vascular endothelial dysfunction in aging: loss of Akt-dependent endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and partial restoration by (R)-alpha-lipoic acid. *Biochem Soc Trans*. 2003; 31(Pt 6):1447-1449.
  61. Wang Y, Li X, Guo Y, Chan L, Guan X. alpha-Lipoic acid increases energy expenditure by enhancing adenosine monophosphate-activated protein kinase- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  signaling in the skeletal muscle of aged mice. *Metabolism*. 2010;59(7):967-976.
  62. Moura FA, de Andrade KQ, dos Santos JC, Goulart MO. Lipoic acid: its antioxidant and anti-inflammatory role and clinical applications. *Curr Top Med Chem*. 2015;15(5):458-483.
  63. Packer L, Cadenas E. Lipoic acid: energy metabolism and redox regulation of transcription and cell signaling. *J Clin Biochem Nutr*. 2011; 48(1):26-32.
  64. Rochette L, Ghibu S, Richard C, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Direct and indirect antioxidant properties of alpha-lipoic acid and therapeutic potential. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57(1):114-125.
  65. Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(10):1149-1160.
  66. Lipoic acid biosynthesis defects. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD).
  67. Mayr JA, Zimmermann FA, Fauth C, et al. Lipoic acid synthetase deficiency causes neonatal-onset epilepsy, defective mitochondrial energy metabolism, and glycine elevation. *Am J Hum Genet*. 2011; 89(6):792-797.
  68. Tort F, Ferrer-Cortes X, Thio M, et al. Mutations in the lipoyl transferase LIPT1 gene cause a fatal disease associated with a specific lipoylation defect of the 2-ketoacid dehydrogenase complexes. *Hum Mol Genet*. 2014;23(7):1907-1915.
  69. Mayr JA, Feichtinger RG, Tort F, RibesA&Sperl W. Lipoic acid biosynthesis defects. *J Inher Metab Dis*. July, 2014; 37(4):553-63.
  70. Jacob S, Henriksen EJ, Schieman AL, et al. Enhancement of glucose disposal in patients with type 2 diabetes by alpha-lipoic acid. *Arzneimittelforschung*. 1995;45(8):872-874.
  71. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ, Haring HU. Thioctic acid--effects on insulin sensitivity and glucose-metabolism. *Biofactors*. 1999; 10(2-3):169-174.
  72. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. *Treat Endocrinol*. 2004; 3(3):173-189.
  73. de Oliveira AM, Rondo PH, Luzia LA, D'Abronzio FH, Illison VK. The effects of lipoic acid and alpha-tocopherol supplementation on the lipid profile and insulin sensitivity of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 92(2):253-260.
  74. Akbari M, Ostadmohammadi V, Lankarani KB, et al. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on glucose control and lipid profiles among patients with metabolic diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2018; 87:56-69.
  75. Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *DiabVasc Dis Res*. 2013;10(6):472-482.
  76. Λάσκαρης Γρηγόρης.Λιποϊκό Οξύ: Μια νέα θεραπευτική προσέγγιση στη διαχείριση των χρόνιων νόσων που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες. Φαρμακευτική, Τόμος 27,Τεύχος III, Ιούλιος-Σεπτέμβριος 2015.
  77. Heitzer T, Finckh B, Albers S, Krohn K, Kohlschutter A, Meinertz T. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2001;31(1):53-61.
  78. Heinisch BB, Francesconi M, Mittermayer F, et al. Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(2):148-154.
  79. Xiang G, Pu J, Yue L, Hou J, Sun H. alpha-lipoic acid can improve endothelial dysfunction in subjects with impaired fasting glucose. *Metabolism*. 2011;60(4):480-485.
  80. Xiang GD, Sun HL, Zhao LS, Hou J, Yue L, Xu L. The antioxidant alpha-lipoic acid improves endothelial dysfunction induced by acute hyperglycemia during OGTT in impaired glucose tolerance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(5):716-723.
  81. Sola S, Mir MQ, Cheema FA, et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. *Circulation*. 2005;111(3):343-348.
  82. Rahman S.T., Merchant N., Haque T., Wahi J., Bhaheetharan., Ferdinand K.C., Khan B.V. The impact of lipoic acid on endothelial function and proteinuria in quinapril - treated diabetic patients with stage I hypertension: results from the QUALITY study. *J. Cardiovasc. Pharm. Ther.* 17,139 - 45, 2012.
  83. Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose Control and Diabetic Neuropathy: Lessons from Recent Large Clinical Trials. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 1-15.
  84. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136-154.
  85. Thomas P. Classification, Differential Diagnosis, and Staging of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: S54-S57.
  86. Michael Brownlee. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1615-25.
  87. Arkkila et al. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus. *BPRCR Vol 17, No6/945-970/2003*.
  88. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285-2293.
  89. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 1999;16(12):1040-1043.
  90. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2365-2370.
  91. Gu X.M., Zhang S.S., Wu J.C., Tang Z.Y., Lu Z.Q., Li H., Liu C., Chen L., Ning G. Efficacy and safety of high-dose alpha - lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Zhonghuayixuezhazhi* 90,2473 - 6,

- 2010.
92. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., Boulton A.J., Vinik A.I., Freeman R., Samigullin R., Tritschler H., Munzel U., Maus J., Schütte K., Dyck P.J. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha - lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes care* 34,2054 - 60, 2011.
  93. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta - analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Endocrin.* 2012;2012:456279.
  94. Hahm J.R., Kim B.J., Kim K.W. Clinical experience with thioctic acid (thioctic acid) in the treatment of distal symmetric polyneuropathy in Korean diabetic patients. *J.Diabetes Complicat.* 18, 79 - 85, 2004.
  95. Patel N., Mishra V., Patel P., Dikshit R.K. A study of the use of carbamazepine, pregabalin and alpha lipoic acid in patients of diabetic neuropathy. *J. Diabetes Metab. Disord.* 13, 62, 2014.
  96. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *ALADIN III Study Group. Alpha-lipoic acid in diabetic neuropathy. Diabetes Care.* 1999;22(8):1296-1301.
  97. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X., Van Huysen C., Greene D.A. Effects of DL - alpha - lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 49,1006 - 15, 2000.
  98. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al. Effects of Cardiac Autonomic Dysfunction on Mortality Risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 1578 LP-1584.
  99. Reljanovic M., Reichel G., Rett K., Lobisch M., Schuette K., Moller W., Tritschler H.J., Mehnert H. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha - lipoic acid): a two year multicenter randomized double - blind placebo - controlled trial (ALADINII). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Rad. Res.* 31,171 - 9, 1999.
  100. Lynch SK, Abràmoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res* 2017; 139: 101-107.
  101. Gebka A, Serkies-Minuth E, Raczynska D. Effect of the administration of alpha-lipoic acid on contrast sensitivity in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014:131538.
  102. Letizia Mauro G., Cataldo P., Barbera G, Sanfilippo A. alpha - Lipoic acid and superoxide dismutase in the management of chronic neck pain: a prospective randomized study. *Drugs in R&D* 14, 1 - 7, 2014.
  103. Memeo A., Loiero M. Thioctic acid and acetyl - L - carnitine in the treatment of sciatic pain caused by a herniated disc: a randomized, double - blind, comparative study. *Clin. Drug Inv.* 28:495 - 500, 2008.
  104. Ranieri M., Sciuscio M., Cortese A.M., Santamato A., Di Teo L., Ianieri G., Bellomo R.G., Stasi M., Megna M. The use of alpha - lipoic acid (ALA), gamma linolenic acid (GLA), and rehabilitation in the treatment of back pain: effect on health - related quality of life. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 22, 45 - 50, 2009.
  105. Battisti E., Albanese A., Guerra L., Argnani L., Giordano N. Alpha lipoic acid and superoxide dismutase in the treatment of chronic low back pain. *Eur. J. Phys. Rehab. Med.* 49, 659 - 64, 2013.
  106. Di Geronimo G., Caccese A.F., Caruso L., Soldati A., Passaretti U. Treatment of carpal tunnel syndrome with alpha - lipoic acid. *Eur. Rev.Med. Pharmacol. Sci.* 13, 133 - 9, 2009.
  107. Marracci GH, Jones RE, McKeon GP, Bourdette DN. Alpha lipoic acid inhibits T cell migration into the spinal cord and suppresses and treats experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2002; 131(1-2):104-114.
  108. Morini M, Roccatagliata L, Dell'Eva R, et al. Alpha-lipoic acid is effective in prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2004;148(1-2):146-153.
  109. Schreibelt G, Musters RJ, Reijerkerk A, et al. Lipoic acid affects cellular migration into the central nervous system and stabilizes blood-brain barrier integrity. *J Immunol.* 2006;177(4):2630-2637.
  110. Salinthon S, Schillace RV, Marracci GH, Bourdette DN, Carr DW. Lipoic acid stimulates cAMP production via the EP2 and EP4 prostanoid receptors and inhibits IFN gamma synthesis and cellular cytotoxicity in NK cells. *J Neuroimmunol.* 2008;199(1-2):46-55.
  111. Schillace RV, Pisenti N, Pattamanuch N, et al. Lipoic acid stimulates cAMP production in T lymphocytes and NK cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;354(1):259-264.
  112. George JD, Kim E, Spain R, Bourdette D, Salinthon S. Effects of lipoic acid on migration of human B cells and monocyte-enriched peripheral blood mononuclear cells in relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2018; 315:24-27.
  113. Chaudhary P, Marracci GH, Bourdette DN. Lipoic acid inhibits expression of ICAM-1 and VCAM-1 by CNS endothelial cells and T cell migration into the spinal cord in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2006;175(1-2):87-96.
  114. Marracci GH, McKeon GP, Marquardt WE, Winter RW, Riscoe MK, Bourdette DN. Alpha lipoic acid inhibits human T-cell migration: implications for multiple sclerosis. *J Neurosci Res.* 2004; 78(3):362-370.
  115. Yadav V, Marracci G, Lovera J, et al. Lipoic acid in multiple sclerosis: a pilot study. *MultScler.* 2005; 11(2):159-165.
  116. Yadav V, Marracci GH, Munar MY, et al. Pharmacokinetic study of lipoic acid in multiple sclerosis: comparing mice and human pharmacokinetic parameters. *MultScler.* 2010; 16(4):387-397.
  117. Khalili M, Eghtesadi S, Mirshafiey A, et al. Effect of lipoic acid consumption on oxidative stress among multiple sclerosis patients: a randomized controlled clinical trial. *Nutr Neurosci.* 2014; 17(1):16-20.
  118. Khalili M, Azimi A, Izadi V, et al. Does lipoic acid consumption affect the cytokine profile in multiple sclerosis patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Neuroimmunomodulation.* 2014;21(6):291-296.
  119. Fiedler S.E., Yadav V., Kerns A.R., Tsang C., Markwardt S., Kim E., Spain R., Bourdette D., Salinthon S. Lipoic acid stimulates cAMP production in healthy control and secondary progressive MS subjects. *Mol. Neurobiol.* 2018;55:6037-6049.
  120. Loy B.D., Fling B.W., Horak F.B., Bourdette D.N., Spain R.I. Effects of lipoic acid on walking performance, gait, and balance in secondary progressive multiple sclerosis. *Complement. Ther. Med.* 2018;41:169-174.
  121. Khalili M, Soltani M, Moghadam SA, Dehghan P, Azimi A, Abbaszadeh O. Effect of alpha-lipoic acid on asymmetric dimethyl arginine and disability in multiple sclerosis patients: A randomized clinical trial. *Electron Physician.* 2017;9(7):4899-4905.
  122. Hagen T.M., Ingersoll R.T., Lykkesfeldt J, Liu J, Wehr C.M., Vinarsky V., Bartholomew J.C., Ames A.B. (R)-alpha-lipoic acid-supplemented old rats have improved mitochondrial function, decreased oxidative damage, and increased metabolic rate. *FASEB J.* 1999; 13:411-418.
  123. Farr S.A., Poon H.F., Dogrukol-Ak D., Drake J., Banks W.A., Eyerma E., Allan Butterfield D., Morley J.E. The antioxidants alpha-lipoic acid and N-acetylcysteine reverse memory impairment and brain oxidative stress in aged SAMP8 mice. *J. Neurochem.*

- 2003; 84:1173–1183.
124. Ono K., Hirohata M., Yamada M.  $\alpha$ -Lipoic acid exhibits anti-amyloidogenicity for  $\beta$ -amyloid fibrils in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 341:1046–1052.
125. Holmquist L., Stauchbury G., Berbaum K., Muscat S., Young S., Hager K., Engel J., Münch G. Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related demenias. *Pharmacol. Ther.* 2007; 113:154–164.
126. Ooi L., Patel M., Münch G. The thiol antioxidant lipoic acid and Alzheimer's disease. In: Laher I., editor. *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants*. Springer; Berlin/Heidelberg, Germany: 2014. pp. 2275–2288.
127. Hardas S.S., Sultana R., Clark A.M., Beckett T.L., Szveda L.I., Murphy P., Butterfield D.A. Oxidative modification of lipoic acid by HNE in Alzheimer disease brain. *Redox Biol.* 2013; 1:80–85.
128. Breitzig M., Bhimineni C., Lockey R., Kolliputi N. 4-Hydroxy-2-nonenal: A critical target in oxidative stress? *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2016; 311:537–543.
129. Wong A., Dukic-Stefanovic S., Gasic-Milenkovic J., Schinzel R., Wiesinger H., Riederer P., Münch G. Anti-inflammatory antioxidants attenuate the expression of inducible nitric oxide synthase mediated by advanced glycation end products in murine microglia. *Eur. J. Neurosci.* 2001; 14:1961–1967.
130. Haugaard N., Levin R.M. Regulation of the activity of choline acetyl transferase by lipoic acid. *Mol. Cell. Biochem.* 2000; 213:61–63.
131. Quinn J.F., Bussiere J.R., Hammond R.S., Montine T.J., Henson E., Jones R.E., Stackman R.W. Chronic dietary alpha-lipoic acid reduces deficits in hippocampal memory of aged Tg2576 mice. *Neurobiol. Aging.* 2007; 28:213–22.
132. Molz P, Schroder N. Potential therapeutic effects of lipoic acid on memory deficits related to aging and neurodegeneration. *Front Pharmacol.* 2017; 8:849.
133. Hager K, Marahrens A, Kenklies M, Riederer P, Munch G. Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer type dementia. *Arch Gerontol Geriatr.* 2001; 32(3):275-282.
134. Hager K, Kenklies M, McAfoose J, Engel J, Munch G. Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer's disease—a 48 months follow-up analysis. *J Neural Transm Suppl.* 2007(72):189-193.
135. Shinto L, Quinn J, Montine T, et al. A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014; 38(1):111-120.
136. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014; 384:766–781.
137. Aronne LJ. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. *Obes Res.* 2002; 10(Suppl 2):105S–115S.
138. Namazi N, Larijani B, Azadbakht L. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr.* 2018; 37(2):419-428.
139. Baboota RK, Bishnoi M, Ambalam P, Kondepudi KK, Sarma SM, Boparai RK, et al. Functional food ingredients for the management of obesity and associated co-morbidities—A review. *J Funct Foods* 2013; 5:997-1012.
140. Nabavi SF, Russo GL, Daglia M, Nabavi SM. Role of quercetin as an alternative for obesity treatment: you are what you eat! *Food Chem* 2015; 179:305-3.
141. Prieto-Hontoria PL, Perez-Matute P, Fernandez-Galilea M, Martinez JA, Moreno-Aliaga MJ. Effects of lipoic acid on AMPK and adiponectin in adipose tissue of low- and high-fat-fed rats. *Eur J Nutr.* 2013; 52:779–787.
142. Prieto-Hontoria PL, Perez-Matute P, Fernandez-Galilea M, Barber A, Martinez JA, Moreno-Aliaga MJ. Lipoic acid prevents body weight gain induced by a high fat diet in rats: effects on intestinal sugar transport. *J Physiol Biochem.* 2009; 65:43–50.
143. Prieto-Hontoria PL, Perez-Matute P, Fernandez-Galilea M, Martinez JA, Moreno-Aliaga MJ. Lipoic acid inhibits leptin secretion and Sp1 activity in adipocytes. *Mol Nutr Food Res.* 2011; 55:1059–1069.
144. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition.* 2001; 17:888–895.
145. Carbonelli MG, Di Renzo L, Bigioni M, Di Daniele N, De Lorenzo A, Fusco MA. Alpha-lipoic acid supplementation: a tool for obesity therapy? *Curr Pharm Des.* 2010; 16:840–846.
146. Koh EH, Lee WJ, Lee SA, et al. Effects of alpha-lipoic Acid on body weight in obese subjects. *Am J Med.* 2011; 124:85.e1–8.
147. Ansari H, Mazloom Z, Kazemi F, Hejazi N. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients. *Saudi Med J.* 2011; 32:584–588.
148. McNeilly AM, Davison GW, Murphy MH, et al. Effect of alpha-lipoic acid and exercise training on cardiovascular disease risk in obesity with impaired glucose tolerance. *Lipids Health Dis.* 2011; 10:217.
149. Kucukgoncu S, Zhou E, Lucas KB, Tek C. Alpha-lipoic acid (ALA) as a supplementation for weight loss: results from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2017; 18(5):594-601.
150. Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N. Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia. *J Jpn Diabetes Soc.* 1970; 13:312–320.
151. Uchigata Y. The novel agent, alpha lipoic acid, can cause the development of insulin autoimmune syndrome. *Intern Med.* 2007; 46(17):1321–1322.
152. Gullo D, Evans JL, Sortino G, Goldfine ID, Vigneri R. Insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease) in European Caucasians taking alpha-lipoic acid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 81(2):204–209.
153. Cappellani D, Sardella C, Campopiano MC, Falorni A, Marchetti P, Macchia E. Spontaneously remitting insulin autoimmune syndrome in a patient taking alpha-lipoic acid. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018; 2018:18–0122.
154. Karaarslan U, Isguder R, Bag O, Kislal M, Agin H, Unal N. Alpha lipoic acid intoxication, treatment and outcome. *Clin Toxicol (Phila).* 2013; 51(6):522.
155. Hadzik B, Grass H, Mayatepek E, Daldrop T, Hoehn T. Fatal non-accidental alpha-lipoic acid intoxication in an adolescent girl. *Klin Padiatr.* 2014; 226(5):292-294.
156. Parente E, Colannino G, Picconi O, Monastera G. Safety of oral alpha-lipoic acid treatment in pregnant women: a retrospective observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21(18):4219-4227.
157. Porcaro G., Brillo E., Giardina I., Di Iorio R. Alpha Lipoic Acid (ALA) effects on sub chorionic hematoma: Preliminary clinical results. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015; 19:3426–3432.
158. Gleiter CH, Schreeb KH, Freudenthaler S, et al. Lack of interaction between thioctic acid, glibenclamide and acarbose. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 48(6):819-825.
159. Prasad PD, Wang H, Huang W, et al. Molecular and functional characterization of the intestinal Na<sup>+</sup>-dependent multivitamin transporter. *Arch Biochem Biophys.* 1999; 366(1):95-106.
160. Balamurugan K, Vaziri ND, Said HM. Biotin uptake by human proximal tubular epithelial cells: cellular and molecular aspects. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 288(4):F823-831.
161. Zempleni J, Trusty TA, Mock DM. Lipoic acid reduces the activities of biotin-dependent carboxylases in rat liver. *J Nutr.* 1997; 127(9):1776-1781.
162. Zempleni J, Mock DM. Biotin biochemistry and human requirements. *J Nutr Biochem.* 1999; 10(3):128-138.

163. György P, et al. Egg-White Injury as the Result of Non absorption or Inactivation of Biotin. *Science*. (1941).
164. Sydenstricker VP, et al. "Egg White Injury" in man and its cure with a biotin concentrate. *E. Science*. 1942 Feb 13; 95(2459):176-7.
165. Hale G, Wallis NG, Perham RN. Interaction of avidin with the lipoyl domains in the pyruvate dehydrogenase multi enzyme complex: three-dimensional location and similarity to biotinyl domains in carboxylases. *Proc Biol Sci* 1992 Jun 22;248(1323):247-53.
166. Shen W, et al. R-alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine complementarily promote mitochondrial biogenesis in murine 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia*. 2008 Jan;51(1):165-74.
167. Jun DW, et al. Prevention of free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity by carnitine via reversal of mitochondrial dysfunction. *Liver Int*. 2011 Oct;31(9):1315-24.

## 51. Ουμπικινόνη (Συνένζυμο Q<sub>10</sub> - Coenzyme Q<sub>10</sub> ή CoQ<sub>10</sub>)

### Εισαγωγή

Η ουμπικινόνη ή συνένζυμο Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) αποτελεί μια λιπόφιλη κινόνη με χημικά χαρακτηριστικά παρόμοια αυτών των βιταμινών, η οποία κατατάσσεται στην οικογένεια των ουμπικινονών<sup>(1)</sup>. Το όνομά της οικογένειας των ουμπικινονών προέρχεται από την λατινική λέξη ubiquitous (=πανταχού παρών), η οποία περιγράφει την παρουσία τους και την ικανότητα σύνθεσης τους από το σύνολο των ζωντανών οργανισμών. Ως εκ τούτου και παρά την χημική και βιολογική ομοιότητα οι ουμπικινόνες δεν κατατάσσονται στις βιταμίνες.

Η ουμπικινόνη απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1940 από τους Moor και συν.<sup>(2)</sup> ως λιπόφιλη κινόνη. Το 1955 οι Festenstein και συν. ονόμασαν την κινόνη αυτή ως ουμπικινόνη<sup>(3)</sup> και λίγο αργότερα το 1957 οι Crane και συν.<sup>(4)</sup> περιέγραψαν τον σημαντικό ρόλο της ως οξειδοαναγωγικού φορέα στην αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδριακών θηλαστικών προσθέτοντας την εναλλακτική ονομασία της, συνένζυμο Q<sub>10</sub>. Η εναλλακτική ονομασία αντικατοπτρίζει τη χημική δομή της ουμπικινόνης, καθώς το γράμμα Q αποτελεί συντομογραφία της κινόνης (Quinone), ενώ ο αριθμός 10 περιγράφει τις 10 ισοπρενοειδείς πλάγιες αλυσίδες (Εικόνα 51.1).

Αποτελώντας λιπόφιλο μόριο, το CoQ<sub>10</sub> ανευρίσκεται στο σύνολο των βιολογικών μεμβρανών του οργανισμού και σε μικρότερες ποσότητες στις λιποπρωτεΐνες<sup>(1)</sup>. Η υψηλότερη ποσότητα του CoQ<sub>10</sub> εντοπίζεται στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων, καθώς είναι απαραίτητο για τη μεταφορά των ηλεκτρονίων στην

αναπνευστική αλυσίδα από τα σύμπλοκα I και II στο σύμπλοκο III, διαδραματίζοντας έτσι καθοριστικό ρόλο στην σύνθεση του ATP.

Αναλόγως της οξειδοαναγωγικής του κατάστασης το CoQ<sub>10</sub> ανευρίσκεται στον οργανισμό σε 3 επιμέρους μορφές, (Εικόνα 51.2):

1. Ως πλήρως οξειδωμένη μορφή (ουμπικινόνη-ubiquinone).
2. Ως ημικινόνη (ουμπισεμικινόνη-ubisemiquinone).
3. Ως πλήρως ανηγμένη μορφή (ουμπικινόλη-ubiquinol).

Η ικανότητα του CoQ<sub>10</sub> να δρα ως φορέας (δότης και δέκτης) δύο ηλεκτρονίων (μετατρέπόμενο από κινόνη σε κινόλη) και ως φορέας ενός ηλεκτρονίου (μετατρέπόμενο από ημικινόνη σε μια από τις άλλες 2 μορφές) είναι αυτή που ευθύνεται για τις βιολογικές του δράσεις: ως ισχυρό αντιοξειδωτικό και ως απαραίτητο συστατικό της αναπνευστικής αλυσίδας.

Ο ρόλος του CoQ<sub>10</sub> στην παραγωγή κυτταρικής ενέργειας αποτέλεσε αντικείμενο εκτεταμένων ερευνών στο δεύτερο μισό του εικοστού αιώνα. Μάλιστα το 1978, ο Βρετανός Peter Mitchell τιμήθηκε με Nobel Χημείας για τις έρευνές του σχετικά με τον ρόλο του CoQ<sub>10</sub> στους μηχανισμούς παραγωγής ενέργειας σε κυτταρικό επίπεδο.

### Μεταβολισμός CoQ<sub>10</sub>

#### Ενδογενής βιοσύνθεση CoQ<sub>10</sub>

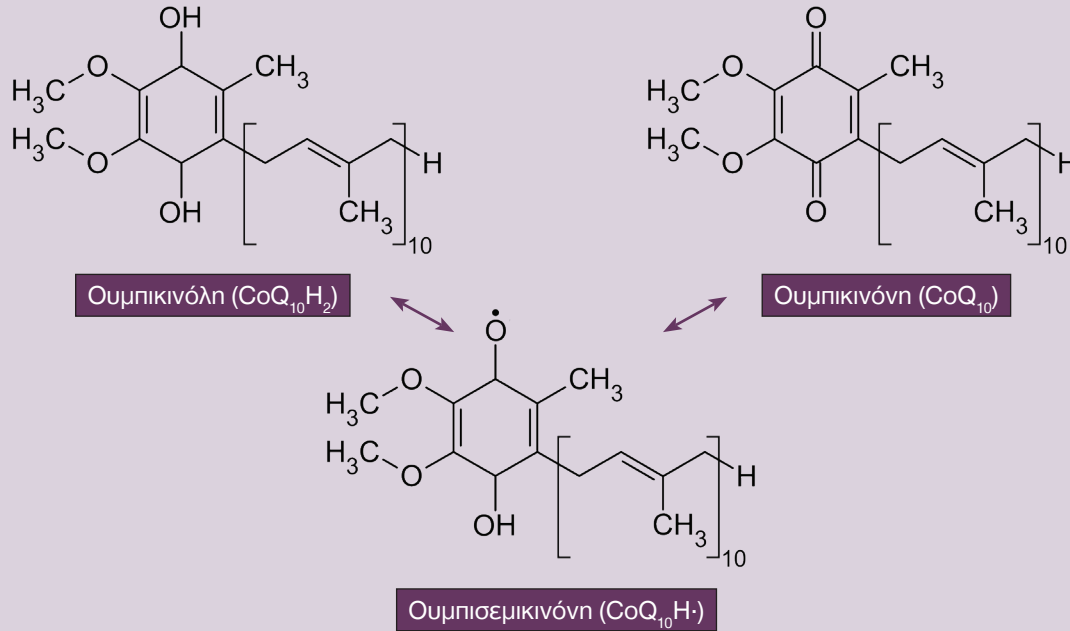
Το CoQ<sub>10</sub> συντίθεται στους περισσότερους ανθρώπινους ιστούς. Η βιοσύνθεση του περιλαμβάνει τρία κύρια στάδια:

1. Τη σύνθεση του δακτυλίου της βενζοκινόνης από 4-υδροξυβενζοϊκό, το οποίο προέρχεται είτε από την τυροσίνη είτε από την φαινυλαλανίνη.
2. Τη σύνθεση των ισοπρενοειδών πλάγιων αλυσίδων από το ακέτυλο-συνένζυμο Α (CoA) μέσω της οδού του μεβαλονικού.
3. Την επιμέρους ένωση των δύο δομών για να σχηματιστεί το συνένζυμο Q<sub>10</sub>.

Στην οδό του μεβαλονικού, το ένζυμο 3-υδροξυ-3-μέθυλο-γλουταρυλο-συνένζυμο Α αναγωγή (HMG-CoA αναγωγή), το οποίο μετατρέπει το HMG-CoA σε μεβαλονικό, είναι κοινό στις βιοσυνθετικές οδούς τόσο του CoQ<sub>10</sub> όσο και της χοληστερόλης και αποτελεί στόχο των στατινών<sup>(1)</sup>. Ως εκ τούτου σε ασθενείς



**Εικόνα 51.1:** Χημική δομή του συνενζύμου Q<sub>10</sub>. Το συνένζυμο Q<sub>10</sub> αποτελεί μια κινόνη (Quinone) με 10 ισοπρενοειδείς πλάγιες αλυσίδες. Η χημική δομή του συνενζύμου Q<sub>10</sub> αντικατοπτρίζεται στην ονομασία του.

ΟΞΕΙΔΟΑΝΑΓΩΓΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΕΝΖΥΜΟΥ Q<sub>10</sub>

**Εικόνα 51.2: Οξειδοαναγωγική κατάσταση του συνενζύμου Q<sub>10</sub>.** Το CoQ<sub>10</sub> ανευρίσκεται στον οργανισμό σε 3 επιμέρους οξειδοαναγωγικές καταστάσεις: ως πλήρως οξειδωμένη μορφή (ουμπικινόνη-ubiquinone), ως ημικινόνη (ουμπισεμικινόνη-ubisemiquinone) και ως πλήρως ανηγμένη μορφή (ουμπικινόλη-ubiquinol).

που βρίσκονται υπό φαρμακευτική αγωγή με στατίνες παρουσιάζεται διαταραχή στην ενδογενή βιοσύνθεση του CoQ<sub>10</sub>.

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι το παντοθενικό οξύ (βιταμίνη B5) αποτελεί πρόδρομο του συνενζύμου A και η πυριδοξίνη (βιταμίνη B6), με τη μορφή της 5-φωσφορικής πυριδοξάλης, απαιτείται για τη μετατροπή της τυροσίνης σε 4-υδροξυφαινυλοπυρουβικό οξύ που αποτελεί το πρώτο βήμα στη βιοσύνθεση της δομής βενζοκινόνης του CoQ<sub>10</sub>. Ως εκ τούτου, τόσο το παντοθενικό οξύ, όσο και η πυριδοξίνη, απαιτούνται για την επαρκή βιοσύνθεση του CoQ<sub>10</sub>. Εντούτοις δεν έχει καθοριστεί σε ποιο βαθμό η βιοσυνθετική οδός του συνενζύμου Q<sub>10</sub> μπορεί να επηρεαστεί από την διατροφική ανεπάρκεια του παντοθενικού οξέος και/ή της βιταμίνης B6.

## Εξωγενώς προσλαμβανόμενο CoQ<sub>10</sub>

### Διατροφικές πηγές CoQ<sub>10</sub>

Αν και η διατροφική πρόσληψη συμβάλλει έως και στο 25% περίπου του CoQ<sub>10</sub> του πλάσματος, επί του παρόντος δεν έχουν καθοριστεί συγκεκριμένες διατροφικές συστάσεις τόσο από το Ινστιτούτο Ιατρικής των ΗΠΑ και από την EFSA <sup>(5)</sup>. Η μέση ημερήσια διατροφική πρόσληψη του CoQ<sub>10</sub>, όπως αυτή έχει καθοριστεί από μελέτες

στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων κυμαίνεται μεταξύ 3 έως 6 mg <sup>(6)</sup>. Ο βαθμός στον οποίο η διατροφική κατανάλωση συμβάλλει στην αύξηση της ιστικής συγκέντρωσης του CoQ<sub>10</sub> δεν έχει καθοριστεί.

Πλούσιες διατροφικές πηγές CoQ<sub>10</sub> αποτελούν κυρίως το κρέας, τα πουλερικά και τα ψάρια. Λοιπές καλές πηγές αποτελούν το έλαιο σόγιας, καλαμποκιού και κανόλας, το ελαιόλαδο, οι ξηροί καρποί και οι σπόροι <sup>(6-9)</sup>. Τα φρούτα, τα λαχανικά, τα αυγά και τα γαλακτοκομικά προϊόντα αποτελούν μέτριες διατροφικές πηγές CoQ<sub>10</sub> <sup>(6-9)</sup>. Οι βασικές διατροφικές πηγές CoQ<sub>10</sub> παρατίθενται στον **Πίνακα 51.1**.

### Συμπληρώματα διατροφής CoQ<sub>10</sub>

Τα συμπληρώματα CoQ<sub>10</sub> διακρίνονται σε 2 επιμέρους μορφές: τα συμπληρώματα ουμπικινόνης και τα συμπληρώματα ουμπικινόλης.

#### Συμπληρώματα ουμπικινόνης (CoQ<sub>10</sub>)

Τα συμπληρώματα ουμπικινόνης περιέχουν το CoQ<sub>10</sub> στην οξειδωμένη μορφή του. Αποτέλεσαν την πρώτη μορφή συμπληρωμάτων CoQ<sub>10</sub> που κυκλοφόρησε καθώς η ιδιότητα της ουμπικινόνης να παραμένει σε στα-

ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΣΕ ΣΥΝΕΝΖΥΜΟ Q <sub>10</sub>		
Διατροφική πηγή	Ποσότητα	Συνένζυμο Q <sub>10</sub> (mg)
Μοσχάρι	85 gr	2,6
Ρέγγα, μαριναρισμένη	85 gr	2,3
Κοτόπουλο τηγανητό	85 gr	1,4
Σογιέλαιο	1 κουταλιά της σούπας	1,3
Έλαιο κανόλας	1 κουταλιά της σούπας	1,0
Πέστροφα	85 gr	0,9
Φιστίκια, ψητά	28,3 gr	0,8
Σουσάμι, καβουρδισμένο	28,3 gr	0,7
Φιστίκια Αιγίνης, καβουρδισμένα	28,3 gr	0,6
Μπρόκολο, βρασμένο	½ φλιτζάνι	0,5
Κουνουπίδι, βρασμένο	½ φλιτζάνι	0,4
Πορτοκαλί	1 μεσαίου μεγέθους	0,3
Φράουλες	½ φλιτζάνι	0,1
Αυγό βραστό	1 μεσαίου μεγέθους	0,1

Πίνακας 51.1: Περιεκτικότητα τροφίμων σε Συνένζυμο Q<sub>10</sub>.

θερή κατάσταση καθιστά εύκολη την παρασκευή τους. Οι συνήθεις δόσεις των συμπληρωμάτων ουμπικινόνης είναι σημαντικά υψηλότερες από την τυπική εκτιμώμενη διατροφική πρόσληψη και κυμαίνονται μεταξύ 30 και 200 mg. Λόγω της συμμετοχής της ουμπικινόνης στην παραγωγή κυτταρικής ενέργειας συχνά προστίθεται σε χαμηλότερες δόσεις (10 - 30 mg) και σε πολυβιταμίνες. Η ουμπικινόνη είναι εντόνως λιπόφιλο μόριο και γιαυτό τα συμπληρώματα ουμπικινόνης συνιστάται να λαμβάνονται με το γεύμα. Επίσης ημερήσιες δόσεις που υπερβαίνουν τα 100 mg συνιστάται να λαμβάνονται ανά 8ωρο ή 12ωρο <sup>(10)</sup>. Αξίζει πάντως να επισημανθεί ότι το ποσοστό της από του στόματος χορηγούμενης ουμπικινόνης το οποίο φτάνει στην συστηματική κυκλοφορία είναι μικρότερο του 5% <sup>(11)</sup>. Για τον λόγο αυτό σε καταστάσεις που απαιτείται η σημαντική αύξηση των επιπέδων συνενζύμου Q<sub>10</sub> του πλάσματος, όπως είναι η θεραπεία της ανεπάρκειας του Q<sub>10</sub>, χορηγούνται πολύ υψηλές δόσεις ουμπικινόνης: 1.200 - 3.000 mg ημερησίως σε ενήλικες και 30 mg/kg/ημέρα σε παιδιά <sup>(12)</sup>.

### Συμπληρώματα ουμπικινόλης (CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub>)

Η ουμπικινόλη αποτελεί την ανηγμένη μορφή του συνενζύμου Q<sub>10</sub> και αντιπροσωπεύει το 90% του συνόλου του συνενζύμου Q<sub>10</sub> του οργανισμού. Τα συμπληρώματα ουμπικινόλης κυκλοφόρησαν σχετικά προσφάτως, καθώς η διαδικασία παρασκευής τους είναι αρκετά δύσκολη λόγω της εξαιρετικά ασταθούς μορφής της ουμπικινόλης. Εντούτοις λόγω της υδρόφιλης φύσης της είναι σημαντικά πιο βιοδιαθέσιμη εν συγκρίσει με την ουμπικινόνη <sup>(13-15)</sup>. Με βάση μελέτες βιοδιαθεσιμότητας η ουμπικινόλη φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα του συνενζύμου Q<sub>10</sub> του πλάσματος 8 φορές περισσότερο εν συγκρίσει με την αντίστοιχη δόση ουμπικινόνης (**Εικόνα 51.3**).

Ωστόσο, παρά το συγκριτικό πλεονέκτημα φαρμακοκινητικής της ουμπικινόλης, η πλειοψηφία των διεξαχθέντων μελετών με συνένζυμο Q<sub>10</sub> στον άνθρωπο έχει διεξαχθεί με ουμπικινόνη, κάτι που οφείλεται στην μεγαλύτερη χρονική διάρκεια εμπορικής κυκλοφορίας της.



### Συμπληρώματα και επηρεασμός της ιστικής συγκέντρωσης του CoQ<sub>10</sub>

Ένα σημαντικό ερώτημα που αφορά στα συμπληρώματα Q<sub>10</sub> είναι το κατά πόσον η χορήγηση τους συνοδεύεται από αύξηση της ιστικής συγκέντρωσης. Το ερώτημα αυτό είναι σημαντικό, καθώς η αύξηση της ιστικής συγκέντρωσης του CoQ<sub>10</sub> αποτελεί αναγκαίο προαπαιτούμενο βιολογικής δράσης.

Έχει αποδειχθεί ότι τα συμπληρώματα Q<sub>10</sub> αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του CoQ<sub>10</sub> στο πλάσμα και τις κυκλοφορούσες λιποπρωτεΐνες<sup>(16-18)</sup>. Μάλιστα η αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα είναι δόσοεξαρτώμενη έως την ημερήσια δόση των 2.400 mg, όπου και παρουσιάζεται plateau των επιπέδων<sup>(19,20)</sup>. Εντούτοις η ιστική πρόσληψη του CoQ<sub>10</sub> εκτός των επιπέδων CoQ<sub>10</sub> του πλάσματος φαίνεται να εξαρτάται τόσο από το ιστικό status του Q<sub>10</sub>, όσο και από το είδος του ιστού. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η πρόσληψη του CoQ<sub>10</sub> από τους περιφερικούς ιστούς είναι πιθανώς περιορισμένη λόγω της ενδογενούς σύνθεσης<sup>(21)</sup>. Ωστόσο, σε καταστάσεις στις οποίες επηρεάζεται το ενδοκυττάριο status του CoQ<sub>10</sub> (όπως σε παθολογικές καταστάσεις οπότε και απαιτούνται υψηλότερες ποσότητες ή στη γήρανση οπότε και διαταράσσεται η ενδογενής βιοσυνθετική ικανότητα του οργανισμού), η ιστική πρόσληψη αυξάνεται<sup>(22-24)</sup>. Τέλος, σε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση του 2007 επισημάνθηκε ότι η ιστική πρόσληψη διαφέρει από ιστό σε ιστό, καθώς αναλόγως του ιστού απαιτούνται διαφορετικά όρια CoQ<sub>10</sub> πλάσματος<sup>(11)</sup>.

### Απορρόφηση CoQ<sub>10</sub>

Αποτελώντας λιπόφιλη ουσία η απορρόφηση του CoQ<sub>10</sub> γίνεται με τους ίδιους μηχανισμούς με τους οποίους γίνεται η απορρόφηση των λιπιδίων από τον γαστρεντερικό αυλό και προσομοιάζει σημαντικά με την απορρόφηση της βιταμίνης E. Συγκεκριμένα απαιτείται ο σχηματισμός χυλομικρού, κάτι που προϋποθέτει φυσιολογική λειτουργία του παγκρέατος και φυσιολογική παραγωγή και έκκριση της χολής. Το χυλομικρό απορροφάται είτε άμεσα μέσω παθητικής διάχυσης, είτε με ενεργητική μεταφορά και μέσω της λεμφικής κυκλοφορίας εισέρχεται στο ήπαρ και στη συστηματική κυκλοφορία<sup>(25)</sup>.

Η απορρόφηση του CoQ<sub>10</sub> της διατροφής αυξάνει παρουσία λιπιδίων, κάτι που ισχύει και για την απορρόφηση του CoQ<sub>10</sub> των συμπληρωμάτων η οποία αυξάνεται όταν λαμβάνονται με το γεύμα. Η φυσιολογική γαστρική λειτουργία και πέψη συμβάλλει στην απελευθέρωση του CoQ<sub>10</sub> της διατροφής από το εκάστοτε διατροφικό υπόστρωμα και είναι προαπαιτούμενη για την απορρόφηση του. Αντιθέτως δεν είναι προαπαιτούμενη για την απορρόφηση του CoQ<sub>10</sub> των συμπληρωμάτων.

Δεν έχει καθοριστεί συγκεκριμένο τμήμα του λεπτού εντέρου το οποίο να είναι εξειδικευμένο για την απορρόφηση του CoQ<sub>10</sub>. Δεδομένα από in vitro μελέτες και μελέτες σε επίμυες καταδεικνύουν ότι το CoQ<sub>10</sub> ανάγεται σε ουμπικινόλη κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την απορρόφηση του από τον εντερικό βλεννογόνο<sup>(25,26)</sup>.

Η υδρόφοβη φύση του CoQ<sub>10</sub>, σε συνδυασμό με την μειωμένη διαλυτότητα του στο λίπος και το μεγάλο μοριακό του βάρος, καθιστούν το διατροφικής προέλευσης CoQ<sub>10</sub> ως μια πτωχά απορροφούμενη ουσία (2-3% του συνόλου)<sup>(27)</sup>. Σαν γενικός κανόνας ισχύει ότι η απορρόφηση του CoQ<sub>10</sub> διατροφικής προέλευσης είναι αντιστρόφως ανάλογη της λαμβανόμενης ποσότητας. Κατ'αντιστοιχίαν με το CoQ<sub>10</sub> διατροφικής προέλευσης και το CoQ<sub>10</sub> των συμπληρωμάτων χαρακτηρίζεται από πτωχή απορρόφηση.

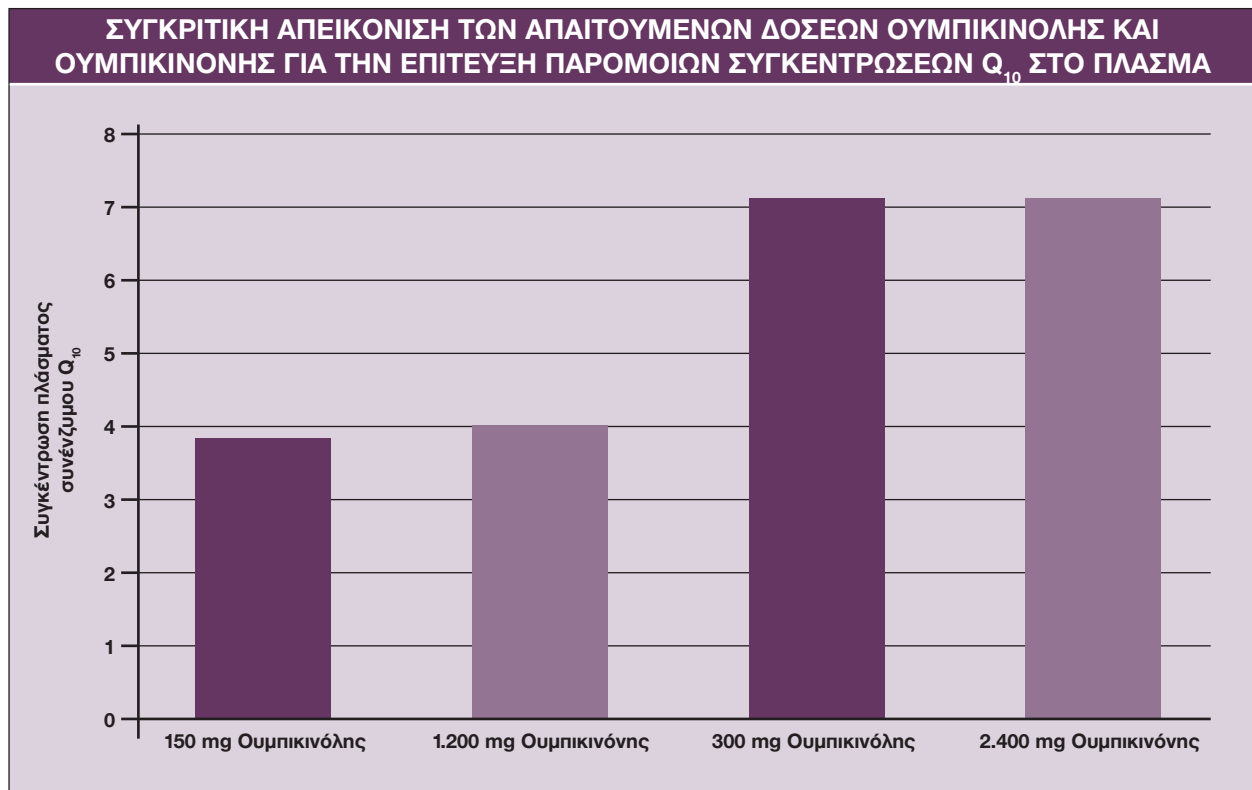
Η απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα του CoQ<sub>10</sub> των συμπληρωμάτων εξαρτάται από:

1. την χημική δομή του CoQ<sub>10</sub> (η ουμπικινόλη λόγω της υδρόφιλης φύσης της είναι σημαντικά πιο βιοδιαθέσιμη εν συγκρίσει με την ουμπικινόνη<sup>(13-15)</sup>),
2. την φαρμακοτεχνική μορφή (η εντεροδιαλυτή κάψουλα με ελαιώδες διαλυτοποιημένο εναιώρημα CoQ<sub>10</sub> αποτελεί την φαρμακοτεχνική μορφή με την υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα<sup>(28-30)</sup>),
3. και από την λαμβανόμενη δόση (η αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα είναι δόσοεξαρτώμενη έως την ημερήσια δόση των 2.400 mg, όπου και παρουσιάζεται plateau των επιπέδων<sup>(19,20)</sup>).

Κατά την απορρόφηση, η ουμπικινόλη ενσωματώνεται στο χυλομικρό σε λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριακυλογλυκερόλη. Εν συνεχεία παραμένει στα υπολειμματικά σωματίδια (remnants) των χυλομικρών τα οποία σχηματίζονται με την επίδραση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και μέσω αυτών προσλαμβάνεται ταχέως από το ήπαρ. Στο ήπαρ το CoQ<sub>10</sub> ενσωματώνεται στις λιποπρωτεΐνες και επανεκκρίνεται στην συστηματική κυκλοφορία με ένα μηχανισμό που προσομοιάζει αυτού της α-τοκοφερόλης<sup>(31,32)</sup>. Το μεγαλύτερο ποσοστό του CoQ<sub>10</sub> ενσωματώνεται στις VLDL και LDL (περίπου 65%), ενώ το υπόλοιπο ενσωματώνεται στην HDL (περίπου 25%).

### Συστηματική κυκλοφορία CoQ<sub>10</sub>

Το CoQ<sub>10</sub> ανευρίσκεται στη συστηματική κυκλοφορία σχεδόν ολοκληρίαν συνδεδεμένο με τις λιποπρωτεΐνες, συμβάλλοντας πιθανόν στην προστασία τους από την οξειδωση<sup>(22)</sup>. Το 95% του CoQ<sub>10</sub> της συστηματικής κυκλοφορίας βρίσκεται σε μορφή ουμπικινόλης<sup>(33,34)</sup>. Μεταξύ των κυττάρων του αίματος, τα λεμφοκύτταρα και τα αιμοπετάλια περιέχουν σημαντικές ποσότητες CoQ<sub>10</sub>



**Εικόνα 51.3:** Συγκριτική απεικόνιση των δόσεων Ουμπικινόλης και Ουμπικινόνης που απαιτούνται για την επίτευξη παρόμοιων συγκεντρώσεων συνενζύμου  $Q_{10}$  στο πλάσμα. Η ουμπικινόλη φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα του συνενζύμου  $Q_{10}$  του πλάσματος 8 φορές περισσότερο εν συγκρίσει με την αντίστοιχη δόση ουμπικινόνης (Faloon, 2007).

ενώ τα ερυθρά αιμοσφαίρια που δεν διαθέτουν μιτοχόνδρια περιέχουν μια πολύ μικρή ποσότητα η οποία ανευρίσκεται πρωτίστως στις μεμβράνες των υπόλοιπων οργανιδίων τους <sup>(22)</sup>.

### Ιστική πρόσληψη του $CoQ_{10}$

Όπως προαναφέρθηκε, σε φυσιολογικές συνθήκες το  $CoQ_{10}$  της συστηματικής κυκλοφορίας δεν προσλαμβάνεται καθόλου ή προσλαμβάνεται σε ελάχιστες ποσότητες από τους περιφερικούς ιστούς, καθώς η *de novo* σύνθεση του στο σύνολο των ιστών του οργανισμού, επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών.

Σε αύξηση των επιπέδων του  $CoQ_{10}$  της συστηματικής κυκλοφορίας (όπως συμβαίνει σε λήψη συμπληρωμάτων  $CoQ_{10}$ ) και σε καταστάσεις στις οποίες επηρεάζεται το ενδοκυττάριο status του  $CoQ_{10}$  (όπως σε παθολογικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από οξειδωτικό στρες) οπότε και απαιτούνται υψηλότερες ποσότητες ή στη γήρανση οπότε και διαταράσσεται η ενδογενής βιοσυνθετική ικανότητα του οργανισμού), η ιστική πρόσληψη αυξάνεται <sup>(22-24)</sup>. Η ιστική πρόσληψη διαφέρει από ιστό σε ιστό, καθώς αναλόγως του ιστού απαιτούνται διαφορετικά όρια  $CoQ_{10}$  πλάσματος <sup>(11)</sup>. Συγκεκριμένα η πρόσληψη του  $CoQ_{10}$  από τα μυοκαρδιακά κύτταρα και τους εγκεφαλικούς νευρώνες βρίσκεται σε άμεση

συνάρτηση με τα επίπεδα  $CoQ_{10}$  του πλάσματος <sup>(22)</sup>.

### Ιστική κατανομή του $CoQ_{10}$

Το  $CoQ_{10}$  ανευρίσκεται στο σύνολο των ιστών του οργανισμού, με την συνολική ποσότητα να ανέρχεται στο 0,5 - 1,5 gr στον υγιή ενήλικα <sup>(35)</sup>. Κατά κανόνα ιστοί με αυξημένες ενεργειακές ανάγκες, όπως η καρδιά, οι νεφροί και το ήπαρ περιέχουν υψηλότερες ποσότητες  $CoQ_{10}$  ανά γραμμάριο ξηρού βάρους. Όντας λιπόφιλο μόριο, η ιστική κατανομή του  $CoQ_{10}$  εξαρτάται εκτός της μεταβολικής δραστηριότητας και από την περιεκτικότητα του ιστού σε λιπίδια.

Η οξειδοαναγωγική κατάσταση του  $CoQ_{10}$  εμφανίζει επίσης διαφορές αναλόγως της ιστικής του κατανομής. Αν και η μεγαλύτερη ποσότητα του  $CoQ_{10}$  ανευρίσκεται στις ανηγμένες μορφές της ουμπισεμικινόνης και της ουμπικινόλης, σε ιστούς με υψηλά επίπεδα οξειδωτικού στρες, όπως είναι ο εγκέφαλος και οι πνεύμονες, ανευρίσκεται ως ουμπικινόνη <sup>(33,34)</sup>. Η ιστική κατανομή και η οξειδοαναγωγική κατάσταση του  $CoQ_{10}$  στον ανθρώπινο οργανισμό περιγράφονται στον **Πίνακα 51.2**.

Το  $CoQ_{10}$  ανευρίσκεται σε πολύ χαμηλή συγκέντρωση και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (περίπου 9 pmol/l), με το μεγαλύτερο ποσοστό να είναι σε μορφή ουμπικινόλης <sup>(36)</sup>.

### ΙΣΤΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΟΑΝΑΓΩΓΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ CoQ<sub>10</sub>

Ιστός	Περιεκτικότητα CoQ <sub>10</sub> (nmol/g)	Οξειδοαναγωγική κατάσταση (ως % CoQ <sub>10</sub> που βρίσκεται σε ανηγμένη μορφή (ουμπικινόλη))
Καρδιά	132,0	61,0
Νεφρός	77,0	75,0
Ήπαρ	63,6	95,0
Μύες	46,0	65,0
Εγκέφαλος	15,5	23,0
Έντερο	13,3	95,0
Πνεύμονες	9,2	25,0
Πλάσμα (mmol/l)	1,1	96,0

Πηγές: Aberg et al. <sup>(33)</sup>, Miles et al. <sup>(34)</sup>.

Πίνακας 51.2: Ιστική κατανομή και οξειδοαναγωγική κατάσταση του CoQ<sub>10</sub>.

Εντός του κυττάρου το μεγαλύτερο μέρος του CoQ<sub>10</sub> (40–50% της συνολικής ενδοκυττάριας συγκέντρωσης) εντοπίζεται στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη, αντικατοπτρίζοντας τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει στην παραγωγή κυτταρικής ενέργειας. Το υπόλοιπο ενδοκυττάριο CoQ<sub>10</sub> ανευρίσκεται στις μεμβράνες των υπόλοιπων κυτταρικών οργανιδίων και ως ελεύθερο στο κυτταρόπλασμα <sup>(22)</sup>.

### Καταβολισμός και απέκκριση του CoQ<sub>10</sub>

Τα δεδομένα για τον καταβολισμό και την απέκκριση του CoQ<sub>10</sub> είναι σχετικά περιορισμένα. Από πειράματα σε επίμυες Γουινέας φαίνεται ότι ο κύριος μεταβολίτης του CoQ<sub>10</sub> αποτελεί ένα γλυκουρονίδιο (2,3 διμεθόξυ-5 μέθυλο-6 (3'-μέθυλ-5'-καρβόξυ-2'-πεντετυλ)-1,4-βενζο-ϋδροκινόνη) το οποίο παράγεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται μέσω της χολής <sup>(22)</sup>. Εκτός του συγκεκριμένου μεταβολίτη έχουν απομονωθεί και φωσφορυλιωμένοι μεταβολίτες, οι οποίοι φαίνεται ότι διαθέτουν κάποια λειτουργική/μεταβολική δράση. Η κύρια οδός απέκκρισης των συγκεκριμένων μεταβολιτών είναι η νεφρική <sup>(25,26)</sup>.

Ο μεταβολισμός του CoQ<sub>10</sub> απεικονίζεται σχηματικά στην **εικόνα 51.4**.

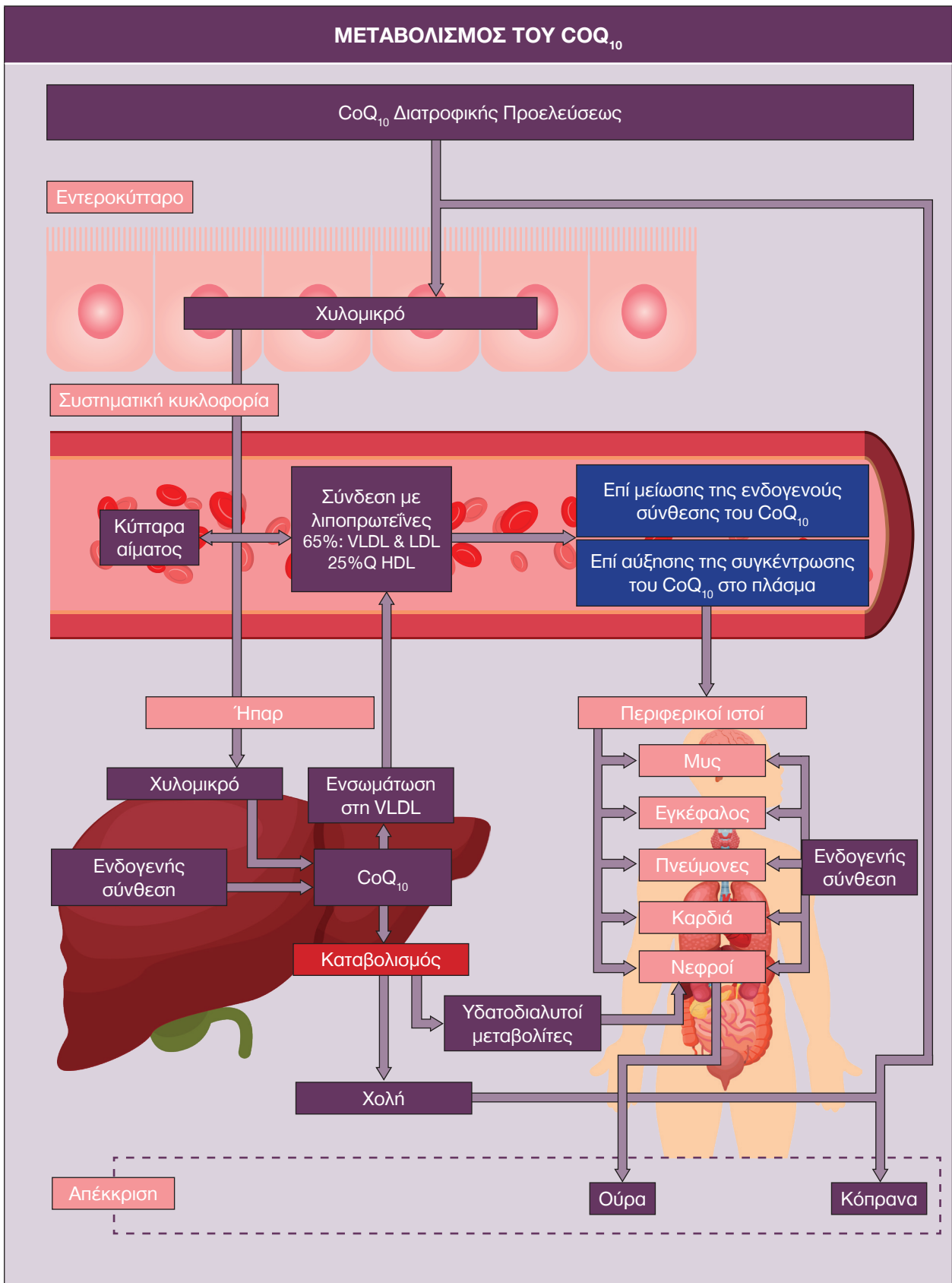
## Βιολογικός ρόλος CoQ<sub>10</sub>

### Παραγωγή ATP

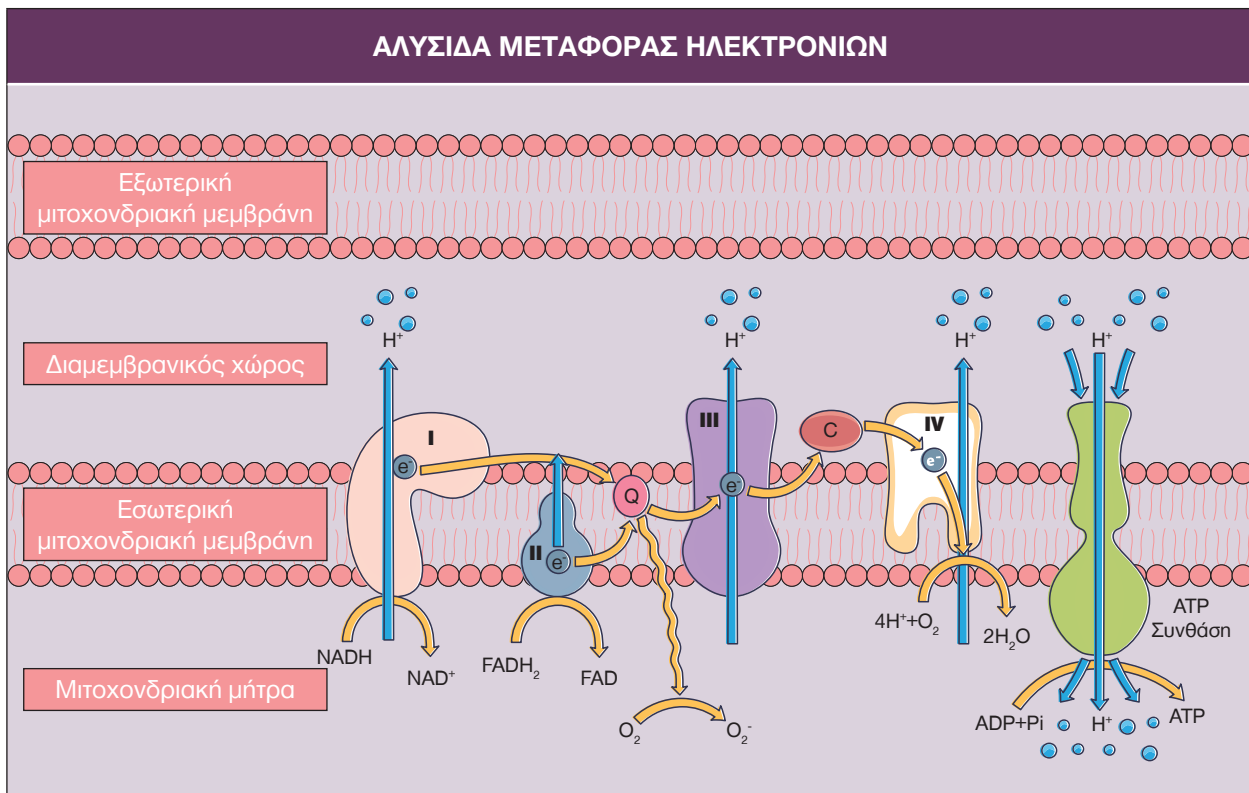
Ο σημαντικότερος ίσως βιολογικός ρόλος του CoQ<sub>10</sub> είναι η συμμετοχή του στην οξειδωτική φωσφορυλίωση και στην παραγωγή κυτταρικής ενέργειας υπό τη μορφή του ATP. Συγκεκριμένα το CoQ<sub>10</sub> αποτελεί μέρος της μιτοχονδριακής αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, μεταφέροντας ηλεκτρόνια από τα σύμπλοκα I (οξειδοαναγωγία του ζεύγους NADH-Q) και II (αναγωγία του ηλεκτρικού) στο σύμπλοκο III (οξειδοαναγωγία του ζεύγους Q-κυτοχρώματος C) (**Εικόνα 51.5**). Η μεταφορά των ηλεκτρονίων είναι απαραίτητη για την πρόκληση της ηλεκτροχημικής βαθμίδωσης των πρωτονίων στις δυο πλευρές της μιτοχονδριακής μεμβράνης, η οποία με την σειρά της παρέχει την ενέργεια για την σύνθεση του ATP <sup>(1)</sup>.

### Λυσοσωμική λειτουργία

Η βασική λειτουργία των λυσοσωμάτων περιλαμβάνει την πέψη και αποδόμηση των κυτταρικών μακρομορίων. Η διάσπαση των μακρομορίων γίνεται μέσω υδρολυτικών ενζύμων, η βέλτιστη λειτουργία των οποίων απαιτεί



Εικόνα 51.4: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού του CoQ<sub>10</sub>.



**Εικόνα 51.5: Αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων.** Το CoQ<sub>10</sub> αποτελεί μέρος της μιτοχονδριακής αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, μεταφέροντας ηλεκτρόνια από τα σύμπλοκα I και II στο σύμπλοκο III.

**C:** Κυτόχρωμα C, **e<sup>-</sup>:** ηλεκτρόνιο, **H<sup>+</sup>:** πρωτόνιο, **Q:** συνένζυμο Q10, **FADH<sub>2</sub>:** Ηλεκτρικό, **FAD:** Φουμαρικό

όξινο pH που επιτυγχάνεται με την ροή πρωτονίων στο εσωτερικό των λυσοσωμάτων. Οι λυσοσωμικές μεμβράνες περιέχουν σχετικά υψηλή συγκέντρωση CoQ<sub>10</sub>, το οποίο προκαλώντας ροή πρωτονίων στο εσωτερικό των λυσοσωμάτων συμβάλλει στη διατήρηση του όξινου pH και της βέλτιστης λυσοσωμικής λειτουργίας<sup>(16,37)</sup>.

## Σύνθεση Πυριμιδινών

Μια από τις λιγότερο γνωστές δράσεις του CoQ<sub>10</sub> είναι η συμμετοχή του στη de novo σύνθεση των πυριμιδινών. Συγκεκριμένα το μιτοχονδριακό CoQ<sub>10</sub> μεσολαβεί στην οξείδωση του διϋδροοροτικού σε οροτικό<sup>(38)</sup>, το οποίο εν συνεχεία ενώνεται με την 5-φωσφο-1-πυροφωσφορική ριβόζη (PRPP) και σχηματίζεται το οροτιδυλικό. Το οροτιδυλικό στη συνέχεια αποκαρβοξυλιώνεται σε ουριδυλικό (UMP), το οποίο αποτελεί κύριο πυριμιδινικό νουκλεοτίδιο, πρόδρομο του RNA.

## Αντιοξειδωτική λειτουργία

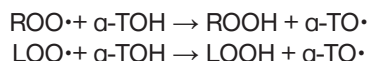
Στην ανηγμένη του μορφή (ως ουμπικινόλη - CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub>), το συνένζυμο Q<sub>10</sub> αποτελεί ένα εξαιρετικά αποτελεσματικό λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό που προστατεύει τις κυτταρικές μεμβράνες και τις λιποπρωτεΐνες από την λιπιδική υπεροξείδωση.

Η σημασία της αντιοξειδωτικής δράσης της ουμπικινόλης στις κυτταρικές μεμβράνες φαίνεται από το ότι η παρουσία της σε αυτές συνοδεύεται από την αντίστοιχη παρουσία ένζυμων τα οποία είναι ικανά να ανάγουν εκ νέου το οξειδωμένο CoQ<sub>10</sub> σε CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub> (όπως είναι οι NAD(P)H οξειδοαναγωγάσες)<sup>(39)</sup>. Αντίστοιχα η σημασία της αντιοξειδωτικής δράσης της ουμπικινόλης στις λιποπρωτεΐνες φαίνεται από το ότι αποτελεί την πρώτη αντιοξειδωτική ουσία που καταναλώνεται επί οξείδωσης της LDL και η παρουσία της περιορίζει τις ανάγκες σε άλλα αντιοξειδωτικά (όπως η α-τοκοφερόλη) μειώνοντας την κατανάλωση της<sup>(40)</sup>.

Εκτός της άμεσης αντιοξειδωτικής δράσης, η ουμπικινόλη διαθέτει και έμμεσες αντιοξειδωτικές ιδιότητες καθώς συμβάλλει στην αναγέννηση λοιπών αντιοξειδωτικών όπως η α-τοκοφερόλη και το ασκορβικό (βιταμίνη C)<sup>(39)</sup>.

Ιδιαίτερα, η αλληλεπίδραση της ουμπικινόλης με την α-τοκοφερόλη και η αναγέννηση της τελευταίας αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους ομοιοστατικούς μηχανισμούς του οργανισμού στην αντιμετώπιση του οξειδωτικού στρες. Η α-τοκοφερόλη αποτελεί το κατ'εξοχήν λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό που προστατεύει τις κυτταρικές μεμβράνες και τις λιποπρωτεΐνες από την λιπιδική

υπεροξειδωση. Στον κλασικό μηχανισμό της λιπιδικής υπεροξειδωσης, η α-τοκοφερόλη εξουδετερώνει τόσο τις ελεύθερες ρίζες που προκαλούν την έναρξη της λιπιδικής υπεροξειδωση (ROO•), όσο και τις ελεύθερες ρίζες που προκύπτουν απόρροια της λιπιδικής υπεροξειδωσης (LOO•). Η εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών, γίνεται διά μέσου του φαινολικού υδροξυλίου της α- τοκοφερόλης (α-TOH), που βρίσκεται στο χρωματολικό της δακτύλιο. Και στις δύο περιπτώσεις, παράγεται η τοκοφεροξυλική ρίζα (α-TO•) που είναι λιγότερο δραστική, επειδή σταθεροποιείται με συντονισμό και έτσι δε διαδίδει εύκολα τη λιπιδική υπεροξειδωση.



Η συγκέντρωση της α- τοκοφερόλης στις λιποπρωτεΐνες είναι πάρα πολύ μικρή σε σχέση με τα πολυακόρεστα λιπίδια (41), κάτι που έρχεται σε αντίθεση με την ισχυρή αντιοξειδωτική της ικανότητα. Το συγκεκριμένο παράδοξο εξηγείται από το ότι η τοκοφεροξυλική ρίζα ανάγεται εκ νέου σε α- τοκοφερόλη επιτρέποντας την εκ νέου συμμετοχή της στην εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών. Η αναγωγή της γίνεται με την παρουσία

άλλων αντιοξειδωτικών (42,43), ένα εκ των οποίων είναι η ουμπικινόλη.

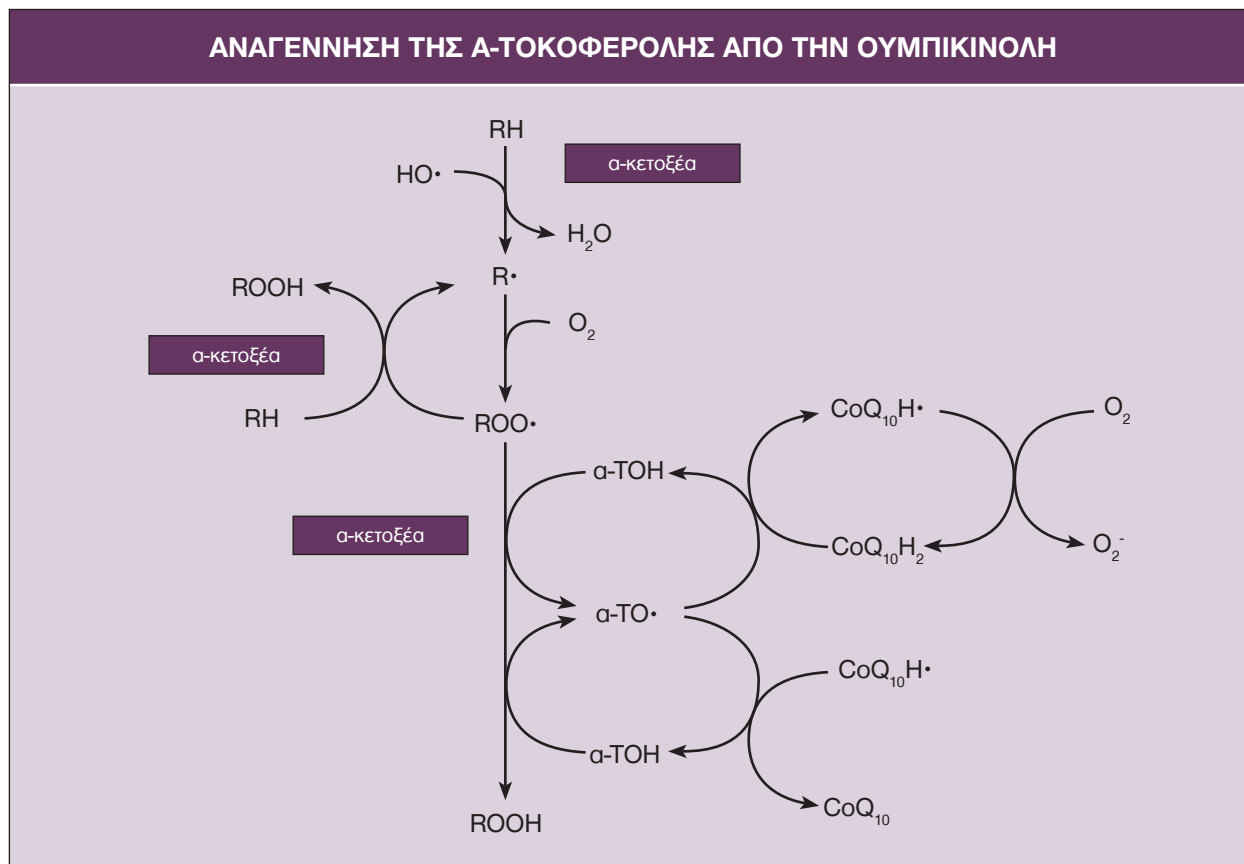
Η ουμπικινόλη ανάγει την τοκοφεροξυλική ρίζα σε α-τοκοφερόλη και η ίδια οξειδώνεται σε ημικινόνη (CoQ<sub>10</sub>H•). Η CoQ<sub>10</sub>H• με την σειρά της, είτε αντιδρά με το οξυγόνο (O<sub>2</sub>) σχηματίζοντας ανιόν υπεροξειδίου (•O<sub>2</sub>-), η οποία αποτελεί λιγότερο αντιδραστική ελεύθερη ρίζα εν συγκρίσει από τη LOO•, είτε αναγάγει την α-TO• σε α-τοκοφερόλη, με αποτέλεσμα το σχηματισμό πλήρως οξειδωμένου συνενζύμου Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>-ουμπικινόνη), το οποίο αποτελεί εξαιρετικά σταθερή ένωση που δεν αλληλεπιδρά με το O<sub>2</sub> (40,44) (Εικόνα 51.6).

### Ανεπάρκεια CoQ<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub> deficiency)

Η ανεπάρκεια CoQ<sub>10</sub> διακρίνεται σε συγγενή και επίκτητο.

#### Συγγενής ανεπάρκεια CoQ<sub>10</sub>

Η συγγενής ανεπάρκεια CoQ<sub>10</sub> διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή.



**Εικόνα 51.6: Αναγέννηση της α-τοκοφερόλης από την Ουμπικινόλη.** Η ουμπικινόλη ανάγει την τοκοφεροξυλική ρίζα (α-TO•) σε α-τοκοφερόλη και η ίδια οξειδώνεται σε ημικινόνη (CoQ<sub>10</sub>H•). Η CoQ<sub>10</sub>H• με την σειρά της, είτε αντιδρά με το οξυγόνο (O<sub>2</sub>) σχηματίζοντας ανιόν υπεροξειδίου (•O<sub>2</sub>-), η οποία αποτελεί λιγότερο αντιδραστική ελεύθερη ρίζα εν συγκρίσει από τη LOO•, είτε αναγάγει την α-TO• σε α-τοκοφερόλη, με αποτέλεσμα το σχηματισμό πλήρως οξειδωμένου συνενζύμου Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>-ουμπικινόνη).

### Πρωτοπαθής ανεπάρκεια CoQ<sub>10</sub>

Η πρωτοπαθής ανεπάρκεια CoQ<sub>10</sub> αποτελεί μια σπάνια κληρονομική διαταραχή η οποία προκαλείται από μεταλλάξεις σε γονίδια που εμπλέκονται στη βιοσυνθετική οδό του συνενζύμου. Μέχρι σήμερα, έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις σε εννέα από αυτά τα γονίδια <sup>(1)</sup>. Κλινικά αποτελεί μια ετερογενή διαταραχή που χαρακτηρίζεται από νευρολογικά συμπτώματα (επιληπτικές κρίσεις, καθυστέρηση ανάπτυξης, αταξία) και μυϊκή αδυναμία. Η συμπτωματολογία προκύπτει απόρροια της διαταραχής της φυσιολογικής λειτουργίας της αναπνευστικής αλυσίδας. Έχουν περιγραφεί πέντε κύριοι φαινότυποι αναλόγως της συνοδού προεξάρχουσας συμπτωματολογίας:

1. Εγκεφαλοπάθεια (παρατηρούνται αυξημένη CPK ορού, υποτροπιάζουσα μυοσφαιρινουρία, γαλακτική οξέωση).
2. Παρεγκεφαλιδική αταξία και ατροφία παιδικής ηλικίας (παρατηρούνται νευροπάθεια και υπογοναδισμός).
3. Βρεφική πολυσυστηματική μορφή (παρατηρούνται νυσταγμός, οπτική ατροφία, αισθητηριακή απώλεια ακοής, δυστονία, ταχέως εξελισσόμενη νεφροπάθεια).
4. Σπειραματονεφρίτιδα.
5. Μυοπάθεια (παρατηρούνται δυσανεξία στην άσκηση, κόπωση και αυξημένη CPK ορού).

Ενώ η πλειονότητα των μιτοχονδριακών διαταραχών της αναπνευστικής αλυσίδας δύσκολα επιδέχεται αποτελεσματικής θεραπείας, στην πρωτοπαθή ανεπάρκεια CoQ<sub>10</sub> η χορήγηση συμπικνίνης βελτιώνει την μυϊκή συμπτωματολογία σε ορισμένους ασθενείς <sup>(45)</sup>, ενώ η χορήγηση ουμπικινόλης βελτιώνει μερικώς την νευρολογική συμπτωματολογία σε ασθενείς με παρεγκεφαλιδική αταξία <sup>(45)</sup>.

### Δευτεροπαθής ανεπάρκεια CoQ<sub>10</sub>

Η δευτεροπαθής ανεπάρκεια του συνενζύμου Q<sub>10</sub> προκύπτει από μεταλλάξεις ή διαγραφές σε γονίδια που δεν σχετίζονται άμεσα με τη βιοσυνθετική οδό του, αλλά εμπλέκονται στην παθογένεση λοιπών μιτοχονδριακών νοσημάτων.

Ενδείξεις δευτερογενούς ανεπάρκειας του συνενζύμου Q<sub>10</sub> έχουν αναφερθεί σε αρκετές μιτοχονδριακές διαταραχές, όπως το σύνδρομο εξάντλησης του μιτοχονδριακού DNA, το σύνδρομο Kearns-Sayre (χρόνια προοδευτική εξωτερική οφθαλμοπληγία και μυοπάθεια) ή η ανεπάρκεια πολλαπλής αφυδρογονάσης ακυλο-CoA (MADD) <sup>(45)</sup>.

Δευτεροπαθής ανεπάρκεια του συνενζύμου Q<sub>10</sub> έχει περιγραφεί και σε μη μιτοχονδριακές διαταραχές, όπως το κάρδιο-πρόσωπο-δερματικό σύνδρομο (Cardio-Facio-Cutaneous syndrome – CFC) και η νόσος Niemann-Pick τύπου C <sup>(46)</sup>.

Επειδή το θεραπευτικό δυναμικό της συμπληρωματικής χορήγησης CoQ<sub>10</sub> περιορίζεται στην ικανότητά του να αποκαθιστά τη μεταφορά ηλεκτρονίων σε μια ελαττωματική μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα ή/και να δρα ως αντιοξειδωτικό, οι ασθενείς με δευτεροπαθή ανεπάρκεια συνενζύμου Q<sub>10</sub> μπορεί να μην ανταποκρίνονται στη λήψη συμπληρωμάτων (δείτε: CoQ<sub>10</sub> στην Κλινική πράξη).

### Επίκτητος ανεπάρκεια CoQ<sub>10</sub>

Η επίκτητος ανεπάρκεια του CoQ<sub>10</sub> αποτελεί ένα καινοφανή όρο ο οποίος χρησιμοποιείται για να περιγράψει καταστάσεις που έχουν συσχετιστεί με μείωση της ενδογενούς βιοσύνθεσης του CoQ<sub>10</sub>. Ο όρος δεν είναι ευρέως αποδεκτός καθώς δεν έχει καθοριστεί, το εάν η μείωση της ενδογενούς βιοσύνθεσης του CoQ<sub>10</sub> πληροί τα κριτήρια ανεπάρκειας.

Η μείωση της ενδογενούς βιοσύνθεσης του CoQ<sub>10</sub> εμφανίζεται:

- Φυσιολογικά απόρροια της γήρανσης <sup>(47-49)</sup>.
- Σε παθολογικές καταστάσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, ο καρκίνος και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.
- Σε λήψη στατινών λόγω αναστολής της 3-υδροξυ-3-μέθυλο-γλουταρυλο-συνένζυμο Α αναγωγής (HMG-CoA αναγωγής).

Δεν έχει περιγραφεί διατροφική ανεπάρκεια CoQ<sub>10</sub>, καθώς η ενδογενής βιοσύνθεση του επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού, ακόμη και όταν η δίαιτα είναι πτωχή σε αυτό <sup>(50)</sup>.

## CoQ<sub>10</sub> στην κλινική πράξη

### Καρδιαγγειακά νοσήματα

#### Τροποποίηση παραγόντων και δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου

##### Υπέρταση

Η επίδραση του CoQ<sub>10</sub> στην ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης απέτελεσε το αντικείμενο μελέτης ενός μικρού αριθμού κλινικών μελετών. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 17 μικρού μεγέθους κλινικών μελετών η χορήγηση CoQ<sub>10</sub> συνοδεύτηκε από μείωση της συστο-

λικής αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με μεταβολικές διαταραχές <sup>(51)</sup>.

### **Υπερλιπιδαιμία**

Η χορήγηση CoQ<sub>10</sub> (100 - 300 mg ημερησίως για 4-12 εβδομάδες) συνοδεύεται από στατιστικά σημαντική μείωση της αυξημένης συγκέντρωσης λιποπρωτεΐνης-α του πλάσματος, ενός ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο <sup>(52)</sup>. Η χορήγηση CoQ<sub>10</sub> δεν ασκεί οποιαδήποτε άλλη επίδραση επί της συγκέντρωσης των υπολοίπων λιπιδίων <sup>(52-54)</sup>, εντούτοις αυξάνει τα επίπεδα της οξειδωμένης LDL <sup>(18)</sup>, προφυλάσσοντας την από την οξειδωση <sup>(40)</sup>. Η πρόληψη οξειδωμένης LDL είναι εξαιρετικά σημαντική καθώς η οξειδωμένη LDL δι-αδραματίζει κεντρικό ρόλο στην αθηρογένεση.

### **Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία**

Το φυσιολογικά λειτουργικό αγγειακό ενδοθήλιο προάγει την αγγειοδιαστολή και αναστέλλει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Οι δράσεις αυτές ασκούνται από το NO που παράγεται μέσω της ενδοθηλιακής συνθε-τάσης του NO (eNOS). Σε μια μετα-ανάλυση του 2012 πέντε μικρών τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών η χορήγηση CoQ<sub>10</sub> (150 - 300 mg ημερησίως για 4-12 εβδομάδες) είχε ως αποτέλεσμα μια κλινικά σημαντική βελτίωση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδι-αστολής (Flow Mediated Dilation, FMD) <sup>(55)</sup>. Η επίδραση του CoQ<sub>10</sub> στην βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργί-ας, οφείλεται πιθανόν στην βελτίωση των κυτταρικών ομοιοστατικών μηχανισμών που εμπλέκονται στη φυσι-ολογική παραγωγή του NO.

### **Φλεγμονή**

Την τελευταία εικοσαετία έχει εδραιωθεί η άποψη ότι η φλεγμονή παίζει κυρίαρχο ρόλο σε όλα τα στάδια της αθηρωμάτωσης, από την αθηρογένεση έως και τις επιπλοκές της νόσου <sup>(56)</sup>. Αρκετές μικρές τυχαίοποιη-μένες ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ή με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο εξέ-τασαν την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης CoQ<sub>10</sub> για ≤3 μήνες στους δείκτες φλεγμονής, όπως η CRP, η IL-6 και ο TNF-α. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών, όπως αξιολογήθηκαν σε μετα αναλύσεις, είναι μικτά <sup>(53,57,58)</sup>, καθιστώντας αναγκαία την διεξαγωγή πε-ραιτέρω μελετών για τον καθορισμό της ακριβούς επί-δρασης του CoQ<sub>10</sub> στους δείκτες συστηματικής φλεγ-μονής.

### **Αθηρωμάτωση**

Ο ρόλος του CoQ<sub>10</sub> στην παθογένεση και εξέλιξη της αθηρωμάτωσης αν και πολλά υποσχόμενος παραμένει εν πολλοίς αδιευκρίνιστος. Από μελέτες σε ζωικά μον-τέλα αθηρωμάτωσης η χορήγηση του CoQ<sub>10</sub> συνοδεύ-

εται από μείωση της οξειδωσης της LDL χοληστερόλης και της αθηρογένεσης <sup>(59)</sup>. Μάλιστα το όφελος από την χορήγηση του CoQ<sub>10</sub> στην πρόληψη της οξειδωσης της LDL είναι επιπρόσθετο αυτού της χορήγησης Βιταμίνης Ε <sup>(60)</sup>. Σε ανθρώπους η χορήγηση CoQ<sub>10</sub> συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων οξυπικνίνης στην LDL <sup>(18)</sup>, και ως εκ τούτου θα μπορούσε να υποθεθεί ότι τα ευ-ρήματα των πειραμάτων σε ζωικά μοντέλα που περι-γράφουν την αναστολή οξειδωσης της LDL ισχύουν και στον άνθρωπο.

Πλέον της μείωσης της οξειδωσης της LDL, ένα δεύτε-ρος μηχανισμός του CoQ<sub>10</sub> στην πρόληψη της παθογένε-σης και της εξέλιξη της αθηρωμάτωσης, είναι η ανα-στολή έκφρασης των ιντεργκρινών από τα μονοκύτταρα των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης <sup>(61)</sup>.

### **Στηθάγχη**

Επί του παρόντος, υπάρχουν μόνο περιορισμένα στοι-χεία που υποδηλώνουν ότι η λήψη CoQ<sub>10</sub> αποτελεί μια χρήσιμη προσθήκη στη συμβατική φαρμακοθεραπεία της στηθάγχης.

Συγκεκριμένα, έχουν διεξαχθεί πέντε μικρές,ελεγχό-μενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες οι οποίες έχουν εξετάσει την επίδραση της από του στόματος χορήγη-σης συμπληρωμάτων CoQ<sub>10</sub> (60 - 600 mg ημερησίως) επιπλέον συμβατικής φαρμακοθεραπείας σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη <sup>(62)</sup>. Στις περισσότερες από τις με-λέτες αυτές, η συμπληρωματική λήψη CoQ<sub>10</sub> βελτίωσε την ανοχή στην άσκηση και μείωσε ή καθυστέρησε τις ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές που σχετίζονται με την ισχαιμία του μυοκαρδίου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, μόνο σε δύο από αυτές τις μελέτες η χορήγηση CoQ<sub>10</sub> συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση στη συχνότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων της στη-θάγχης και στη χρήση νιτρογλυκερίνης.

### **Καρδιακή ανεπάρκεια**

Η καρδιακή ανεπάρκεια απετέλεσε μια από τις πρώτες παθολογικές καταστάσεις στις οποίες διερευνήθηκε η κλινική αποτελεσματικότητα του CoQ<sub>10</sub>, με τις πρώτες μελέτες να χρονολογούνται ήδη από την αρχή της δε-καετίας του 70 <sup>(63)</sup>. Η χρήση του CoQ<sub>10</sub> στην καρδιακή ανεπάρκεια στηρίχθηκε στον ρόλο που διαδραματίζει στην παραγωγή κυτταρικής ενέργειας, στην εξουδετέ-ρωση των ελευθέρων ριζών και στην μυϊκή σύσπαση, στα υψηλά επίπεδα CoQ<sub>10</sub> στο υγιές μυοκάρδιο και στην μείωση των επιπέδων αυτών σε πάσχοντες από καρ-διακή ανεπάρκεια. Επιπροσθέτως, φάρμακα που χρη-σιμοποιούνται συχνά στην καρδιαγγειακή ανεπάρκεια, όπως οι στατίνες και οι βήτα-αποκλειστές μειώνουν την ενδογενή βιοσύνθεση του CoQ<sub>10</sub> μέσω αναστολής της 3-υδροξυ-3-μέθυλο-γλουταρυλο-συνένζυμο Α αναγω-γάσης (HMG-CoA αναγωγή) <sup>(64-66)</sup>.



Από τότε, πληθώρα μελετών παρατήρησης περιέγραψαν σημαντικό όφελος από την χορήγηση CoQ<sub>10</sub> στη βελτίωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας, του κλάσματος εξώθησης, του μεγέθους της αριστερής κοιλίας και της ποιότητας ζωής<sup>(67-74)</sup>. Μάλιστα σε μια μελέτη παρατήρησης, τα επίπεδα CoQ<sub>10</sub> του οργανισμού αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>(75)</sup>.

Οι διεξαχθείσες μελέτες παρέμβασης εντούτοις χαρακτηρίζονται από αντικρουόμενα αποτελέσματα, όσον αφορά στην βελτίωση της συστολικής λειτουργίας και το μέγεθος της αριστερής κοιλίας<sup>(76-88)</sup>. Σε μετα-ανάλυσεις των μελετών αυτών ωστόσο περιγράφηκε σαφές όφελος από την χορήγηση του CoQ<sub>10</sub> στο κλάσμα εξώθησης και την καρδιακή παροχή<sup>(88-91)</sup>. Το όφελος αυτό ήταν μεγαλύτερο σε υποομάδες ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I-II και ασθενείς που δεν λάμβαναν αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης), ένα γεγονός που εξηγεί την ετερογένεια των αποτελεσμάτων των προηγμένων μελετών<sup>(89)</sup>.

Η μακροχρόνια επίδραση της χορήγησης του CoQ<sub>10</sub> στην καρδιακή ανεπάρκεια αποτέλεσε το αντικείμενο έρευνας της σχετικά πρόσφατα δημοσιευμένης μελέτη Q-SYMBIO (2014). Η μελέτης αυτή απετέλεσε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη στην οποία 420 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μέτριας ως υψηλής βαρύτητας, έλαβαν τυχαία είτε θεραπεία με λήψη CoQ<sub>10</sub> 100 mg τρεις φορές ημερησίως είτε εικονικό φάρμακο (placebo), επιπλέον της τακτικής τους θεραπείας, για 2 χρόνια. Στο πέρας των 2 χρόνων οι ασθενείς που έλαβαν την θεραπεία με το CoQ<sub>10</sub> εμφάνισαν σημαντική βελτίωση της κατά NYHA (New York Heart Association) κλάσης της καρδιακής ανεπάρκειας και μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας (9% έναντι 16% αντίστοιχα), της συνολικής θνητότητας (10% έναντι 18%) και της συχνότητα των νοσοκομειακών νοσηλείων<sup>(92)</sup>.

### Σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης μυοκαρδίου

Το σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης μυοκαρδίου εμφανίζεται μετά από οξύ έμφραγμα ή κατά τη διάρκεια ορισμένων καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων (όπως η αορτοστεφανιαία παράκαμψη)<sup>(93)</sup>. Στις περιπτώσεις αυτές η ισχαιμία και η επακολουθούμενη επαναιμάτωση του ισχαιμικού ιστού προκαλεί ιστική βλάβη με πληθώρα παθογενετικών μηχανισμών, οι σημαντικότεροι εκ των οποίων είναι η διαταραχή της ενδοκυττάριας σύνθεσης του ATP και η παραγωγή ελευθέρων ριζών.

Σε in vitro και ζωικά μοντέλα ισχαιμίας-επαναιμάτωσης η χορήγηση CoQ<sub>10</sub> αύξησε την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ATP και μείωσε την οξειδωτική βλάβη, ρυθμίζοντας έτσι την αυτοφαγία και περιορίζοντας την απόπτω-

ση των μυοκαρδιακών κυττάρων<sup>(94)</sup>.

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε ανθρώπους η χορήγηση CoQ<sub>10</sub> (60 - 300 mg ημερησίως) για 7-14 ημέρες πριν από την αορτοστεφανιαία παράκαμψη συνοδεύτηκε από μετεγχειρητικό όφελος (μείωση της ανάγκης για παροχέτευση μεσοθωρακίου, για μετάγγιση αιμοπεταλίων για χορήγηση θετικά ινότροπων φάρμακων (π.χ. ντοπαμίνη) και μείωση του κινδύνου μετεγχειρητικής αρρυθμίας)<sup>(95-97)</sup>. Η συνδυασμένη χορήγηση συνενζύμου Q10, λιποϊκού οξέος, ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, οροτικού μαγνησίου και σεληνίου τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν από την αορτοστεφανιαία παράκαμψη έως και τέσσερις εβδομάδες μετά συνοδεύτηκε από μικρότερη συγκέντρωση τροπονίνης-I, μικρότερη διάρκεια νοσηλείας και μειωμένο κίνδυνο μετεγχειρητικής παροδικής καρδιακής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο<sup>(98)</sup>. Αξίζει να επισημανθεί ότι το όφελος από την χορήγηση CoQ<sub>10</sub> στην μείωση της βαρύτητας του συνδρόμου ισχαιμίας-επαναιμάτωσης μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη φαίνεται ότι είναι δοσοεξαρτώμενο και για την εμφάνιση του χρειάζεται τουλάχιστον 7 μέρες χορήγηση προ της επέμβασης. Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από την απουσία σημαντικού οφέλους όταν χορηγείται σε μικρό χρονικό διάστημα πριν από την επέμβαση<sup>(99)</sup>.

Αν και οι διεξαχθείσες μελέτες σχετικά με τον ρόλο του CoQ<sub>10</sub> στην πρόληψη και μείωση του συνδρόμου ισχαιμίας-επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη είναι σχετικά περιορισμένες, τα αποτελέσματά τους σε συνδυασμό με την απουσία εναλλακτικής και αξιόπιστης θεραπείας, καθιστούν το CoQ<sub>10</sub> ως μια ελπιδοφόρα θεραπευτική επιλογή<sup>(100)</sup>.

## Νευροεκφυλιστικά Νοσήματα

### Νόσος Parkinson

Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και η οξειδωτική βλάβη στην μέλαινα ουσία αποτελούν 2 πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου του Parkinson<sup>(101)</sup>. Η διαπίστωση αυτή σε συνδυασμό με το γεγονός ότι σε πάσχοντες από νόσο του Parkinson έχουν περιγραφεί ευρήματα που υποδηλώνουν διαταραχή της ομοιοστασίας του CoQ<sub>10</sub> στον οργανισμό γενικότερα και στο ΚΝΣ ειδικότερα, αποτέλεσαν το έναυσμα για την διεξαγωγή μελετών για την αξιολόγηση του ρόλου του CoQ<sub>10</sub> ως τροποποιητικό της πορείας της νόσου. Συγκεκριμένα σε πάσχοντες από Parkinson έχει περιγραφεί μειωμένη αναλογία ανηγμένου/οξειδωμένου CoQ<sub>10</sub> στα αιμοπετάλια<sup>(102,103)</sup>, υψηλότερες συγκεντρώσεις οξειδωμένου CoQ<sub>10</sub> στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό<sup>(104)</sup> και χαμηλότερες συγκεντρώσεις ολικού (οξειδωμένου και ανηγμένου) CoQ<sub>10</sub> στον φλοιό του εγκεφάλου<sup>(105)</sup>.

Πρώιμες μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση CoQ<sub>10</sub> σε πά-

σχοντες από νόσου του Parkinson συνοδεύτηκε από βραδύτερη επιδείνωση της λειτουργικότητας<sup>(16)</sup> και βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων<sup>(106)</sup>. Εντούτοις τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε 2 πρόσφατες μετα-αναλύσεις τυχαίοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών, θέτοντας εν αμφιβόλω την χρησιμότητα χορήγησης του CoQ<sub>10</sub> στη νόσο του Parkinson<sup>(107, 108)</sup>.

### Νόσος Huntington

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας χορήγησης του CoQ<sub>10</sub> στη νόσο του Huntington στηρίχθηκε σε ζωικά μοντέλα της νόσου στα οποία περιγράφηκε ότι η παθοφυσιολογία της εξέλιξης της νόσου περιλαμβάνει τη διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργία και την επαγόμενη από το γλουταμικό νευροτοξικότητα. Σε ορισμένα επίσης ζωικά μοντέλα της νόσου η χορήγηση CoQ<sub>10</sub> συνοδεύτηκε από βελτίωση της κινητικής λειτουργίας, της επιβίωσης, και ορισμένων χαρακτηριστικών της νόσου όπως η ατροφία του εγκεφάλου, η διέγερση των κοιλίων και η ατροφία του ραβδωτού νευρώνα<sup>(109,110)</sup>. Ενδιαφέρον μάλιστα είναι το γεγονός ότι η χορήγηση του CoQ<sub>10</sub> με ρεμακεμίδη (ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων)<sup>(109)</sup>, μινουκυκλίνη<sup>(110)</sup> και κρεατίνη<sup>(111)</sup> οδήγησε σε μεγαλύτερες βελτιώσεις στις περισσότερες βιοχημικές και συμπεριφορικές παραμέτρους της νόσου.

Στον άνθρωπο εντούτοις οι διεξαχθείσες μελέτες είναι εξαιρετικά περιορισμένες<sup>(112-114)</sup>. Με εξαίρεση μια μικρή επιβράδυνση της επιδείνωσης της λειτουργικής ικανότητας, τα ευρήματα των μελετών αυτών ήταν απογοητευτικά.

### Αταξία του Friedreich's

Η αταξία του Friedreich's αποτελεί την πιο γνωστή κληρονομική εκφυλιστική αταξία. Εμπίπτει στην κατηγορία των αταξιών με μιτοχονδριακή ανεπάρκεια, κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου FXN<sup>(115)</sup> που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη 210 αμινοξέων, τη φραταξίνη. Η φραταξίνη αποτελεί μια μιτοχονδριακή πρωτεΐνη της οποίας ο ακριβής ρόλος παραμένει αδιευκρίνιστος. Σύμφωνα με τις μέχρι στιγμής μελέτες, φαίνεται να γενικότερα εμπλέκεται στη χρήση του μιτοχονδριακού σιδήρου, δεσμεύοντας το δισθενή σίδηρο και συμβάλλοντας στη συναρμολόγηση συμπλεγμάτων σιδήρου-θείου<sup>(116)</sup>. Τα συμπλέγματα αυτά αποτελούν προσθετικές ομάδες διαφόρων πρωτεϊνών οι οποίες εμπλέκονται σε διάφορες διαδικασίες στα μιτοχόνδρια, όπως η μεταφορά ηλεκτρονίων (εμπλέκονται τα συμπλέγματα I, II και III της αναπνευστικής αλυσίδας), ο μεταβολισμός της ενέργειας, η επιδιόρθωση του DNA και η διαχείριση του σιδήρου.

Η ανεπάρκεια της φραταξίνης οδηγεί σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και οξειδωτική βλάβη με πολλαπλούς,

συνεργικά δρώντες μηχανισμούς, όπως η άμεση οξειδωτική βλάβη από τον μη χρησιμοποιηθέντα σίδηρο των μιτοχονδρίων και η διαταραχή της μεταφοράς των ηλεκτρονίων στην αναπνευστική αλυσίδα<sup>(117,118)</sup>.

Οι διεξαχθείσες μελέτες σχετικά για την αξιολόγηση του ρόλου του CoQ<sub>10</sub> στην αταξία του Friedreich's είναι περιορισμένες και αφορούν σε συγχρόνηση του με βιταμίνη E<sup>(119-121)</sup>. Τα ευρήματα των μελετών αυτών στην βελτίωση του μεταβολισμού στα μυοκαρδιακά και μυϊκά κύτταρα και στην πρόληψη της επιδείνωσης της νευρολογικής σημειολογίας είναι αρκετά ενθαρρυντικά δικαιολογώντας τον σχεδιασμό μεγαλύτερου μεγέθους μελλοντικών μελετών. Αξίζει πάντως να επισημανθεί ότι παρά την έλλειψη αδιάσειστων δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους, σχεδόν το 1/2 των πασχόντων από αταξία του Friedreich's λαμβάνουν CoQ<sub>10</sub> και της βιταμίνης E<sup>(122)</sup>.

### Συγγενής Ανεπάρκεια CoQ<sub>10</sub>

#### Πρωτοπαθής ανεπάρκεια CoQ<sub>10</sub>

Σε πάσχοντες από πρωτοπαθή ανεπάρκεια συνενζύμου Q<sub>10</sub>, η έγκαιρη έναρξη αγωγής με υψηλή δόση συμπληρωμάτων CoQ<sub>10</sub> (10 - 30 mg/kg/ημέρα σε παιδιά και 1,2 - 3,0 gr ημερησίως σε ενήλικες) μπορεί να βελτιώσει τον παθολογικό φαινότυπο. Η αποτελεσματικότητα της αγωγής εξαρτάται από την πρώιμη έναρξη (η οποία διασφαλίζει τον περιορισμό μη αναστρέψιμων βλαβών)<sup>(1)</sup> και από τους τύπους των μεταλλάξεων που επηρεάζουν τη βιοσυνθετική οδό του συνενζύμου Q<sub>10</sub><sup>(1, 12)</sup>.

#### Δευτεροπαθής ανεπάρκεια CoQ<sub>10</sub>

Εν αντιθέσει με την πρωτοπαθή ανεπάρκεια συνενζύμου Q<sub>10</sub>, δεν έχει καθοριστεί το κατά πόσον η συμπληρωματική χορήγηση CoQ<sub>10</sub> σε πάσχοντες από δευτεροπαθή ανεπάρκεια συνοδεύεται από συγκεκριμένο θεραπευτικό όφελος. Αυτό οφείλεται στο ότι η δευτεροπαθής ανεπάρκεια του συνενζύμου Q<sub>10</sub> προκύπτει από μεταλλάξεις ή διαγραφές σε γονίδια που δεν σχετίζονται άμεσα με τη βιοσυνθετική οδό του, αλλά εμπλέκονται στην παθογένεση λοιπών μιτοχονδριακών νοσημάτων. Ως εκ τούτου επειδή το θεραπευτικό δυναμικό της συμπληρωματικής χορήγησης CoQ<sub>10</sub> περιορίζεται στην ικανότητά του να αποκαθιστά τη μεταφορά ηλεκτρονίων σε μια ελαττωματική μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα ή/και να δρα ως αντιοξειδωτικό, οι ασθενείς με δευτεροπαθή ανεπάρκεια συνενζύμου Q<sub>10</sub> μπορεί να μην ανταποκρίνονται στη λήψη συμπληρωμάτων και πρέπει να εξετάζονται κατά περίπτωση.

Για παράδειγμα, η ανεπάρκεια πολλαπλής αφυδρογόνωσης ακυλο-CoA (MADD), που προκαλείται από μεταλλάξεις σε γονίδια που επηρεάζουν τη δραστηριότητα των ενζύμων που εμπλέκονται στη μεταφορά ηλεκτρο-

νίων από το ακυλο-CoA στο συνένζυμο  $Q_{10}$ , συνήθως ανταποκρίνεται στη μονοθεραπεία με ριβοφλαβίνη. Ωστόσο ασθενείς με χαμηλά επίπεδα συνενζύμου  $Q_{10}$  μπορεί να ωφεληθούν από τη συμπληρωματική χορήγηση  $CoQ_{10}$  επιπρόσθετα της ριβοφλαβίνης <sup>(123)</sup>.

## Μυοπάθεια από στατίνες (Statin Induced Myopathy)

Μολονότι η χορήγηση των στατινών γίνεται γενικά καλώς ανεκτή, ένα ποσοστό των ασθενών μπορεί να αναπτύξει μυοπάθεια <sup>(124)</sup>, επηρεάζοντας σημαντικά την συμμόρφωση του ασθενούς και την επιτυχία της φαρμακευτικής αγωγής <sup>(115)</sup>.

Η μυοπάθεια από στατίνες αποτελεί μια υποκατηγορία ανεπιθύμητων ενεργειών από το μυϊκό σύστημα, απόρροια της μυοτοξικότητας των στατινών, οι οποίες είναι γνωστές με τον όρο μυϊκή συμπτωματολογία σχετιζόμενη με την λήψη στατινών (Statin-Associated Muscle Symptoms, SAMS). Η επίπτωση εμφάνισης της SAMS κυμαίνεται μεταξύ 7 - 29% των ασθενών που λαμβάνουν στατίνες και οι κλινικές εκδηλώσεις της χαρακτηρίζονται από μεγάλη ετερογένεια, κάτι που αντικατοπτρίζεται από την ποικιλία της ορολογίας που ανευρίσκεται στη βιβλιογραφία <sup>(126)</sup>. Η ισχύουσα ταξινόμηση της SAMS σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρία Αθροσκήλρωσης (EAS) περιγράφεται στον **Πίνακα 51.3**.

Η πιθανότητα εμφάνισης της SAMS εξαρτάται από την λαμβανόμενη δόση, και διαφέρει μεταξύ των στατινών, καθώς εξαρτάται από τις φαρμακολογικές ιδιότητες της κάθε στατίνης, όπως είναι η πρωτεϊνική δεσμευτική της ικανότητα, η διαλυτότητα και ο μεταβολισμός της στο κυτόχρωμα P450.

Συγκεκριμένα η πιθανότητα εμφάνισης της SAMS είναι μεγαλύτερη:

1. Σε μεγαλύτερες δόσεις, οι οποίες αυξάνουν αναλογικά την ιστική συγκέντρωση.
2. Στις λιπόφιλες (λιποδιαλυτές) στατίνες σε σχέση με τις υδρόφιλες (υδατοδιαλυτές), καθώς οι λιπόφιλες στατίνες εισχωρώντας ευκολότερα στους περιφερικούς ιστούς με παθητική διάχυση, είναι πιθανότερο να προσβάλλουν τους μύς και να γίνουν μυοτοξικές.
3. Σε περιπτώσεις αλληλεπίδρασης με φάρμακα, τα οποία μοιράζονται κοινό καταβολικό μονοπάτι με τις στατίνες. Στην περίπτωση αυτή ιδιαίτερη σημασία έχει ο καταβολισμός μέσω του κυτοχρώματος P450, το οποίο αποτελεί το κύριο καταβολικό μονοπάτι της πλειονότητας των φαρμακευτικών ουσιών. Η πλειονότητα των κυκλοφορούντων στατινών καταβολίζονται από το P450 με αποτέλεσμα την

αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αλληλεπίδρασης με μια μεγάλη κατηγορία φαρμάκων. Εξαιρέση σε αυτό αποτελεί η πραβαστατίνη η οποία δεν μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος P και η ροσουβαστατίνη η οποία υπόκειται σε περιορισμένο μεταβολισμό από το 2C9 κλάσμα του κυτοχρώματος, Ως εκ τούτου οι 2 αυτές στατίνες εμφανίζουν και την μικρότερη πιθανότητα να γίνουν μυοτοξικές (**Πίνακας 51.4**).

Εκτός της δόσης και των φαρμακολογικών ιδιοτήτων της εκάστοτε στατίνης ο κίνδυνος εμφάνισης SAMS εξαρτάται και από την ύπαρξη συγκεκριμένων προδιαθεσικών παραγόντων <sup>(127,128)</sup> (**Πίνακας 51.5**).

Ο ακριβής μηχανισμός της μυοτοξικότητας των στατινών παραμένει εν πολλοίς αδιευκρίνιστος, αν και έχουν προταθεί διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, οι οποίοι προκύπτουν από την επίδραση των στατινών στον μεταβολικό δρόμο του μεβαλονικού. Οι στατίνες δρουν ως αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλικού συνενζύμου A (HMG-CoA reductase), η οποία μετατρέπει το HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ. Εκτός της χοληστερόλης το μεβαλονικό οξύ αποτελεί πρόδρομο μόριο και άλλων χημικών ενώσεων με σημαντικό βιολογικό ρόλο, η μείωση των οποίων προκαλεί διαταραχή σημαντικών λειτουργιών.

Ως εκ τούτου μπορούμε να διακρίνουμε 2 κύριους παθοφυσιολογικούς άξονες οι οποίοι εμπλέκονται στην μυοτοξικότητα των στατινών (**Εικόνα 51.7**):

1. **Την αλληλουχία γεγονότων που προκύπτουν από την μείωση της χοληστερόλης:** Η χοληστερόλη αποτελεί βασικό δομικό συστατικό των βιολογικών μεμβρανών, και η μείωση της προκαλεί διαταραχή της λειτουργίας της μεμβράνης των μυϊκών κυττάρων <sup>(129)</sup> και της μεμβράνης των ενδοκυττάρων οργανιδίων <sup>(130)</sup> και ως εκ τούτου διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας και κυτταρική βλάβη.
2. **Την αλληλουχία γεγονότων που προκύπτουν από την μείωση λοιπών μεταβολιτών (Non-Cholesterol End-products) που παράγονται στο μονοπάτι του μεβαλονικού:** Οι μεταβολίτες αυτοί εμπλέκονται στην παραγωγή κυτταρικής ενέργειας (όπως είναι το  $CoQ_{10}$ ) και στην πρενυλίωση πρωτεϊνών (πυροφωσφορικό φαρνεσύλιο και πυροφωσφορικό γερανυλγερανύλιο). Η διαταραχή της παραγωγής αυτών των μεταβολιτών προκαλεί διαταραχή της παραγωγής κυτταρικής ενέργειας, διαταραχή της μεταγωγής του κυτταρικού σήματος, διαταραχή στη φυσιολογική γονιδιακή έκφραση, μείωση της πρωτεϊνοσύνθεσης και επαγωγή απόπτωσης.

Κεντρικό ρόλο στην μυοτοξικότητα των στατινών δια-

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ SAMS ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΤΑΙΡΙΑ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ (EAS)		
Μυϊκή συμπτωματολογία	Κίνηση Κρεατίνης	Περιγραφή/Σχόλιο
Παρούσα	Φυσιολογική	Συχνά αποκαλείται «μυαλγία». Μπορεί να σχετίζεται με θεραπεία με στατίνες, ωστόσο η αιτιώδης συνάφεια παραμένει ασαφής.
Παρούσα	CK >ULN <4x ULN	Μικρές αυξήσεις της CK με συνοδό μυϊκή συμπτωματολογία μπορεί να οφείλονται είτε σε αυξημένη σωματική δραστηριότητα ή άσκηση, αλλά μπορεί επίσης να σχετίζονται με τη λήψη στατινών.
	CK >4 <10x ULN	Μπορεί να υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση σοβαρότερης, υποκείμενης μυϊκής βλάβης.
Παρούσα	CK >10x ULN	Συχνά αποκαλείται ως μυοπάθεια ή μυοσίτιδα στη βιβλιογραφία (ακόμη και επί απουσίας κλινικά αποδεδειγμένης μυϊκής αδυναμίας ή μυϊκής βιοψίας). Η επίπτωση εμφάνισης στην λήψη των συνήθων δόσεων στατινών ανέρχεται περίπου στη 1 ανά 10.000 ετησίως. Το μυϊκό άλγος εμφανίζει κεντρομελική εντόπιση ή μπορεί να είναι γενικευμένο και μπορεί να συνοδεύεται από μυϊκή ευαισθησία και αδυναμία. Μπορεί να σχετίζεται με υποκείμενη μυϊκή νόσο.
Παρούσα	CK >40x ULN	Ραβδομύολυση όταν σχετίζεται με νεφρική δυσλειτουργία και/ή μυοσφαιρινουρία. Η επίπτωση εμφάνισης ραβδομύωσης στην λήψη των συνήθων δόσεων στατινών ανέρχεται περίπου στη 1 ανά 100.000 ετησίως.
Απούσα	CK >ULN <4x ULN	Ανεύρεση αυξημένης CK σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο. Η αυξημένη CK μπορεί να σχετίζεται με την λήψη στατινών. Λοιπές πιθανές αιτίες περιλαμβάνουν τη θυρεοειδική δυσλειτουργία ή την άσκηση.
Απούσα	CK >4x ULN	Η εμφάνιση αυξημένης CK σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες έχει παρατηρηθεί σε τυχαίοποιημένες τυφλές δοκιμές στις οποίες η CK μετρήθηκε τακτικά. Επί εμφάνισης συνιστάται επανάληψη του εργαστηριακού ελέγχου, αν και η κλινική σημασία παραμένει αδιευκρίνιστη.

**CK:** Κίνηση Κρεατίνης (Creatine kinase).

**ULN:** Ανώτερο φυσιολογικό όριο (Upper limit of the normal range).

**Μυϊκή συμπτωματολογία:** Περιλαμβάνει μυϊκό άλγος, μυϊκή αδυναμία και κράμπες. Το άλγος και η αδυναμία στο τυπικό SAMS είναι συνήθως συμμετρικά, με κεντρομελική εντόπιση και επηρεάζουν συνηθέστερα μεγάλες μυϊκές ομάδες συμπεριλαμβανομένων των μυϊκών ομάδων των μηρών, των γλουτών, του γαστροκνημίου και των μυών της πλάτης.

**Πίνακας 51.3: Ταξινόμηση της SAMS (Μυϊκή συμπτωματολογία σχετιζόμενη με την λήψη στατινών) σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρία Αθηροσκλήρωσης (EAS).**

## ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Μυϊκή συμπτωματολογία	Χρόνος ημιζωής (ώρες)	Μεταβολισμός στο P450	Διαλυτότητα	Δοσολογία (mg/24ωρο)
Ατορβαστατίνη	15-30	3A4	Λιπόφιλη	10-80
Φλουβαστατίνη	0,5-2,3	2C9	Λιπόφιλη	20-80
Λοβαστατίνη	2,9	3A4	Λιπόφιλη	10-40
Πραβαστατίνη	1,3-2,8	–	Υδροφιλη	10-40
Ροσουβαστατίνη	19	Περιορισμένα 2C9	Υδροφιλη	10-40
Σιμβαστατίνη	2-3	3A4, 3A5	Λιπόφιλη	10-80

**Πίνακας 51.4: Φαρμακολογικές ιδιότητες των Στατινών.** Η πραβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη εμφανίζουν την μικρότερη πιθανότητα να γίνουν μυοτοξικές, καθώς η πραβαστατίνη δεν μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος P, ενώ η ροσουβαστατίνη υπόκειται σε περιορισμένο μεταβολισμό από το 2C9 κλάσμα του κυτοχρώματος (A Oesterle, 2017).

δραματίζει η διαταραχή της λειτουργίας των μυϊκών μιτοχονδρίων, η οποία προκαλείται με πολλαπλούς μηχανισμούς<sup>(16,132-146)</sup>. Οι σημαντικότεροι εξ αυτών περιλαμβάνουν **(Εικόνα 51.8)**:

- Τη διαταραχή της σύνθεσης του CoQ<sub>10</sub> και την συνεπακόλουθη διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας της αναπνευστικής αλυσού.
- Τη διαταραχή της σύνθεσης του πυροφωσφορικού φαρνεσουλίου και πυροφωσφορικού γερανυλγερανυλίου που οδηγεί σε διαταραχή της φυσιολογικής κυτταρικής ανάπτυξης και αυτοφαγία.
- Τη διαταραχή της δομής και λειτουργίας των μιτοχονδριακών μεμβρανών λόγω της μείωσης σύνθεσης της χοληστερόλης
- Την αυξημένη απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο μέσω των υποδοχέων ρυανοδίνης, με αποτέλεσμα την διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας των σηματοδοτικών μονοπατιών του ασβεστίου.

Μεταξύ των μηχανισμών που προκαλούν διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μείωση της σύνθεσης του CoQ<sub>10</sub>. Οι στατίνες μειώνουν το κυκλοφορούν CoQ<sub>10</sub> κατά 16 έως 54%<sup>(65,138,147-151)</sup>. Η μείωση αυτή είναι ανεξάρτητη από το είδος της στατίνης, την χορηγούμενη δόση και την διάρκεια θεραπείας και συνοδεύεται από αντίστοιχη μείωση της συγκέντρωσης του CoQ<sub>10</sub> στον καρδιακό μυ και στους σκελετικούς μύες<sup>(152,153)</sup> και πρόκληση μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας<sup>(154)</sup>. Με βάση τα παραπάνω διεξήχθησαν αρκετές μελέτες για την αξιολόγηση του θεραπευτικού δυναμικού της χορήγησης CoQ<sub>10</sub> σε πάσχοντες από μυοπάθεια εκ στατινών.

Το όφελος της χορήγησης CoQ<sub>10</sub> σε πάσχοντες από μυοπάθεια από στατίνες παρέμενε έως προσφάτως αμφι-

λεγόμενο, με ορισμένες μελέτες να περιγράφουν βελτίωση της μυϊκής συμπτωματολογίας<sup>(155-158)</sup>, ενώ άλλες<sup>(147,159-162)</sup> συμπεριλαμβανομένης μιας μετα-ανάλυσης<sup>(163)</sup> απέτυχαν να αποδείξουν κλινικό όφελος. Ωστόσο σε μια αρκετά πρόσφατη μεγάλου μεγέθους μετα-ανάλυση στην οποία συμπεριελήφθησαν και οι πλέον πρόσφατες διεξαχθείσες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες<sup>(148,157-159, 162)</sup>, η χορήγηση CoQ<sub>10</sub> σε μυοπάθεια από στατίνες συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση της μυϊκής συμπτωματολογίας (μυϊκό άλγος, μυϊκή αδυναμία, κράμπες, μυϊκός κάματος)<sup>(164)</sup>. Η βελτίωση των συμπτωμάτων ήταν ανεξάρτητη της χορηγούμενης δόσης (100 - 600 mg ημερησίως) ή της διάρκειας χορήγησης του CoQ<sub>10</sub> (30 ημέρες έως 3 μήνες).

Στην συγκεκριμένη μετα-ανάλυση, η χορήγηση CoQ<sub>10</sub> δεν μείωσε την CK του πλάσματος, ένα εύρημα που συμπίπτει με τα ευρήματα παλαιότερων μελετών. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι CK του πλάσματος δεν αποτελεί ευαίσθητο βιοδείκτη της επαγόμενης από στατίνες μυοπάθειας, καθώς δεν έχει αποδειχθεί σαφής συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της CK του πλάσματος και της βαρύτητας της μυοπάθειας. Επιπροσθέτως η αύξηση της συγκέντρωσης των επιπέδων της CK του πλάσματος οφείλεται σε βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης των μυϊκών κυττάρων και όχι σε διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας όπου εντοπίζεται το όφελος της χορήγησης του CoQ<sub>10</sub><sup>(164)</sup>.

Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι η ετερογένεια των ευρημάτων των διεξαχθέντων μελετών οφείλεται πιθανώς σε γενετικούς λόγους. Προσφάτως περιγραφέντες πολυμορφισμοί στο γονίδιο του συνενζύμου Q2, το οποίο είναι σημαντικό για τη σύνθεση του CoQ<sub>10</sub>, έχουν συνδεθεί ισχυρά με μυοπάθεια από στατίνες<sup>(131,165)</sup>. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η αποτελεσματικότητα της χορήγησης CoQ<sub>10</sub> σε μυοπάθεια από στατίνες μπορεί να είναι υψηλότερη σε συγκεκριμένους υποπληθυσμούς ασθενών<sup>(164)</sup>.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ SAMS	
Μυϊκή συμπτωματολογία	Περιγραφή/Σχόλιο
Ανθρωπομετρικοί παράγοντες	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ηλικία &gt;80 ετών (συνιστάται γενική προσοχή για ηλικία &gt;75)</li> <li>• Γυναικείο φύλο</li> <li>• Χαμηλός δείκτης μάζας σώματος</li> <li>• Ασιατική καταγωγή</li> </ul>
Συνοδές παθολογικές καταστάσεις	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οξεία λοίμωξη</li> <li>• Υποθυρεοειδισμός (χωρίς θεραπεία ή υποθεραπεία)</li> <li>• Διαταραχή της νεφρικής ή ηπατική λειτουργίας</li> <li>• Απόφραξη χοληφόρου δέντρου</li> <li>• Μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου</li> <li>• Σοβαρό τραύμα</li> <li>• Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας</li> <li>• Σακχαρώδης διαβήτης</li> <li>• Ανεπάρκεια βιταμίνης D</li> </ul>
Χειρουργικές επεμβάσεις	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Χειρουργική επέμβαση με υψηλές μεταβολικές απαιτήσεις.</li> <li>• Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία συνιστά την προσωρινή διακοπή των στατινών πριν από βαρείες χειρουργικές επεμβάσεις</li> </ul>
Συσχετιζόμενο ιστορικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ιστορικό αύξησης της κρεατινικής κινάσης, ιδιαίτερα σε τιμές &gt;10x του ανώτερου φυσιολογικού ορίου</li> <li>• Ιστορικό προϋπάρχοντος/αδιάγνωστου άλγους μυών/αρθρώσεων/τενόντων</li> <li>• Φλεγμονώδεις ή κληρονομικές μεταβολικές, νευρομυϊκές ή μυϊκές παθήσεις (π.χ. νόσος McArdle, ανεπάρκεια καρνιτίνης παλμιτοϋλτρασφεράσης της καρνιτίνης II, ανεπάρκεια μυοαδενυλικής απαμινάσης και κακοήθης υπερθερμίας)</li> <li>• Ιστορικό μυοτοξικότητας από στατίνες</li> <li>• Ιστορικό μυοτοξικότητας κατά τη λήψη άλλης υπολιπιδαιμικής θεραπείας</li> </ul>
Γενετικοί παράγοντες	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πολυμορφισμοί σε γονίδια που κωδικοποιούν ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 ή μεταφορείς φαρμάκων</li> </ul>
Λοιποί παράγοντες κινδύνου	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υψηλό επίπεδο σωματικής δραστηριότητας</li> <li>• Διατροφικοί παράγοντες (εκσεσημασμένη κατανάλωση γκρέιπφρουτ ή βακκινίων)</li> <li>• Υπερβολική λήψη αλκοόλ</li> <li>• Κατάχρηση ναρκωτικών (κοκαΐνη, αμφεταμίνες, ηρωίνη)</li> <li>• Πολυφαρμακία</li> <li>• Λήψη φαρμάκων που αλληλεπιδρούν με τις στατίνες, όπως η γεμφιβροζίλη, τα μακρολίδια, οι αζόλες, οι αναστολείς πρωτεάσης και η κυκλοσπορίνη</li> </ul>

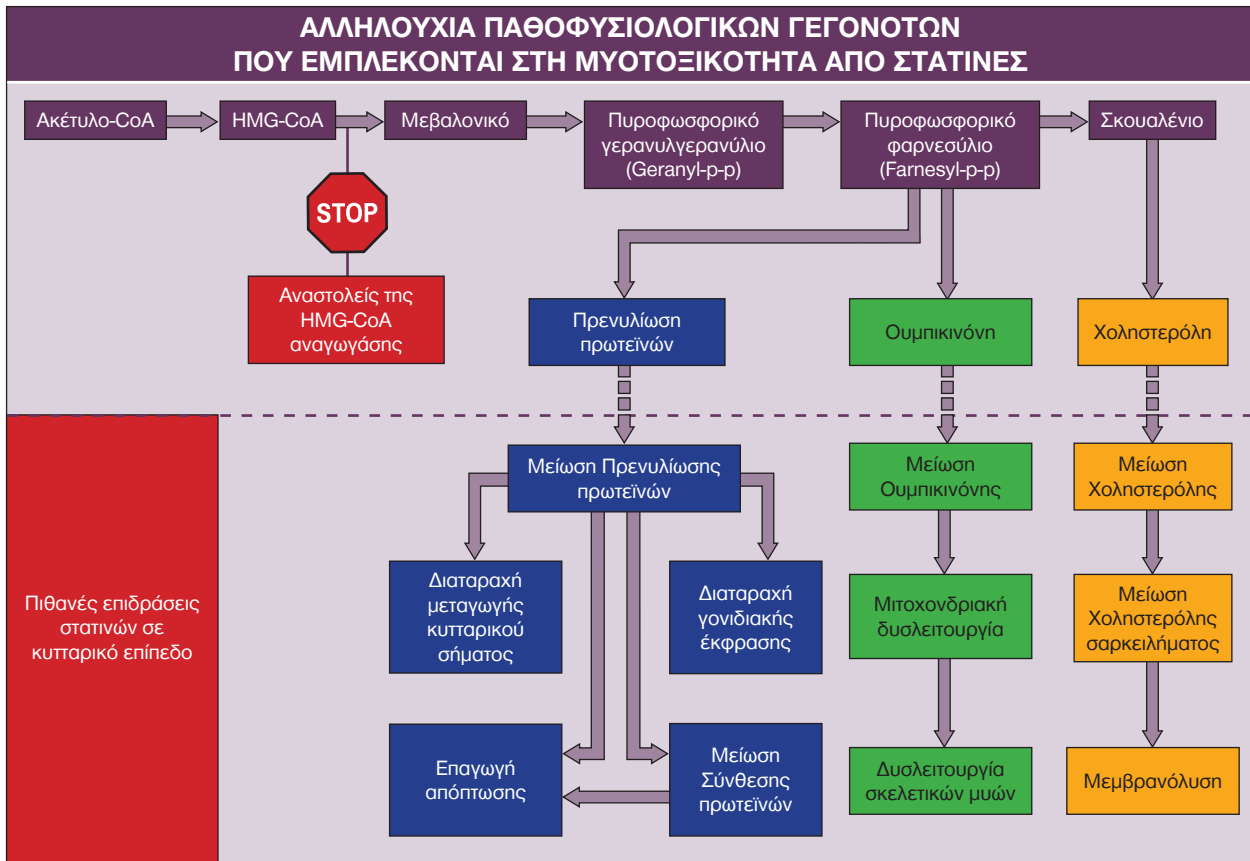
Πίνακας 51.5: Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση SAMS.

## Γυναικεία υπογονιμότητα

Αν και σε σχετικά πρώιμο στάδιο, η έρευνα σχετικά με τον ρόλο του CoQ<sub>10</sub> είναι πολλά υποσχόμενη. Το CoQ<sub>10</sub> ανευρίσκεται φυσιολογικά σε υψηλή συγκέντρωση στα ωοθυλάκια και στο ωοθυλακικό υγρό. Η συγκέντρωση του μειώνεται σταδιακά με την πάροδο της ηλικίας και η μείωση αυτή έχει συσχετισθεί τόσο με την έκπτωση της γονιμότητας, όσο και την αύξηση των εμβρυϊκών

ανωμαλιών <sup>(166)</sup>.

Σε πειράματα σε επίμυες η χορήγηση CoQ<sub>10</sub> μειώνει την απόπτωση των κοκκιωδών κυττάρων, αυξάνοντας την αναπαραγωγική απόδοση τους <sup>(167)</sup> και δρα προστατευτικά υπέρ της ωοθηκικής εφεδρείας καθώς επιβραδύνει την ωοθηκική γήρανση <sup>(168)</sup>. Τα παραπάνω μεταφράζονται στην βελτίωση της ποιότητας των ωαρίων κάτι που αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα επιτυχούς



**Εικόνα 51.7:** Αλληλουχία παθοφυσιολογικών γεγονότων που εμπλέκονται στη μυτοξικότητα από Στατίνες. Τα γεγονότα που εμπλέκονται στην μυτοξικότητα των στατινών μπορούν να διακριθούν σε 2 κύριους παθοφυσιολογικούς άξονες: στην αλληλουχία των γεγονότων που προκύπτουν από την μείωση της χοληστερόλης και στην αλληλουχία των γεγονότων που προκύπτουν από την μείωση λοιπών μεταβολιτών (Non Cholesterol End products) που παράγονται στο μονοπάτι του μεβαλονικού.

σύλληψης <sup>(166)</sup>.

Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε μελέτες σε ανθρώπους, όπου η εξωγενής χορήγηση του CoQ<sub>10</sub> σε υπογόνιμες γυναίκες που υποβάλλονται σε ART (Assisted Reproductive Technology), συνοδεύτηκε από αύξηση της συγκέντρωσης του στη συστηματική κυκλοφορία και στο ωοθυλακικό υγρό <sup>(169)</sup>, όπου δρώντας ως αντιοξειδωτικό προστατεύει άμεσα τα κοκκιώδη κύτταρα από την οξειδωτική βλάβη, βελτιώνει την ομαλή ωοθυλακική ωρίμανση και την παραγωγή καλύτερης ποιότητας ωαρίων και διασφαλίζοντας την φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία του κυττάρου συμβάλλει στην κάλυψη των αυξημένων ενεργειακών απαιτήσεων της αναπαραγωγικής λειτουργίας <sup>(169)</sup>.

Η βελτίωση της ωθηκικής ομοιοστασίας και λειτουργίας μεταφράζεται σε κλινικό όφελος στις υπογόνιμες γυναίκες. Συγκεκριμένα η χορήγηση CoQ<sub>10</sub>:

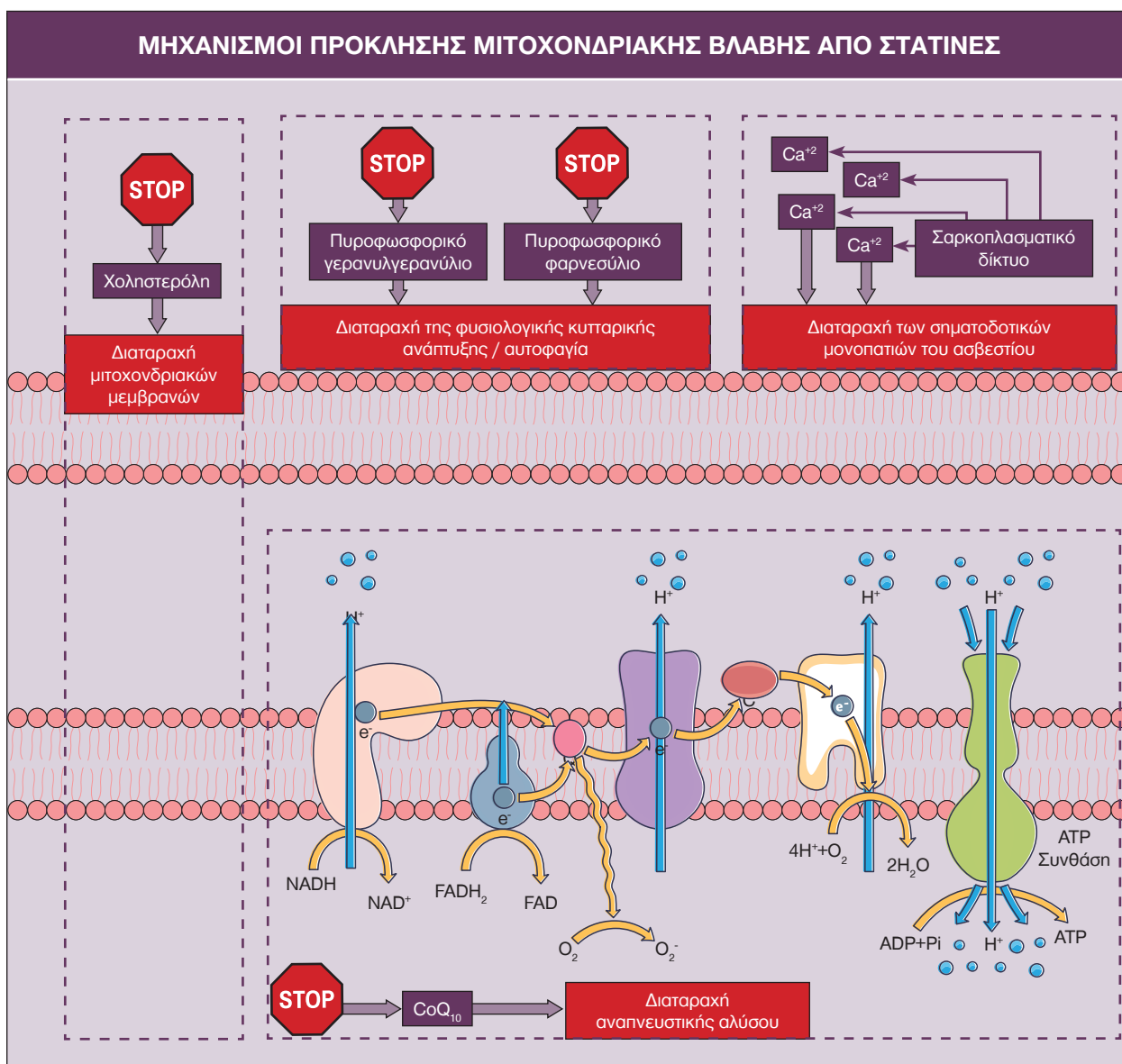
- σε γυναίκες με PCOS αυξάνει σημαντικά το ποσοστό ωοθυλακιορρηξιών ανά κύκλο <sup>(170)</sup>,
- σε υπογόνιμες γυναίκες υπό IVF/IVI μειώνει σημα-

ντικά τη συνολική απαιτούμενη δόση γοναδοτροπίνης <sup>(171)</sup> και αυξάνει σημαντικά το βιοδείκτη AFC (Antral Follicle Count: αριθμός ωοθυλακίων με άντρο) <sup>(171)</sup>, τον αριθμό ώριμων ωοθυλακίων <sup>(171)</sup> και το CPR (Clinical Pregnancy Rate/ Ποσοστό Κλινικών Κυήσεων) <sup>(172)</sup>

*\*\*\*Γέραν της επίδρασης του CoQ<sub>10</sub> στην γυναικεία υπογονιμότητα, ένας αριθμός μελετών έχει αξιολογήσει τη επίδραση του στην ανδρική υπογονιμότητα. Ένας μικρός αριθμός εξ αυτών υποστηρίζουν την ευεργετική του δράση στη συγκέντρωση και κινητικότητα του σπέρματος <sup>(173,174)</sup>, ωστόσο η βελτίωση των χαρακτηρισμών του σπέρματος δεν μεταφράζεται σε αύξηση του ποσοστού των επιτυχών κυήσεων <sup>(175)</sup>.*

## Ενίσχυση αθλητικής απόδοσης

Αν και ευρέως χρησιμοποιούμενο από αθλητές, τα δεδομένα που στηρίζουν την επίδραση της λήψης του CoQ<sub>10</sub> στην βελτίωση της αθλητικής απόδοσης είναι περιορισμένα και αντικρουόμενα. Σε παλαιότερες μελέτες η ημερήσια χορήγηση 100 - 150 mg CoQ<sub>10</sub> για τρεις



**Εικόνα 51.8: Μηχανισμοί πρόκλησης μιτοχονδριακής βλάβης από Στατίνες.** Η βλάβη του μιτοχονδρίου διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην μυοξικήπτητα των στατινών και επάγεται μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν την διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας της αναπνευστικής αλυσού (λόγω της διαταραχής της σύνθεσης του CoQ<sub>10</sub>), τη διαταραχή της φυσιολογικής κυτταρικής ανάπτυξης και την αυτοφαγία (λόγω της διαταραχής της σύνθεσης του πυροφωσφορικού φαρνεσουλίου και του πυροφωσφορικού γερανυλγερανυλίου), την διαταραχή της δομής και λειτουργίας των μιτοχονδριακών μεμβρανών (λόγω της μείωσης σύνθεσης της χοληστερόλης) και την διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας των σηματοδοτικών μονοπατιών του ασβεστίου (λόγω της αυξημένης απελευθέρωσης ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο).

έως οκτώ εβδομάδες δεν συνοδεύτηκε από βελτίωση των δεικτών της αερόβιας εκγύμνασης, όπως η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (VO<sub>2</sub> max) και ο μέγιστος χρόνος μέχρι την εξάντληση <sup>(176-180)</sup>.

Νεότερες μελέτες ωστόσο προτείνουν ότι η λήψη CoQ<sub>10</sub> από αθλητές θα μπορούσε να βοηθήσει στη μείωση τόσο του σχετιζόμενου με την μυική βλάβη οξειδωτικού στρες και της, επαγόμενης από την έντονη άσκηση, φλεγμονής <sup>(181-184)</sup>. Με τον τρόπο αυτό η λήψη CoQ<sub>10</sub> από αθλητές θα μπορούσε να βελτιώσει έμμεσα την αθλητι-

κή απόδοση, μέσω της πρόληψης τραυματισμών και της βελτίωσης της απόδοσης της προπόνησης.

### Πρόληψη καρδιοτοξικότητας από ανθρακυκλίνες

Οι ανθρακυκλίνες (δοξορουβικίνη (αδριαμυκίνη), δαουνορουβικίνη, επιρουβικίνη, ιδαρουβικίνη) αποτελούν την κυριότερη ομάδα των κυτταροστατικών αντιβιοτικών <sup>(185)</sup> και εντάχθηκαν στην θεραπευτική του καρκίνου ήδη



από την δεκαετία του '60. Η υψηλή αποτελεσματικότητα τους εντούτοις περιορίζεται σημαντικά από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η σημαντικότερη εκ των οποίων αποτελεί η μη αναστρέψιμη καρδιοτοξικότητα (ACM). Συγκεκριμένα οι ανθρακυκλίνες θεωρούνται από τα πλέον καρδιοτοξικά φάρμακα <sup>(186)</sup> με την επίπτωση εμφάνισης ασυμπτωματικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας να υπολογίζεται μεταξύ 5% έως 20% <sup>(187,188)</sup> και την επίπτωση εμφάνισης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας να κυμαίνεται μεταξύ 1-5%.

Η καρδιοτοξικότητα μπορεί να εμφανισθεί πρώιμα (εντός του 1<sup>ο</sup> χρόνου), όψιμα (μετά τον 1<sup>ο</sup> χρόνο), και πολύ όψιμα (μεταξύ 4-20 χρόνων) μετά τη συμπλήρωση της αγωγής με ανθρακυκλίνες <sup>(189,190)</sup>.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της καρδιοτοξικότητας δεν είναι απολύτως σαφείς, καθώς οι ανθρακυκλίνες επιδρούν με διάφορους μηχανισμούς στην ομοιοστάση του μυοκαρδιακού κυττάρου. Ωστόσο οι περισσότεροι ερευνητές φαίνεται να συμφωνούν ότι η παραγωγή ελευθέρων ριζών και η επακόλουθη διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας των καρδιακών κυττάρων αποτελούν τον κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό της καρδιοτοξικότητας.

Συγκεκριμένα οι ανθρακυκλίνες παράγουν ελεύθερες ρίζες εντός του καρδιακού κυττάρου με 2 μηχανισμούς: έναν ενζυμικό και έναν μη ενζυμικό.

- **Ενζυμικός μηχανισμός παραγωγής ελευθέρων ριζών:** Οι ανθρακυκλίνες, μετά την είσοδό τους στο καρδιακό κύτταρο, εισέρχονται στα μιτοχόνδρια, ενώνονται στην εσωτερική τους μεμβράνη με μόρια καρδιολιπίνης και παρεμβάλλονται στην αναπνευστική αλυσίδα <sup>(191,192)</sup>. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα ηλεκτρόνια από το NADPH και το NADH μεταφέρονται απευθείας στις ανθρακυκλίνες, οι οποίες ανάγονται και εν συνεχεία από τις ανθρακυκλίνες, σε μόρια οξυγόνου, με αποτέλεσμα την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου <sup>(193)</sup>. Οι αντιδράσεις αυτές καταλύονται από τα συνένζυμα NADH-δεϋδρογενάση και NADPH-cyto P450 αναγωγή <sup>(194-197)</sup>. Καθώς όμως η NADH-δεϋδρογενάση απαντάται μόνο στα μυοκαρδιακά κύτταρα, οι ανθρακυκλίνες προκαλούν εκλεκτική βλάβη στα μυοκαρδιακά μιτοχόνδρια και ως εκ τούτου παρουσιάζουν εκλεκτική καρδιοτοξικότητα <sup>(198)</sup>.
- **Μη Ενζυμικός μηχανισμός παραγωγής ελευθέρων ριζών:** Σε αυτόν το μηχανισμό, κεντρικό ρόλο παίζουν τα ιόντα σιδήρου, τα οποία συνδέονται με την κετονομάδα ή την υδροξυλομάδα της ανθρακυκλίνης. Το σύμπλεγμα ανθρακυκλίνης-σιδήρου έχει ιδιότητες ελεύθερης ρίζας <sup>(199-201)</sup>.

Η χρήση του CoQ<sub>10</sub> στην πρόληψη της καρδιοτοξικό-

τητας από ανθρακυκλίνες έχει αξιολογηθεί ως πολλά υποσχόμενη σε μια πληθώρα μελετών σε κυτταρικές καλλιέργειες, ζωικά πειραματικά μοντέλα και σε ανθρώπους <sup>(202-206)</sup>. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί με τους οποίους το CoQ<sub>10</sub> προλαμβάνει την καρδιοτοξικότητα από τις ανθρακυκλίνες είναι πολλαπλοί και περιλαμβάνουν:

- Την παρεμπόδιση αναγωγής των ανθρακυκλινών από την NADH-δεϋδρογενάση, πιθανώς μέσω ανταγωνισμού του CoQ<sub>10</sub> με τις ανθρακυκλίνες για την ενεργό θέση του ενζύμου
- Την άμεση εξουδετέρωση των σχηματιζόμενων ελευθέρων ριζών τόσο στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου, όσο και έξω από αυτό.

Καθώς μάλιστα η καρδιοτοξικότητα από τις ανθρακυκλίνες είναι δόσοεξαρτώμενη, η πρόληψη αυτής με την συγχρόνηση CoQ<sub>10</sub> συνεπάγεται ενίσχυση της αντιοξειδωτικής τους δράσης καθώς επιτρέπει την αύξηση της χορηγούμενης δόσης χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος καρδιοτοξικότητας <sup>(202)</sup>. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι οι διεξαχθείσες μελέτες εξέτασαν κυρίως τα βραχυπρόθεσμα οφέλη της χρήσης του CoQ<sub>10</sub>, καθιστώντας αναγκαίο το σχεδιασμό μελετών που αξιολογούν το μακροπρόθεσμο όφελος σε σχέση με την πρόληψη εμφάνισης της καρδιοτοξικότητας από ανθρακυκλίνες <sup>(202)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης CoQ<sub>10</sub>

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το CoQ<sub>10</sub> θεωρείται ως εξαιρετικά ασφαλές ακόμη και όταν λαμβάνεται σε υψηλές δόσεις και για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η ασφάλεια λήψης του έχει επιβεβαιωθεί τόσο σε μελέτες σε ανθρώπους <sup>(14,19,20,112,207,208)</sup>, όσο και σε μελέτες τοξικότητας σε ζωικά πειραματικά μοντέλα <sup>(209)</sup>.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες, αφορούν κυρίως στο γαστρεντερικό σύστημα (επιγαστραλγία, ναυτία, έμετος) και εμφανίζονται συνήθως σε ημερήσιες δόσεις που υπερβαίνουν τα 200 mg. Για την μείωση της πιθανότητας εμφάνισης γαστρεντερικών διαταραχών όταν η ημερήσια δόση υπερβαίνει τα 200 mg συνιστάται η δόση να μοιράζεται σε 2 ή 3 μικρότερες δόσεις κατά την διάρκεια της ημέρας.

### Τοξικότητα

Δεν έχουν περιγραφεί περιπτώσεις τοξικότητας στη βιβλιογραφία ακόμη και επί παρατεταμένης χορήγησης (3.000 mg ημερησίως για έως και οκτώ μήνες <sup>(19)</sup>, 1.200 mg ημερησίως για έως και 16 μήνες <sup>(14)</sup> και 600 mg ημερησίως για έως και 30 μήνες <sup>(112)</sup>).

## Προφυλάξεις

Η χορήγηση CoQ<sub>10</sub> σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή κουμαρινικά αντιπηκτικά πρέπει να γίνεται με προσοχή και υπό ιατρική παρακολούθηση λόγω της πιθανότητας εμφάνισης φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης <sup>(66, 210,211)</sup> (δείτε: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις CoQ<sub>10</sub>).

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η διατροφική πρόσληψη του CoQ<sub>10</sub> δεν αντενδείκνυται στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Η χορήγηση CoQ<sub>10</sub> ως συμπλήρωμα διατροφής μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης και σε ημερήσια δόση 200 mg δεν συνοδεύτηκε από ανεπιθύμητες ενέργειες για την μητέρα ή το κύημα <sup>(10)</sup>. Αντιθέτως η χορήγηση CoQ<sub>10</sub> ως συμπλήρωμα διατροφής συνιστάται να αποφεύγεται κατά την διάρκεια της γαλουχίας, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης.

## Αλληλεπιδράσεις

### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

**Ανθρακυκλίνες:** Το CoQ<sub>10</sub> ανταγωνίζεται πιθανώς με τις ανθρακυκλίνες για την ενεργό θέση του ενζύμου NADH-δεϋδρογενάση και ως εκ τούτου παρεμβάλλεται στον μηχανισμό παραγωγής ελευθέρων ριζών στο μιτοχόνδριο ασκώντας προστατευτικό δράση έναντι της καρδιοτοξικότητας από τις ανθρακυκλίνες <sup>(202)</sup>.

**Στατίνες:** Οι στατίνες δρουν ως αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλικού συνενζύμου A (HMG-CoA reductase), η οποία μετατρέπει το HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ, με αποτέλεσμα να αναστέλλουν την ενδογενή σύνθεση του CoQ<sub>10</sub>. Η ανασταλτική επίδραση των στατινών στον μεταβολικό δρόμο

του μεβαλονικού αποτελεί τον κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό που εμπλέκεται στην εμφάνιση της μυοξικόπτης.

**Β-αποκλειστές:** Η προπρανολόλη αναστέλλει ορισμένα εξαρτώμενα από το CoQ<sub>10</sub> μιτοχονδριακά ένζυμα στο μυοκαρδιακό κύτταρο (όπως η οξειδοαναγωγή του ζεύγους NADH-Q και η αναγωγή του ηλεκτρικού) <sup>(66)</sup>. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της προπρανολόλης από το καρδιαγγειακό οφείλονται πιθανώς σε προϋπάρχουσα ανεπάρκεια CoQ<sub>10</sub>. Αναστολή της οξειδοαναγωγής του ζεύγους NADH-Q έχει περιγραφεί και από ρεζεργίνη, υδραλαζίνη και υδροχλωροθειαζίνη.

**Βαρφαρίνη και κουμαρινικά αντιπηκτικά:** Λόγω της ομοιότητας της χημικής δομής του CoQ<sub>10</sub> με τη βιταμίνη K, έχει προταθεί ως θεωρητική αλληλεπίδραση η συγχορήγηση του CoQ<sub>10</sub> με τη βαρφαρίνη και τα κουμαρινικά αντιπηκτικά. Ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη και κουμαρινικά αντιπηκτικά συνιστάται να παρακολουθούν την πήξη του αίματος τους με τακτική μέτρηση του INR <sup>(210)</sup>.

**Από του στόματος αντιδιαβητικά:** Ορισμένα από του στόματος αντιδιαβητικά όπως η γλιβενκλαμίδη, η φαινορφίνη και η τολαζαμίδη μειώνουν τα επίπεδα CoQ<sub>10</sub> του οργανισμού. Στη βιβλιογραφία ανευρίσκονται επίσης ορισμένες αναφορές ότι η από του στόματος χορήγηση CoQ<sub>10</sub> βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε διαβητικούς. Ως εκ τούτου οι διαβητικοί ασθενείς στους οποίους χορηγείται CoQ<sub>10</sub> μπορεί να χρειαστούν προσαρμογή της αντιδιαβητικής αγωγής <sup>(66,211)</sup>.

### Αλληλεπιδράσεις με μικρο- και μακροθρεπτικά συστατικά

Το CoQ<sub>10</sub> στην ανηγμένη μορφή του (ουμπικινόλη) συμβάλλει στην αναγέννηση αντιοξειδωτικών όπως η α-τοκοφερόλη και το ασκορβικό (βιταμίνη C) <sup>(39)</sup>.

## Βιβλιογραφία

1. Acosta MJ, Vazquez Fonseca L, Desbats MA, et al. Coenzyme Q biosynthesis in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1857(8):1079-1085.
2. Lehninger AI. Oxidation-reduction enzymes and electron transport. In: *Biochemistry*. 2nd ed. New York: Worth Publishers, 1975; pp. 493-7.
3. Festenstein GN, Heaton FW, Lowe JS, Morton RA. A constituent of the unsaponifiable portion of the animal tissue lipids (lambda max 272 mμ). *Biochem J* 1955; 59: 558-66.
4. Crane FL, Hatefi Y, Lester RL, Widmer C. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1957; 25: 220-1.
5. Weber C. Dietary intake and absorption of coenzyme Q. In: Kagan VE, Quinn PJ, eds. *Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease*. Boca Raton: CRC Press; 2001:209-215.
6. Pravst I, Zmitek K, Zmitek J. Coenzyme Q10 contents in foods and fortification strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010;50(4):269-280.
7. Mattila P, Kumpulainen J. Coenzymes Q9 and Q10: Contents in foods and dietary intake. *J Food Comp Anal*. 2001; 14(4):409-417.
8. Kamei M, Fujita T, Kanbe T, et al. The distribution and content of ubiquinone in foods. *Int J Vitam Nutr Res*. 1986; 56(1):57-63.
9. Weber C, Bysted A, Holmer G. Coenzyme Q10 in the diet--daily intake and relative bioavailability. *Mol Aspects Med*. 1997; 18 Suppl: S251-254.
10. Natural Medicines. Coenzyme Q10. Professional handout/Adverse effects. Available at: <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com>.
11. Bhagavan HN, Chopra RK. Plas-

- ma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations. *Mitochondrion*. 2007;7 Suppl:S78-88.
12. Rahman S, Clarke CF, Hirano M. 176th ENMC International Workshop: diagnosis and treatment of coenzyme Q(1)(0) deficiency. *Neuromuscular Disord*. 2012; 22(1):76-86.
  13. Hosoe K, Kitano M, Kishida H, et al. Study on safety and bioavailability of ubiquinol (Kaneka QH(trade mark)) after single and 4-week multiple oral administration to healthy volunteers. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2006 Aug 17.
  14. Shults CW, Oakes D, Kiebertz K, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol*. 2002 Oct;59(10):1541-50.
  15. Ying Zhang, Jin Liu, Xiao-Qiang Chen, C-Y Oliver Chen. Ubiquinol is superior to ubiquinone to enhance Coenzyme Q10 status in older men. *Food Funct*. 2018 Nov 14;9(11):5653-5659.
  16. Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr*. 2001; 20(6):591-598.
  17. Singh RB, Niaz MA, Kumar A, Sindberg CD, Moesgaard S, Littarru GP. Effect on absorption and oxidative stress of different oral Coenzyme Q10 dosages and intake strategy in healthy men. *Biofactors*. 2005; 25(1-4):219-224.
  18. Mohr D, Bowry VW, Stocker R. Dietary supplementation with coenzyme Q10 results in increased levels of ubiquinol-10 within circulating lipoproteins and increased resistance of human low-density lipoprotein to the initiation of lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta*. 1992;1126(3):247-254.
  19. Ferrante KL, Shefner J, Zhang H, et al. Tolerance of high-dose (3,000 mg/day) coenzyme Q10 in ALS. *Neurology*. 2005;65(11):1834-1836.
  20. Shults CW, Flint Beal M, Song D, Fontaine D. Pilot trial of high dosages of coenzyme Q10 in patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2004; 188(2):491-494.
  21. Svensson M, Malm C, Tonkonogi M, Ekblom B, Sjodin B, Sahlin K. Effect of Q10 supplementation on tissue Q10 levels and adenine nucleotide catabolism during high-intensity exercise. *Int J Sport Nutr*. 1999;9(2):166-180.
  22. Bhagavan HN, Chopra RK. Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Radic Res*. 2006;40(5):445-453.
  23. Keith M, Mazer CD, Mikhail P, Jeejeebhoy F, Briet F, Errett L. Coenzyme Q10 in patients undergoing CABG: Effect of statins and nutritional supplementation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008; 18(2):105-111.
  24. Rosenfeldt FL, Pepe S, Linnane A, et al. The effects of ageing on the response to cardiac surgery: protective strategies for the ageing myocardium. *Biogerontology*. 2002;3(1-2):37-40.
  25. Katayama K, Fujita T. Studies on the lymphatic absorption of 10, 20-(3 H)-coenzyme Q10 in rats. *Chem Pharm Bull* 1972; 250:2585-2592.
  26. Craft NE, Tucker RT, Chitchumroonchokchai C, Failla M, Bhagavan HN. Assessment of coenzyme Q10 bioavailability using a coupled in vitro digestion/Caco-2 human intestinal cell model. *FASEB J* 2005; 19:A449.
  27. Zhang Y, Aberg F, Appelkvist E-L, Dallner G, Ernster L. Uptake of dietary coenzyme Q supplement is limited in rats. *J Nutr* 1995; 125:446-453.
  28. Chopra RK, Goldman R, Sinatra ST, Bhagavan HN. Relative bioavailability of coenzyme Q10 formulations in human subjects. *Int J Vitam Nutr Res* 1998; 68:109-113.
  29. Miles MV, Horn P, Miles L, Tang P, Steele P, De Grauw T. Bioequivalence of coenzyme Q10 from over-the-counter supplements. *Nutr Res* 2002; 22:919-929.
  30. Zaghoul AA, Gurley B, Khan M, Bhagavan H, Chopra R, Reddy I. Bioavailability assessment of oral coenzyme Q10 formulations in dogs. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28:1195-1200.
  31. Elmberger PG, Kalen A, Brunk UT, Dallner G. Discharge of newly-synthesized dolichol and ubiquinone with lipoproteins to rat liver perfusate and to the bile. *Lipids* 1989; 24:919-930.
  32. Traber MG, Lne JC, Lagmay NR, Kayden HJ. Studies on the transfer of tocopherol between lipoproteins. *Lipids* 1992; 27:657-663.
  33. Aberg F, Appelkvist EL, Dallner G, Ernster L. Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues. *Arch Biochem Biophys* 1992; 295:230-234.
  34. Miles MV, Horn PS, Morrison JA, Tang PH, DeGrauw T, Pesce AJ. Plasma coenzyme Q10 reference intervals, but not redox status, are affected by gender and race in self-reported healthy adults. *Clin Chim Acta* 2003; 332:123-132.
  35. Greenberg S, Frishman WH. Coenzyme Q10: A new drug for cardiovascular disease. *J Clin Pharmacol* 1990; 30:596-608.
  36. Lonrot K, Metsa-Katela T, Molnar G, Ahonen J-P, Latvala M, Peltola J, Pietila T, Alho H. The effect of ascorbate and ubiquinone supplementation on plasma and CSF total antioxidant capacity. *Free Rad Biol Med* 1996; 21:211-217.
  37. Nohl H, Gille L. The role of coenzyme Q in lysosomes. In: Kagan VE, P. J., ed. *Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease*. Boca Raton: CRC Press; 2001:99-106.
  38. Yamamoto, Y. and S. Yamashita, Plasma ratio of ubiquinol and ubiquinone as a marker of oxidative stress. *Molecular Aspects of Medicine*, 1997. 18 Suppl: p. S79-84.
  39. Navas P, Villalba JM, de Cabo R. The importance of plasma membrane coenzyme Q in aging and stress responses. *Mitochondrion*. 2007; 7 Suppl: S34-40.
  40. Thomas SR, Stocker R. Mechanisms of antioxidant action of ubiquinol-10 for low-density lipoprotein. In: Kagan VE, Quinn PJ, eds. *Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease*. Boca Raton: CRC Press; 2001:131-150.
  41. Esterbauer H, Striegl H, Rotheneder M. Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free Rad Res Commun*, 1989; 6: 67-75.
  42. Packer IE, Slater TP, Willson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C, *Nature*, 1979; 278: 737-738.
  43. Niki E, Tsuchiya I, Tanimura R, Kamiya Y. The regeneration of vitamin E from alpha-cromanoxyl radical by glutathione and vitamin C, *Chem Lett*, 1982; 6: 789-792.
  44. Kagan VE, Fabisak JP, Tyurina YY. Independent and concerted antioxidant functions of coenzyme Q. In: Kagan VE, Quinn PJ, eds. *Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease*. Boca Raton: CRC Press; 2001:119-130.
  45. Hargreaves IP. Coenzyme Q10 as a therapy for mitochondrial disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014; 49:105-111.
  46. Fragaki K, Chausseot A, Benoist JF, et al. Coenzyme Q10 defects may be associated with a deficiency of Q10-independent mitochondrial respiratory chain complexes. *Biol Res*. 2016; 49:4.
  47. Kalén A, Appelkvist EL, Dallner G. Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues. *Lipids*. 1989; 24(7):579-584.
  48. Ernster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim Biophys Acta*. 1995; 1271(1):195-204.
  49. Hernandez-Camacho JD, Bernier M, Lopez-Lluch G, Navas P. Coenzyme Q10 Supplementation in Aging and Disease. *Front Physiol*. 2018; 9:44.
  50. Overvad K, Diamant B, Holm L, Holmer G, Mortensen SA, Stender S. Coenzyme Q10 in health and disease. *Eur J Clin Nutr*. 1999; 53(10):764-770.
  51. Tabrizi R, Akbari M, Sharifi N, et al. The effects of coenzyme Q10 supplementation on blood pressures among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis.

- sis of randomized controlled trials. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(1):41-50.
52. Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Stefanutti C, Pirro M. Supplementation with coenzyme Q10 reduces plasma lipoprotein(a) concentrations but no other lipid indices: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2016; 105:198-209.
  53. Mazidi M, Kengne AP, Banach M. Effects of coenzyme Q10 supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2018; 128:130-136.
  54. Suksomboon N, Poolsup N, Juanak N. Effects of coenzyme Q10 supplementation on metabolic profile in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(4):413-418.
  55. Gao L, Mao Q, Cao J, Wang Y, Zhou X, Fan L. Effects of coenzyme Q10 on vascular endothelial function in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):311-316.
  56. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
  57. Fan L, Feng Y, Chen GC, Qin LQ, Fu CL, Chen LH. Effects of coenzyme Q10 supplementation on inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2017; 119:128-136.
  58. Zhai J, Bo Y, Lu Y, Liu C, Zhang L. Effects of coenzyme Q10 on markers of inflammation: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(1) :e0170172.
  59. Witting PK, Pettersson K, Letters J, Stocker R. Anti-atherogenic effect of coenzyme Q10 in apolipoprotein E gene knockout mice. *Free Radic Biol Med*. 2000; 29(3-4):295-305.
  60. Thomas SR, Leichtweis SB, Pettersson K, et al. Dietary co supplementation with vitamin E and coenzyme Q (10) inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E gene knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21(4):585-593.
  61. Turunen M, Wehlin L, Sjoberg M, et al. beta2-Integrin and lipid modifications indicate a non-antioxidant mechanism for the anti-atherogenic effect of dietary coenzyme Q10. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 296(2):255-260.
  62. Tran MT, Mitchell TM, Kennedy DT, Giles JT. Role of coenzyme Q10 in chronic heart failure, angina, and hypertension. *Pharmacotherapy*. 2001; 21(7):797-806.
  63. James J DiNicolantonio, JaikritBhutani, Mark F McCarty, James H O'Keefe. Coenzyme Q10 for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Open Heart*. 2015; 2(1): e000326.
  64. Folkers K, Langsjoen P, Willis R et al.. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:8931-4.
  65. Berthold HK, Naini A, Di Mauro S et al.. Effect of ezetimibe and/or simvastatin on coenzyme Q10 levels in plasma: a randomized trial. *Drug Saf* 2006; 29:703-12.
  66. Kishi T, Watanabe T, Folkers K. Bioenergetics in clinical medicine XV. Inhibition of coenzyme Q10-enzymes by clinically used adrenergic blockers of beta-receptors. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1977; 17:157-64.
  67. Lampertico M, Comis S. Italian multicenter study on the efficacy and safety of coenzyme Q10 as adjuvant therapy in heart failure. *Clin Investig* 1993; 71:S129-33.
  68. Soongswang J, Sangtawesin C, Durongpisitkul K et al.. The effect of coenzyme Q10 on idiopathic chronic dilated cardiomyopathy in children. *Pediatr Cardiol* 2005; 26:361-6.
  69. Langsjoen PH, Langsjoen A, Willis R et al. Treatment of hypertrophic cardiomyopathy with coenzyme Q 10. *Mol Aspects Med* 1997; 18:145-51.
  70. Langsjoen PH, Langsjoen PH, Folkers K. Long-term efficacy and safety of coenzyme Q10 therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 65:521-3.
  71. Langsjoen P, Folkers K, Lyson K et al.. Effective and safe therapy with coenzyme Q10 for cardiomyopathy. *Klin Wochenschr* 1988; 66:583-90.
  72. Sacher H, Sacher M, Landau S et al.. The clinical and hemodynamic effects of coenzyme Q10 in congestive cardiomyopathy. *Am J Ther* 1997; 4:66-72.
  73. Rengo F, Abete P, Landino P et al.. Role of metabolic therapy in cardiovascular disease. *Clin Investig* 1993;71:S124-S8.
  74. Baggio E, Gandini R, Plancher A et al.. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q 10 as adjunctive therapy in heart failure. *Mol Aspects Med* 1994; 15:s287-94.
  75. Molyneux SL, Florkowski CM, George PM et al.. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1435-41.
  76. Judy W, Hall J, Toth P et al.. Double blind-double crossover study of coenzyme Q10 in heart failure. *Biomed Clin Aspects Coenzyme Q* 1986; 5:315-23.
  77. Schneeberger W, Muller-Steinwachs J, Anda L et al.. A clinical-double blind and crossover trial with coenzyme Q10 on patients with cardiac disease. In: Folkers K, Yamamura Y, eds. *Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q*. Vol 5 Amsterdam: Elsevier, 1986:325-33.
  78. Judy W, Hall J, Toth P et al.. Improved long-term survival in coenzyme Q10 treated chronic heart failure patients compared to conventionally treated patients. In: Folkers K, Littarru G, Yamagami T, eds. *Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q*. Amsterdam: Elsevier, 1991:291-8.
  79. Serra G, Lissoni F, Piemonti C et al.. Evaluation of CoQ10 in patients with moderate heart failure and chronic stable effort angina. In: Folkers K, Littarru G, Yamagami T, eds. *Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q*. 6. Amsterdam: Elsevier, 1991:327-38.
  80. Khatta M, Alexander BS, Krichton CM et al.. The effect of coenzyme Q10 in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 2000; 132:636-40.
  81. Keogh A, Fenton S, Leslie C et al.. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 therapy in class II and III systolic heart failure. *Heart Lung Circ* 2003; 12:135-41.
  82. Watson PS, Scalia GM, Galbraith A et al.. Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1549-52.
  83. Langsjoen PH, Vadhanavikit S, Folkers K. Response of patients in classes III and IV of cardiomyopathy to therapy in a blind and crossover trial with coenzyme Q10. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:4240-4.
  84. Munkholm H, Hansen HH, Rasmussen K. Coenzyme Q10 treatment in serious heart failure. *Biofactors* 1999; 9:285-9.
  85. Hofman-Bang C, Rehnqvist N, Swedberg K et al.. Coenzyme Q 10 as an adjunctive in the treatment of chronic congestive heart failure. *J Card Fail* 1995; 1:101-7.
  86. Poggiosi L, Galanti G, Comeglio M et al.. Effect of coenzyme Q10 on left ventricular function in patients with dilative cardiomyopathy: a medium-term randomized double-blind study versus placebo. *Curr Ther Res* 1991; 49:878-86.
  87. Permanetter B, Rössy W, Klein G et al.. Ubiquinone (coenzyme Q10) in the long-term treatment of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1992; 13:1528-33.
  88. Morisco C, Nappi A, Argenziano L et al.. Noninvasive evaluation of cardiac hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure: effects of short-term coenzyme Q10 treatment. *Mol Aspects Med* 1994; 15:s155-63.
  89. Soja AM, Mortensen SA. Treatment of congestive heart failure with coen-

- zyme Q10 illuminated by meta-analyses of clinical trials. *Mol Aspects Med* 1997; 18:159–68.
90. Sander S, Coleman CI, Patel AA et al. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; 12:464–72.
  91. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013;97:268–75.
  92. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail* 2014; 2:641–9.
  93. Milei J, Forcada P, Fraga CG, et al. Relationship between oxidative stress, lipid peroxidation, and ultra-structural damage in patients with coronary artery disease undergoing cardioplegic arrest/reperfusion. *Cardiovasc Res*. 2007;73(4):710-719.
  94. Liang S, Ping Z, Ge J. Coenzyme Q10 regulates antioxidative stress and autophagy in acute myocardial ischemia-reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017:9863181.
  95. Rosenfeldt FL, Pepe S, Linnane A, et al. The effects of ageing on the response to cardiac surgery: protective strategies for the ageing myocardium. *Bio gerontology*. 2002;3(1-2):37-40.
  96. Langsjoen PH, Langsjoen AM. Overview of the use of CoQ10 in cardiovascular disease. *Biofactors*. 1999;9(2-4):273-284.
  97. Makhija N, Sendasgupta C, Kiran U, et al. The role of oral coenzyme Q10 in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J CardiothoracVascAnesth*. 2008;22(6):832-839.
  98. Leong JY, van der Merwe J, Pepe S, et al. Perioperative metabolic therapy improves redox status and outcomes in cardiac surgery patients: a randomized trial. *Heart Lung Circ*. 2010;19(10):584-591.
  99. Taggart DP, Jenkins M, Hooper J, et al. Effects of short-term supplementation with coenzyme Q10 on myocardial protection during cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(3):829-833.
  100. Celik T, Ilyisoy A. Coenzyme Q10 and coronary artery bypass surgery: what we have learned from clinical trials. *J CardiothoracVascAnesth*. 2009;23(6):935-936.
  101. Henchcliffe C, Beal MF. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008; 4(11):600-609.
  102. Gotz ME, Gerstner A, Harth R, et al. Altered redox state of platelet coenzyme Q10 in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2000; 107(1):41-48.
  103. Shults CW, Haas RH, Passov D, Beal MF. Coenzyme Q10 levels correlate with the activities of complexes I and II/III in mitochondria from parkinsonian and non parkinsonian subjects. *Ann Neurol*. 1997;42(2):261-264.
  104. Isobe C, Abe T, Terayama Y. Levels of reduced and oxidized coenzyme Q-10 and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of patients with living Parkinson's disease demonstrate that mitochondrial oxidative damage and/or oxidative DNA damage contributes to the neurodegenerative process. *Neurosci Lett*. 2010;469(1):159-163.
  105. Hargreaves IP, Lane A, Sleiman PM. The coenzyme Q10 status of the brain regions of Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett*. 2008; 447(1):17-19.
  106. Yoritaka A, Kawajiri S, Yamamoto Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of reduced coenzyme Q10 for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; 21(8):911-916.
  107. Negida A, Menshawy A, El Ashal G, et al. Coenzyme Q10 for patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016; 15(1):45-53.
  108. Zhu ZG, Sun MX, Zhang WL, Wang WW, Jin YM, Xie CL. The efficacy and safety of coenzyme Q10 in Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci*. 2017;38(2):215-224.
  109. Ferrante RJ, Andreassen OA, Dedeoglu A, et al. Therapeutic effects of coenzyme Q10 and remacemide in transgenic mouse models of Huntington's disease. *J Neurosci*. 2002; 22(5):1592-1599.
  110. Stack EC, Smith KM, Ryu H, et al. Combination therapy using minocycline and coenzyme Q10 in R6/2 transgenic Huntington's disease mice. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1762(3):373-380.
  111. Yang L, Calingasan NY, Wille EJ, et al. Combination therapy with coenzyme Q10 and creatine produces additive neuroprotective effects in models of Parkinson's and Huntington's diseases. *J Neurochem*. 2009;109(5):1427-1439.
  112. Kiebertz K. The Huntington Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology*. 2001;57(3):397-404.
  113. Hyson HC, Kiebertz K, Shoulson I, et al. Safety and tolerability of high-dose coenzyme Q10 in Huntington's disease and healthy subjects. *Mov Disord*. 2010;25(12):1924-1928.
  114. McGarry A, McDermott M, Kiebertz K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in Huntington disease. *Neurology*. 2017; 88(2):152-159.
  115. Campuzano, V et al. 1996. Friedrich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*. 271(5254): 1423-7.
  116. Campuzano, V et al. 1997. Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes. *Human molecular genetics*. 6(11): 1771-80.
  117. Burk K. Friedreich Ataxia: current status and future prospects. *Cerebellum Ataxias*. 2017;4:4.
  118. Pandolfo, M., 2008. Friedreich ataxia. *Archives of neurology*. 65(10): 1296303.
  119. Lodi R, Hart PE, Rajagopalan B, et al. Antioxidant treatment improves in vivo cardiac and skeletal muscle bioenergetics in patients with Friedreich's ataxia. *Ann Neurol*. 2001;49(5):590-596.
  120. Hart PE, Lodi R, Rajagopalan B, et al. Antioxidant treatment of patients with Friedreich ataxia: four-year follow-up. *Arch Neurol*. 2005;62(4):621-626.
  121. Cooper JM, Korlipara LV, Hart PE, Bradley JL, Schapira AH. Coenzyme Q10 and vitamin E deficiency in Friedreich's ataxia: predictor of efficacy of vitamin E and coenzyme Q10 therapy. *Eur J Neurol*. 2008; 15(12):1371-1379.
  122. Strawser C, Schadt K, Hauser L, et al. Pharmacological therapeutics in Friedreich ataxia: the present state. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(9):895-907.
  123. Gempel K, Topaloglu H, Talim B, et al. The myopathic form of coenzyme Q10 deficiency is caused by mutations in the electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase (ETF DH) gene. *Brain*. 2007; 130(Pt 8):2037-2044.
  124. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med* 2004, 116:408–416.
  125. Nanna MG, Navar AM, Wang TY, Mi X, Virani SS, Louie MJ, Lee LV, Goldberg AC, Roger VL, Robinson J, Peterson ED. Statin use and adverse effects among adults >75 years of age: insights from the patient and provider assessment of lipid management (PALM) registry. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7:e008546.
  126. Stroes ES et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012–1022.
  127. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;

- 370:1781–1790.
128. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng DS, Pearson GJ, Pope J. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol* 2013; 29:1553–1568.
  129. Evans M, Rees A. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle: Are all statins the same? *Drug Saf* 2002; 25:649–663.
  130. Phillips PS et al. Statins associated myopathy and normal CK levels. *Ann Intern Med* 2002; 137:581–585.
  131. Needham M, Mastaglia FL. Statin myotoxicity: a review of genetic susceptibility factors. *Neuromuscul Disord* 2014; 24:4–15.
  132. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, Vladutiu GD, England JD, Scripps Mercy Clinical Research Center. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137:581–585.
  133. Mohaupt MG, Karas RH, Babiychuk EB, Sanchez-Freire V, Monastyrskaya K, Iyer L, Hoppeler H, Breil F, Draeger A. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ* 2009; 181:E11–E18.
  134. Lamperti C, Naini AB, Lucchini V, Prella A, Bresolin N, Moggio M, Sciacco M, Kaufmann P, DiMauro S. Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. *Arch Neurol* 2005;62:1709–1712.
  135. Schick BA, Laaksonen R, Frohlich JJ, Päivä H, Lehtimäki T, Humphries KH, Côté HC. Decreased skeletal muscle mitochondrial DNA in patients treated with high-dose simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:650–653.
  136. Stringer HA, Sohi GK, Maguire JA, Côté HC. Decreased skeletal muscle mitochondrial DNA in patients with statin-induced myopathy. *J Neurol Sci* 2013; 325:142–147.
  137. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, Sahi T, Harkonen M, Tikkanen MJ, Himberg JJ. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol* 1996; 77:851–854?
  138. Päivä H, Thelen KM, Van Coster R, Smet J, De Paepe B, Mattila KM, Laakso J, Lehtimäki T, von Bergmann K, Lütjohann D, Laaksonen R. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:60–68.
  139. Wu JS, Buettner C, Smithline H, Ngo LH, Greenman RL. Evaluation of skeletal muscle during calf exercise by <sup>31</sup>-phosphorus magnetic resonance spectroscopy in patients on statin medications. *Muscle Nerve* 2011; 43:76–81.
  140. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:2231–2237.
  141. Hanai J, Cao P, Tanksale P, Imamura S, Koshimizu E, Zhao J, Kishi S, Yamashita M, Phillips PS, Sukhatme VP, Lecker SH. The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin-1/MAFbx mediates statin-induced muscle toxicity. *J Clin Invest* 2007;117:3940–3951.
  142. Mallinson JE, Constantin-Teodosiu D, Sidaway J, Westwood FR, Greenhaff PL. Blunted Akt/FOXO signalling and activation of genes controlling atrophy and fuel use in statin myopathy. *J Physiol* 2009;587:219–230.
  143. Mallinson JE, Constantin-Teodosiu D, Glaves PD, Martin EA, Davies WJ, Westwood FR, Sidaway JE, Greenhaff P. Pharmacological activation of the pyruvate dehydrogenase complex reduces statin-mediated upregulation of FOXO gene targets and protects against statin myopathy in rodents. *J Physiol* 2012; 590:6389–6402.
  144. Araki M, Maeda M, Motojima K. Hydrophobic statins induce autophagy and cell death in human rhabdomyosarcoma cells by depleting geranyl diphosphate. *Eur J Pharmacol* 2012;674:95–103.
  145. Ghatak A, Faheem O, Thompson PD. The genetics of statin-induced myopathy. *Atherosclerosis* 2010;210:337–343.
  146. Curran J, Tang L, Roof SR, Velmurugan S, Millard A, Shonts S, Wang H, Santiago D, Ahmad U, Perryman M, Bers DM, Mohler PJ, Ziolo MT, Shannon TR. Nitric oxide-dependent activation of CaMKII increases diastolic sarcoplasmic reticulum calcium release in cardiac myocytes in response to adrenergic stimulation. *PLoS One* 2014; 9:e87495.
  147. Bogsrud MP, Langslet G, Ose L, Arnesen KE, SmStuen MC, Malt UF, Woldseth B, Retterstol K. No effect of combined coenzyme Q10 and selenium supplementation on atorvastatin-induced myopathy. *Scand Cardiovasc J* 2013; 47:80–87.
  148. Pek SLT, Tavintharan S, Woon K, Lin L, Ong CN, Lim SC, Sum CF. MicroRNAs as biomarkers of hepatotoxicity in a randomized placebo-controlled study of simvastatin and ubiquinol supplementation. *Exp Biol Med* 2016; 241:317–330.
  149. Ashton E, Windebank E, Skiba M, Reid C, Schneider H, Rosenfeldt F, Tonkin A, Krum H. Why did high-dose rosuvastatin not improve cardiac remodeling in chronic heart failure? Mechanistic insights from the UNIVERSE study. *Int J Cardiol* 2011; 146:404–407.
  150. McMurray JJ, Dunselman P, Wedel H, Cleland JG, Lindberg M, Hjalmarson A, Kjekshus J, Waagstein F, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Kamenský G, Komajda M, Mareev V, Wikstrand J. Coenzyme Q10, rosuvastatin, and clinical outcomes in heart failure: a pre-specified sub study of CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1196–1204.
  151. Lee B, Tseng Y, Yen C, Lin P. Effects of coenzyme Q10 supplementation (300 mg/day) on antioxidation and anti-inflammation in coronary artery disease patients during statins therapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutr J* 2013; 12:1.
  152. Choi H-K, Won E-K, Choung S-Y. Effect of coenzyme Q10 supplementation in statin-treated obese rats. *Biomol Ther (Seoul)* 2016; 24:171–177.
  153. Pasha R, Moon TW. Coenzyme Q10 protects against statin-induced myotoxicity in zebrafish larvae (Danio rerio). *Environ Toxicol Pharmacol* 2017;52:150–160.
  154. Liu C-W, Yang F, Cheng S-Z, Liu Y, Wan L-H, Cong H-L. Rosuvastatin post conditioning protects isolated hearts against ischemia-reperfusion injury: the role of radical oxygen species, PI3K-Akt-GSK-3 $\beta$  pathway, and mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovasc Ther* 2017;35:3–9.
  155. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme Q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol* 2007; 99:1409–1412.
  156. Fedacko J, Pella D, Fedackova P, Hänninen O, Tuomainen P, Jarcuska P, Lopuchovsky T, Jedlickova L, Merkovska L, Littarru GP. Coenzyme Q10 and selenium in statin-associated myopathy treatment. *Can J Physiol Pharmacol* 2013; 91:165–170.
  157. Skarlovnik A, Janić M, Lunder M, Turk M, Šabovič M. Coenzyme Q10 supplementation decreases statin-related mild-to-moderate muscle symptoms: a randomized clinical study. *Med Sci Monit* 2014; 20:2183–2188.
  158. Tóth Š, Šajty M, Pekárová T, Mughees A, Štefanič P, Katz M, Spišáková K, Pella J, Pella D. Addition of omega-3 fatty acid and coenzyme Q10 to statin therapy in patients with combined dyslipidemia. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2017; 28:327–336.
  159. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. A randomized trial of Coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis* 2015; 238:329–335.
  160. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, McEwan RG, Frampton CM, George PM, Scott RS. Effect of

- coenzyme Q10 supplementation on simvastatin-induced myalgia. *Am J Cardiol.* 2007; 100:1400–1403.
161. Bookstaver DA, Burkhalter NA, Hatzigeorgiou C. Effect of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myalgias. *Am J Cardiol.* 2012;110:526–529.
  162. Rott D, Leibowitz D, Goldenberg I, Klempfner R. Effect of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myalgia, a randomized double-blind, placebo-controlled study. *J Prev Med Care.* 2016; 1:16–22.
  163. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, Toth PP, Jones SR, Rizzo M, Glasser SP, Lip GY, Dragan S, Mikhailidis DP. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90:24–34.
  164. HuaQu, MD, Ming Guo, Hua Chai, Wen-ting Wang, Zhu-ye Gao, Da-zhuo Shi. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2018 Oct 2; 7(19).
  165. Stránecký V, Neřoldová M, Hodaňová K, Hartmannová H, Piherová L, Zemánková P, Přistoupilová A, Vrablík M, Adámková V, Kmoch S, Jirsa M. Large copy-number variations in patients with statin-associated myopathy affecting statin myopathy-related loci. *Physiol Res.* 2016; 65:1005–1011.
  166. Zhang, M., et al., Coenzyme Q10 ameliorates the quality of postovulatory aged oocytes by suppressing DNA damage and apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine.* 2019. 143: p. 84–94.
  167. Ben-Meir, A., et al., Co-Enzyme Q10 Supplementation Rescues Cumulus Cells Dysfunction in a Maternal Aging Model. *Antioxidants (Basel, Switzerland).* 2019. 8(3): p. 58.
  168. Ozcan, P., et al., Can Coenzyme Q10 supplementation protect the ovarian reserve against oxidative damage? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2016. 33(9): p. 1223–1230.
  169. Giannubilo, S.R., et al., CoQ10 Supplementation in Patients Undergoing IVFET: The Relationship with Follicular Fluid Content and Oocyte Maturity. *Antioxidants (Basel).* 2018. 7(10): p. 141.
  170. Gouveia, F., R. costa, and T. Lemos, Coenzyme Q10 and polycystic ovary syndrome: Systematic review. *Clinical and Medical Investigations.* 2018. 3.
  171. Gat, I., et al., The use of coenzyme Q10 and DHEA during IUI and IVF cycles in patients with decreased ovarian reserve. *Gynecological Endocrinology.* 2016. 32(7): p. 534–537.
  172. Showell, M.G., et al., Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. 7: p. Cd007807.
  173. Lafuente, R., et al., Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2013. 30(9): p. 1147–1156. 169.
  174. Agarwal, A., et al., Meta-analysis of double-blind placebo control trials evaluating the role of coenzyme Q10 on semen parameters. *Fertility and Sterility.* 2018. 110(4): p. e167–e168.
  175. Smits, R.M., et al., Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019(3).
  176. Laaksonen R, Fogelholm M, Himberg JJ, Laakso J, Salorinne Y. Ubiquinone supplementation and exercise capacity in trained young and older men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1995; 72(1-2):95-100.
  177. Malm C, Svensson M, Ekblom B, Sjodin B. Effects of ubiquinone-10 supplementation and high intensity training on physical performance in humans. *Acta Physiol Scand.* 1997; 161(3):379-384.
  178. Weston SB, Zhou S, Weatherby RP, Robson SJ. Does exogenous coenzyme Q10 affect aerobic capacity in endurance athletes? *Int J Sport Nutr.* 1997; 7(3):197-206.
  179. Porter DA, Costill DL, Zachwieja JJ, et al. The effect of oral coenzyme Q10 on the exercise tolerance of middle-aged, untrained men. *Int J Sports Med.* 1995;16(7):421-427. Braun B, Clarkson PM, Freedson PS, Kohl RL. Effects of coenzyme Q10 supplementation on exercise performance, VO2max, and lipid peroxidation in trained cyclists. *Int J Sport Nutr.* 1991; 1(4):353-365.
  180. Braun B, Clarkson PM, Freedson PS, Kohl RL. Effects of coenzyme Q10 supplementation on exercise performance, VO2max, and lipid peroxidation in trained cyclists. *Int J Sport Nutr.* 1991;1(4):353-365.
  181. Abdizadeh L, Jafari A, Armanfar M. Effects of short-term coenzyme Q10 supplementation on markers of oxidative stress and inflammation after downhill running in male mountaineers. *Science & Sports.* 2015; 30(6):328-334.
  182. Diaz-Castro J, Guisado R, Kajarabille N, et al. Coenzyme Q(10) supplementation ameliorates inflammatory signaling and oxidative stress associated with strenuous exercise. *Eur J Nutr.* 2012; 51(7):791-799.
  183. Leelarungrayub D, Rawattikanon A, Klaphajone J, Pothong-sunan P, Bloomer RJ. Coenzyme Q10 supplementation decreases oxidative stress and improves physical performance in young swimmers *Open Sports Med J* 2010;4(1):1-8.
  184. Ostman B, Sjodin A, Michaelsson K, Byberg L. Coenzyme Q10 supplementation and exercise-induced oxidative stress in humans. *Nutrition.* 2012;28(4):403-417.
  185. Di Marco A, Gaetani M, Scarpinato B. Adriamycin (NSC-123127): a new antibiotic with antitumor activity. *Cancer Chemother Rep.* 1969; 53:33-7.
  186. Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ, et al. Drug-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33; 1152-1162.
  187. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. Incidence, treatment and prevention. *Drug Safety* 2000; 22; 263-302.
  188. Guimaraes-Filho F, Tan D, Braga J et al. Ventricular systolic reserve in asymptomatic children previously treated with low doses of anthracyclines. *Am J Cardiol.* 2007; 100: 1303-1306.
  189. Simsis SA, Lin SS, Blue LJ, et al. Left ventricular assist device as destination therapy in doxorubin-induced cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80: 717-9.
  190. Sorensen K, Levitt G.A., Bull C., et al. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer. *Cancer* 2003; 97; 1991-1998.
  191. Goormaghtigh E, Huart P, Praet M, et al. Structure of the Adriamycin-cardiolipin complex. Role in mitochondrial toxicity. *Biophys Chem.* 1990; 35:247-257.
  192. Praet M, Ruyschaert JM. In-vivo and in-vitro mitochondrial membrane damages induced in mice by adriamycin and derivatives. *Biochim Biophys-Acta* 1993; 1149: 79-85.
  193. Horenstein MS, Vander Heide RS, L'Ecuyer TJ. Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention. *MolGenetMetabol.* 2000; 71; 436-444.
  194. Olson R, Mushlin P. Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses. *FASEB J.* 1990; 4; 3076-3086
  195. Muraoka S, Miura T. Free radicals mediate cardiac toxicity induced adriamycin. *YakugakuZasshi* 2003; 123: 855-66.
  196. Llesuy S, Milei J, Molina H, et al. Comparison of lipid peroxidation and myocardial damage induced by adriamycin and 4' epiadriamycin in mice. *Tumori* 1985; 71: 241-9.
  197. Rajagopalan S, Politi PM, Sinha BK, et al. Adriamycin-induced free radical formation in the perfused rat heart: implications for cardiotoxicity. *Cancer Res.* 1988; 48: 4766-9.
  198. Gille L, Nohl H. Analyses of the molecular mechanisms of adriamycin induced cardiotoxicity. *Free Radic Biol Med.* 1997; 23; 775-782.
  199. Di Marco A. Adriamycin (NSC-123127): mode and mechanism of action.

- Cancer Chemother Rep. 1975; 6: 91-106.
200. Cortes EP, Lutman G, Wanka J, et al. Adriamycin (NSC-123127) cardiotoxicity: a clinicopathologic correlation. *Cancer Chemother Rep.* 1975; 6: 215-25.
201. Gianni L, Zweier J, Levy A, et al. Characterization of the cycle of iron mediated electron transfer from doxorubicin to molecular oxygen. *Journal of Biological Chemistry* 1985; 260: 6820-6.
202. Conklin KA. Coenzyme q10 for prevention of anthracycline induced cardiotoxicity. *Integr Cancer Ther* 2005; 4:110-130.
203. Iarussi D, Auricchio U, Agretto A, et al. Protective effect of coenzyme Q10 on anthracyclines cardiotoxicity: control study in children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Mol Aspects Med.* 1994; 15:s207-s212. 159.
204. Okuma K, Ota K. The effect of coenzyme Q10 on ECG changes induced by doxorubicin (Adriamycin). In: Folkers K, Yamamura Y, eds. *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.* Vol 5. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier/North-Holland Biomedical Press; 1986:247-256.
205. Takimoto M, Sakurai T, Kodama K, et al. Protective effect of CoQ 10 administration on cardiac toxicity in FAC therapy. *GanTo Kagaku Ryoho.* 1982; 9:116-121.
206. Tsubaki K, Horiuchi A, Kitani T, et al. Investigation of the preventive effect of CoQ10 against the side-effects of anthracycline antineoplastic agents. *GanTo Kagaku Ryoho.* 1984;11:1420-1427
207. Langsjoen PH, Langsjoen PH, Folkers K. Long-term efficacy and safety of coenzyme Q10 therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 65:421-423.
208. Jones K, Hughes K, Mischley L, McKenna D. Coenzyme Q10: Efficacy, safety, and use. *Int J Integr Med* 2002; 4:28-43.
209. Williams KD, Maneke JD, Abdelhameed M, Hall RL, Palmer TE, Kitano M, Hidaka T. 52-Week oral gavage chronic toxicity study with ubiquinone in rats with a 4-week recovery. *J AgricFood Chem* 1999; 47:3756-376.
210. Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57:1221-1227.
211. Hodgson JM, Watts GF, Playford DA, Burke V, Croft KD. Coenzyme Q10 improves blood pressure and glycaemic control: A controlled trial in subjects with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56:1137-1142.





## 52. Φλαβονοειδή

### Εισαγωγή

Τα φλαβονοειδή αποτελούν μια μεγάλη οικογένεια δευτερογενών μεταβολιτών, η οποία περιλαμβάνει πάνω από 5.000 υδροξυλιωμένες ενώσεις. Υπάρχουν στις πολυφαινόλες, αποτελώντας μια εκ των 2 μεγάλων υποκατηγοριών τους <sup>(1)</sup> (**Εικόνα 52.1**). Η δεύτερη υποκατηγορία πολυφαινολών είναι τα μη φλαβονοειδή (non-flavonoids), στην οποία κατατάσσονται ενώσεις όπως οι λιγνάνες, οι στυλβένες, τα φαινολικά οξέα, οι μη φαινολικοί μεταβολίτες κ.α.

Τα φλαβονοειδή ανακαλύφθηκαν περί το 1930, όταν απομονώθηκε στα πορτοκάλια η ρουτίνη, η οποία στη αρχή θεωρήθηκε ως βιταμίνη και ονομάστηκε βιταμίνη P. Αργότερα όταν και περιγράφηκε η χημική της δομή, απετέλεσε την πρώτη ουσία που κατατάχθηκε στην μεγάλη οικογένεια των φλαβονοειδών <sup>(2)</sup>. Η συντομογραφία «P» που χρησιμοποιήθηκε για την αρχική ταξινόμηση της ρουτίνης προέρχεται από την αγγλική λέξη «permeability» (=διαπερατότητα), αντικατοπτρίζοντας την ιδιότητα της ρουτίνης να ενισχύει το αγγειακό τοίχωμα μειώνοντας την αγγειακή εξοίδηση. Η ιδιότητα αυτή μάλιστα αποτελεί μια εκ των σημαντικότερων ιδιοτήτων των φλαβονοειδών και βρίσκει εφαρμογή στην θεραπεία της αιμορροϊδοπάθειας και της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας.

Στην φύση ανευρίσκονται αποκλειστικά στο φυτικό βα-

σίλειο, από όπου μέσω της τροφής προσλαμβάνονται από τα ζώα και τον άνθρωπο. Συντίθενται σε συγκεκριμένα σημεία του φυτού, παρουσιάζοντας ποικίλες βιολογικές ιδιότητες οι οποίες συμβάλλουν στην υγεία και την ανάπτυξη του <sup>(3)</sup>. Συγκεκριμένα είναι υπεύθυνα για το χρώμα και το άρωμα των ανθών και του καρπού <sup>(3)</sup>, δρουν ως φίλτρα της υπεριώδους ακτινοβολίας <sup>(4)</sup>, προσελκύουν επικονιαστές <sup>(5)</sup>, λειτουργούν προστατευτικά στον παγετό <sup>(6)</sup>, στην ξηρασία <sup>(6)</sup> και έναντι παθογόνων <sup>(3)</sup> και δρουν ως παράγοντες ρύθμισης της ανάπτυξης των φυτών <sup>(3)</sup>.

Από τη δεκαετία του 1990 και έπειτα, τα φλαβονοειδή ετέθησαν στο επίκεντρο του επιστημονικού ενδιαφέροντος λόγω της πιθανής συμβολής τους στα οφέλη που παρουσιάζουν οι πλούσιες σε φρούτα και λαχανικά δίαιτες. Πράγματι, τα φλαβονοειδή παρουσιάζουν μια ευρεία γκάμα βιολογικών δράσεων όπως είναι η εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών, η τροποποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης, η ρυθμιστική δράση επί της πήξης του αίματος, η νευροπροστατευτική επίδραση, η ρύθμιση του μεταβολισμού των υδατανθράκων και η ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Πολλές εξ αυτών των δράσεων προκύπτουν απόρροια της ικανότητας των φλαβονοειδών να ασκούν ρυθμιστική επίδραση επί μονοπατιών μεταγωγής του κυτταρικού σήματος.

### Χημική δομή Φλαβονοειδών

Η βασική χημική δομή των φλαβονοειδών περιλαμβάνει έναν ανθρακικό σκελετό 15 ατόμων άνθρακα, ο οποίος είναι διατεταγμένος σε δύο βενζολικούς δακτυλίους (Α

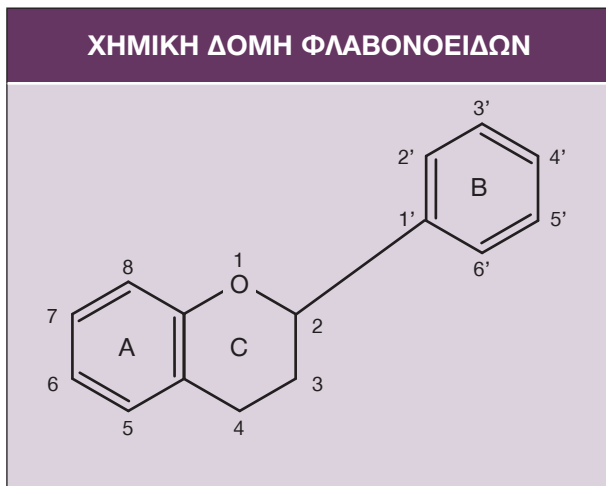


**Εικόνα 52.1: Ταξινόμηση Πολυφαινολών.** Οι πολυφαινόλες αποτελούν μια μεγάλη οικογένεια δευτερογενών μεταβολιτών, που περιλαμβάνει 2 μεγάλες υποκατηγορίες: τα Φλαβονοειδή και τα μη Φλαβονοειδή.

και Β). Οι δυο βενζολικοί δακτύλιοι ενώνονται μεταξύ τους με μία γέφυρα τριών ατόμων άνθρακα και από αυτή προκύπτει ένας ετεροκυκλικός πυρολικός δακτύλιος (C) (**Εικόνα 52.2**).

Η βιολογική δράση, η απορρόφηση και η βιοδιαθεσιμότητα του κάθε φλαβονοειδούς σχετίζεται άμεσα με την χημική του δομή. Επί παραδείγματι η ύπαρξη διπλού δεσμού μεταξύ των ανθράκων C2 και C3 επηρεάζει τις αντιοξειδωτικές ικανότητες του μορίου, η σύνδεση καρβονυλομάδας στον C4 άνθρακα βοηθά στην εξουδετέρωση των ριζών υδροξυλίου, ενώ η σύνδεση υδροξυλομάδας στον C3 άνθρακα συμβάλλει στην αναστολή της λιπιδικής υπεροξειδωσης <sup>(7-11)</sup>.

Τα φλαβονοειδή ανευρίσκονται στη φύση με τη μορφή αγλυκονών, γλυκοζιτών, μεθυλιωμένων και ακετυλιωμένων παραγώγων. Τα φλαβονοειδή της διατροφής ανευρίσκονται επί το πλείστον ως γλυκοζίτες <sup>(12,13)</sup>. Οι κύριοι υδατάνθρακες που συνδέονται με τα φλαβονοειδή είναι η L-ραμνόζη, η D-γλυκόζη, η γλυκοραμνόζη, η γαλακτόζη ή η αραβινόζη και ο γλυκοζιτικός δεσμός ανευρίσκεται συνήθως στη θέση 3 ή 7 του υδατανθρακικού τμήματος <sup>(14)</sup>.



**Εικόνα 52.2: Χημική δομή των Φλαβονοειδών.** Η βασική χημική δομή των φλαβονοειδών περιλαμβάνει έναν ανθρακικό σκελετό 15 ατόμων άνθρακα, ο οποίος είναι διατεταγμένος σε δύο βενζολικούς δακτύλιους (Α και Β). Οι δυο βενζολικοί δακτύλιοι ενώνονται μεταξύ τους με μία γέφυρα τριών ατόμων άνθρακα και από αυτή προκύπτει ένας ετεροκυκλικός πυρολικός δακτύλιος (C).

## Ταξινόμηση Φλαβονοειδών

Τα φλαβονοειδή διακρίνονται σε επιμέρους υποκατηγορίες αναλόγως:

- του άνθρακα του δακτυλίου C στον οποίο είναι συνδεδεμένος ο δακτύλιος Β,
- του βαθμού ακορεστότητας,

- του βαθμού οξειδωσης
- και του είδους των υποκαταστατών του δακτυλίου C.

Για φλαβονοειδή της ίδιας τάξης οι διαφορές εντοπίζονται στους υποκαταστάτες των δακτυλίων Α και Β.

Η κύρια μέθοδος ταξινόμηση των φλαβονοειδών στη βιβλιογραφία είναι αναλόγως της θέσης σύνδεσης του δακτυλίου Β στον δακτύλιο C και περιλαμβάνει 3 μεγάλες υποκατηγορίες (**Εικόνα 52.3**):

1. Τα φλαβονοειδή στα οποία η σύνδεση του δακτυλίου Β γίνεται στη θέση 4 του δακτυλίου C, ονομάζονται **νεοφλαβονοειδή**.
2. Τα φλαβονοειδή στα οποία η σύνδεση του δακτυλίου Β γίνεται στη θέση 3 του δακτυλίου C, ονομάζονται **ισοφλαβόνες**.
3. Τα φλαβονοειδή στα οποία η σύνδεση του δακτυλίου Β γίνεται στη θέση 2 του δακτυλίου C, περιλαμβάνουν επιμέρους υποομάδες αναλόγως τα δομικά χαρακτηριστικά του δακτυλίου C. Οι υποομάδες αυτές είναι οι **φλαβόνες**, οι **φλαβονόλες**, οι **φλαβανόνες**, οι **φλαβανονόλες**, οι **φλαβανόλες**, οι **ανθοκυανιδίνες** και οι **χαλκόνες**.

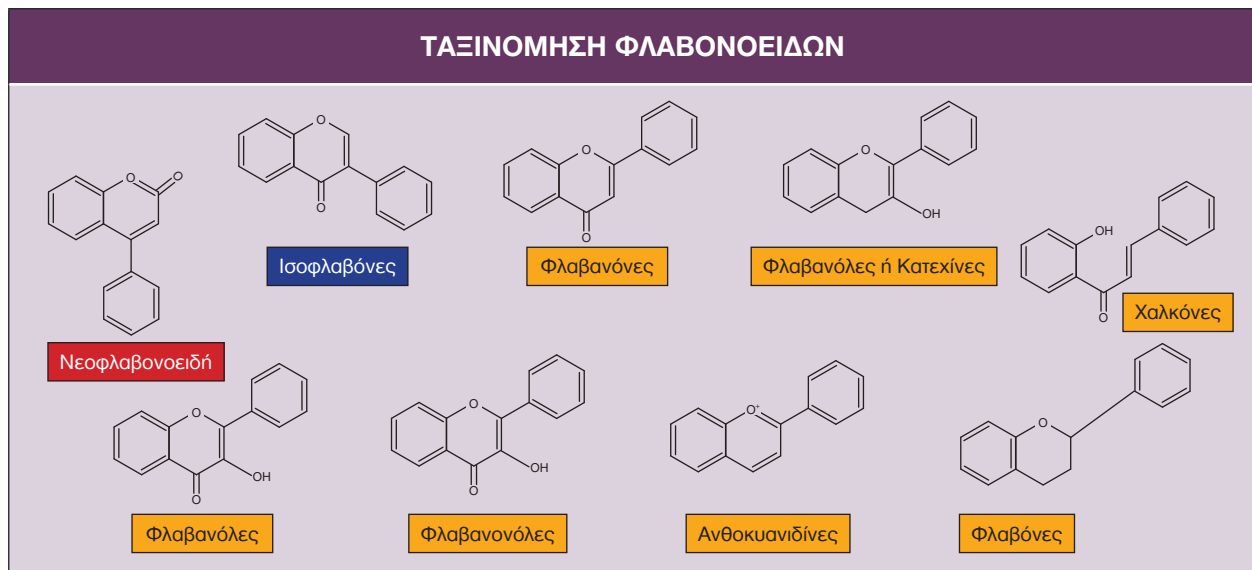
Μεταξύ των υποομάδων των φλαβονοειδών, οι ισοφλαβόνες, οι φλαβόνες, οι φλαβονόλες, οι φλαβανόνες, οι φλαβανόλες ή κατεχίνες (Flavan-3-ols), και οι ανθοκυανιδίνες έχουν την σημαντικότερη διατροφική σημασία (**Πίνακας 52.1**).

## Ισοφλαβόνες

Στις ισοφλαβόνες η σύνδεση του δακτυλίου Β με τον C γίνεται στη θέση 3 (**Εικόνα 52.4**). Η παρουσία τους στο φυτικό βασίλειο είναι περιορισμένη και ανευρίσκονται κυρίως στη σόγια, γεγονός που οδήγησε στο να χρησιμοποιείται ευρέως βιβλιογραφικά ο όρος «ισοφλαβονοειδή της σόγιας», όταν αναφερόμαστε στις ισοφλαβόνες. Το βασικό χαρακτηριστικό των ισοφλαβονών είναι η δράση τους ως φυτο-οιστρογόνα, λόγω της χημικής συγγένειας πρόσδεσης με τους υποδοχείς των οιστρογόνων <sup>(14)</sup>.

## Φλαβόνες

Στις φλαβόνες η σύνδεση του δακτυλίου Β γίνεται στη θέση 2 του δακτυλίου C, ο οποίος φέρει διπλό δεσμό μεταξύ των θέσεων 2 και 3 και της α κετόνης στη θέση 4 του δακτυλίου C (**Εικόνα 52.5**). Οι σημαντικότεροι εκπρόσωποι των φλαβονών περιλαμβάνουν την Απιγενίνη (Apigenin), την Λουτεολίνη (Luteolin), την Μπαϊκαλεΐνη (Baicalein) και την Χρυσίνη (Chrysin). Ανευρίσκονται σε υψηλές ποσότητες στο σέλινο, στον μαιντανό, στις κόκ-



**Εικόνα 52.3: Ταξινόμηση φλαβονοειδών.** Η κύρια μέθοδος ταξινόμησης των φλαβονοειδών γίνεται αναλόγως της θέσης σύνδεσης του δακτυλίου Β στον δακτύλιο C και περιλαμβάνει 3 μεγάλες υποκατηγορίες: Τα νεοφλαβονοειδή (η σύνδεση του δακτυλίου Β γίνεται στη θέση 4 του δακτυλίου C), τις ισοφλαβόνες (η σύνδεση του δακτυλίου Β γίνεται στη θέση 3 του δακτυλίου C) και τα φλαβονοειδή στα οποία η σύνδεση του δακτυλίου Β γίνεται στη θέση 2 του δακτυλίου C. Στη τρίτη κατηγορία περιλαμβάνονται επιμέρους υποομάδες αναλόγως τα δομικά χαρακτηριστικά του δακτυλίου C. Οι υποομάδες αυτές είναι οι φλαβόνες, οι φλαβονόλες, οι φλαβανόνες, οι φλαβανονόλες, οι φλαβανόλες, οι ανθοκυανιδίνες και οι χαλκόνες.

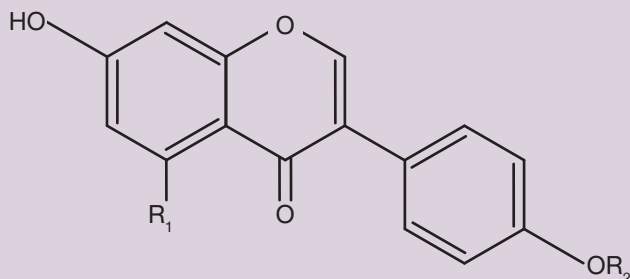
ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΗ ΥΨΗΛΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΑΞΙΑΣ			
Υποκατηγορία Φλαβονοειδών	Φλαβονοειδή (ως αγλυκόνες)	Κοινές Διατροφικές Πηγές	
<b>Ισοφλαβόνες</b>	Γενιστεΐνη (Genistein), Δαιΐδζεΐνη (Daidzein), Γλυκιπεΐνη (Glycitein)	Κυρίως στη σόγια	
<b>Φλαβόνες</b>	Απιγενίνη (Apigenin), Λουτεολίνη (Luteolin), Μπαϊκαλεΐνη (Baicalein), Χρυσίνη (Chrysin)	Σέλινο μαιντανός, κόκκινες πιπεριές, χαμομήλι, μέντα, ginkgo biloba	
<b>Φλαβονόλες</b>	Καμφερόλη (Kaempferol), Μυρικετίνη (Myricetin), Κερσετίνη (Κερκετίνη-Quercetin), Φισετίνη (Fisetin)	Κρεμμύδια, λάχανο, μαρούλι, ντομάτες, μήλα, σταφύλια, μούρα, τσάι, κόκκινο κρασί	
<b>Φλαβανόνες</b>	Εσπεριτίνη (Hesperitin), Ναρινγενίνη (Naringenin), Εριοδικτυόλη (Eriodictyol)	Παρούσες σε όλα τα εσπεριδοειδή	
<b>Φλαβανόλες (Flavan-3-ols)</b>	<b>Μονομερή (Κατεχίνες)</b>	(+) -Κατεχίνη (Catechin), (-)-Επικατεχίνη (Epicatechin), (-)-Επιγαλλοκατεχίνη (Epigallocatechin), (+)-Γαλλοκατεχίνη (Gallocatechin) και παράγωγα αυτών	Τσάι (ιδιαίτερα το λευκό, το πράσινο και το τσάι Oolong), προϊόντα με βάση το κακάο, σταφύλια, μούρα, μήλα.
	<b>Διμερή και Πολυμερή</b>	Προανθοκυανιδίνες (Proanthocyanidins)* Θεαφλαβίνες, Θεαρουμπιγκίνες	Μήλα, μούρα, προϊόντα με βάση το κακάο, κόκκινα σταφύλια, κόκκινο κρασί. Μαύρο τσάι
<b>Ανθοκυανιδίνες**</b>	Κυανιδίνη (Cyanidin), Δελφινιδίνη (Delphinidin), Μαλβιδίνη (Malvidin), Πελαργονιδίνη (Pelargonidin), Πεονιδίνη (Peonidin), Πετουνιδίνη (Petunidin)	Κόκκινα, μπλε και μωβ μούρα, κόκκινα, μπλε και μωβ σταφύλια, κόκκινο κρασί.	

\* Τα ολιγομερή προανθοκυανιδίνης που σχηματίζονται από υποομάδες (+)-κατεχίνης και (-)-επικατεχίνης ονομάζονται **προκυανίνες**.

\*\*Οι ανθοκυανιδίνες με ένα ή περισσότερα τμήματα σακχάρου (γλυκοζίτες ανθοκυανιδίνης) ονομάζονται **ανθοκυανίνες**.

**Πίνακας 52.1: Φλαβονοειδή με υψηλή διατροφική αξία.**

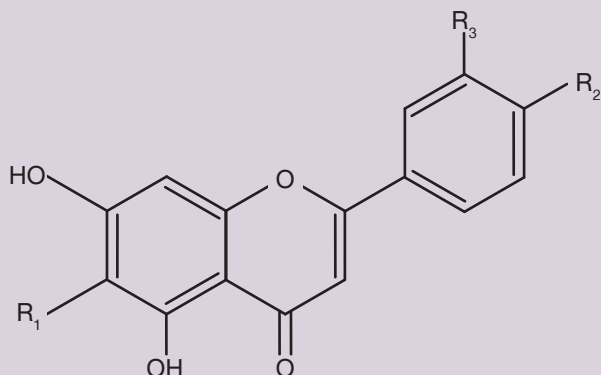
## ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΙΣΟΦΛΑΒΟΝΩΝ



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Δαϊδζεΐνη	H	H
Γενιστεΐνη	OH	H
Γλυκιπεΐνη	OCH <sub>3</sub>	H
Βιοχανίνη Α	OH	CH <sub>3</sub>
Φορμονονετίνη	H	CH <sub>3</sub>

Εικόνα 52.4: Χημική δομή Ισοφλαβονών.

## ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΦΛΑΒΟΝΩΝ



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Απιγενίνη	H	OH	H
Λουτεολίνη	H	OH	OH
Μπαϊκαλεΐνη	OH	H	H
Χρυσίνη	H	H	H

Εικόνα 52.5: Χημική δομή Φλαβονών.

κινες πιπεριές, στο χαμομήλι, στη μέντα και στο ginkgo biloba.

## Φλαβονόλες

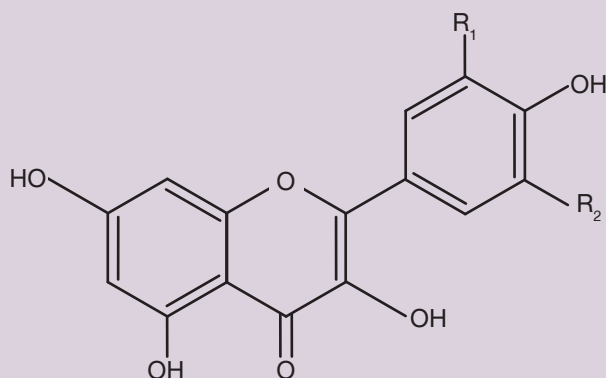
Στις φλαβονόλες η σύνδεση του δακτυλίου Β γίνεται στη θέση 2 του δακτυλίου C, ο οποίος φέρει μια υδροξυλομάδα στη θέση 3 και μια καρβonyλομάδα στη θέση 4 (Εικόνα 52.6). Οι σημαντικότερες φλαβονόλες είναι η Καμφερόλη (Kaempferol), η Μυρικετίνη (Myricetin), η Κερσετίνη (ή Κερκετίνη-Quercetin) και η Φισετίνη (Fisetin). Ανευρίσκονται σε μια μεγάλη ποικιλία φρούτων και λαχανικών, όπως τα κρεμμύδια, το λάχανο, το μαρούλι, οι ντομάτες, τα μήλα, τα σταφύλια και τα μούρα. Μικρότερες ποσότητες εντοπίζονται στο τσάι και στο κόκκινο κρασί. Οι φλαβονόλες διαθέτουν ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες και η διατροφική πρόσληψη τους συσχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα ευεργετικών επιδράσεων στην υγεία, η σημαντικότερη εκ των οποίων

είναι η μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου <sup>(15)</sup>.

## Φλαβανόνες

Οι φλαβανόνες, που ονομάζονται επίσης και διϋδροφλαβόνες, παρουσιάζουν σημαντική χημική ομοιότητα με τις φλαβόνες. Η μοναδική διαφορά τους συνίσταται στην ύπαρξη κορεσμένου δεσμού μεταξύ των θέσεων 2 και 3 (Εικόνα 52.7). Οι φλαβανόνες είναι παρούσες σε όλα τα εσπεριδοειδή και ευθύνονται για την πικρή επίγευση της φλούδας των εσπεριδοειδών. Οι σημαντικότεροι εκπρόσωποι των φλαβανονών περιλαμβάνουν την Εσπεριτίνη (Hesperitin), την Ναρινγενίνη (Naringenin) και την Εριοδικτυόλη (Eriodictyol), αν και την τελευταία 15ετία έχει αυξηθεί σημαντικά ο αριθμός των φλαβονονών που έχουν περιγραφεί. Τα φλαβονοειδή των εσπεριδοειδών παρουσιάζουν σημαντικές βιολογικές δράσεις, όπως η εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών, η τροποποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης και η μεί-

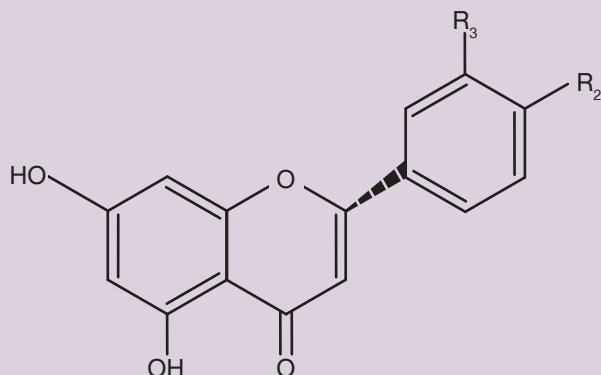
## ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΦΛΑΒΟΝΟΛΩΝ



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Ισοραμνετίνη	OCH <sub>3</sub>	H
Κανφερόλη	H	H
Μυρικετίνη	OH	OH
OH	H	H

Εικόνα 52.6: Χημική δομή Φλαβονολών.

## ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΦΛΑΒΑΝΟΝΩΝ



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Εριοδικτυόλη	OH	OH
Εσπερίνη	OH	OCH <sub>3</sub>
Ναρινγενίνη	H	OH

Εικόνα 52.7: Χημική δομή Φλαβανονών.

ωση των λιπιδίων του αίματος <sup>(15)</sup>.

### Φλαβανόλες (Flavan-3-ols)

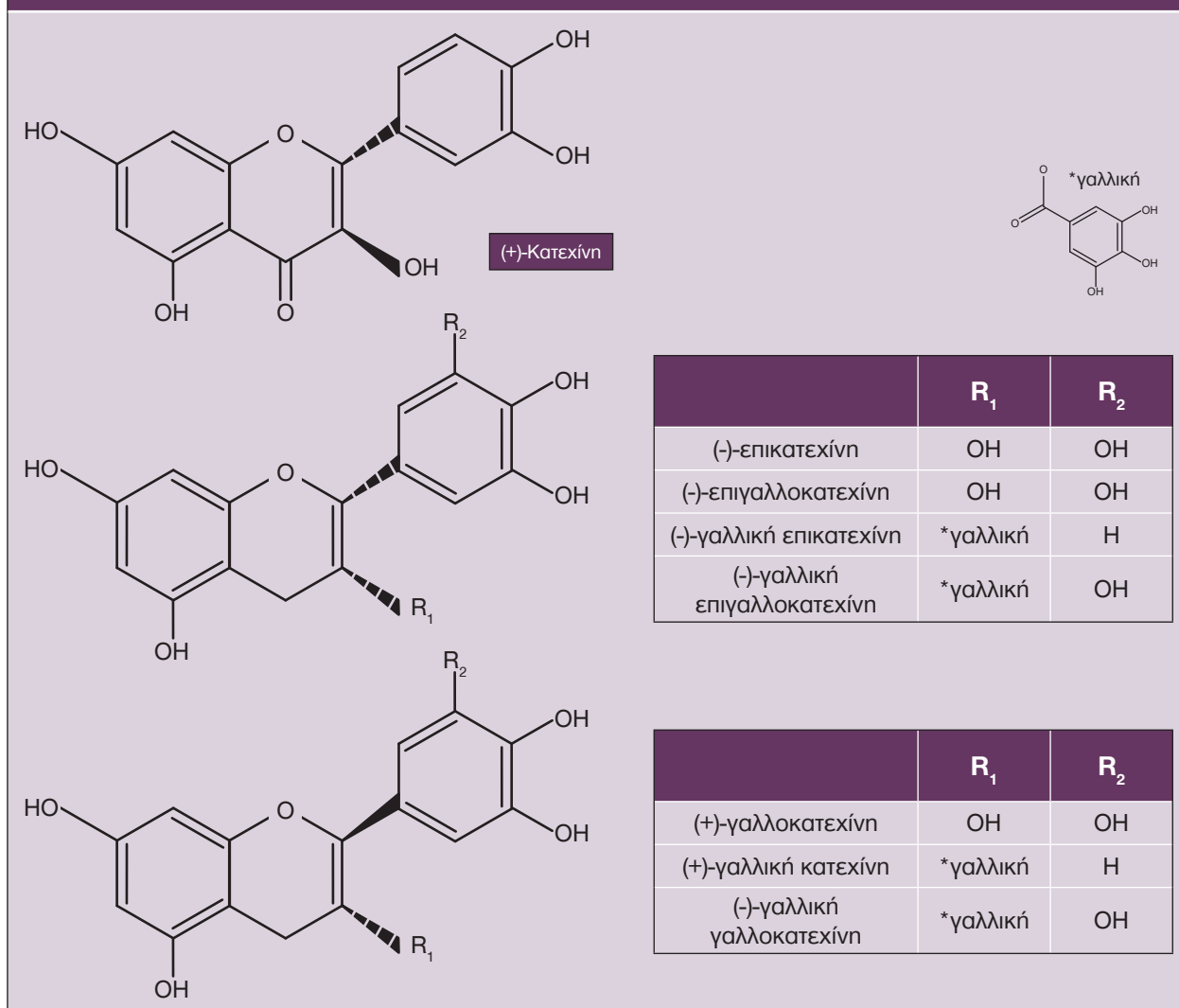
Οι φλαβανόλες είναι 3-υδροξυ παράγωγα των φλαβονονών. Καθώς η ομάδα του υδροξυλίου είναι πάντοτε δεσμευμένη στην θέση 3 του δακτυλίου C, αναφέρονται στη βιβλιογραφία και ως φλάβανο-3-όλες (Flavan-3-ols). Σε αντίθεση με την πλειοψηφία των φλαβονοειδών, δεν υπάρχει διπλός δεσμός μεταξύ των θέσεων 2 και 3. Οι φλαβανόλες διακρίνονται σε περαιτέρω υποκατηγορίες οι οποίες περιλαμβάνουν:

- **Μονομερή (Κατεχίνες):** Οι σημαντικότεροι εκπρόσωποι των κατεχινών είναι η Κατεχίνη (Catechin), η Επικατεχίνη (Epicatechin), η Επιγαλλοκατεχίνη (Epigallocatechin), η Γαλλοκατεχίνη (Gallocatechin) και τα παράγωγα αυτών (Εικόνα 52.8).

Οι κατεχίνες ανευρίσκονται σε πολύ υψηλές ποσότητες στο τσάι (ιδιαίτερα το λευκό, το πράσινο και το τσάι Oolong) και σε προϊόντα με βάση το κακάο. Μικρότερες ποσότητες εντοπίζονται στα σταφύλια, στα μούρα και στα μήλα.

- **Διμερή και Πολυμερή:** Οι Προανθοκυανιδίνες (Proanthocyanidins) (Εικόνα 52.9) ανευρίσκονται σε υψηλές ποσότητες στα μήλα, στα μούρα, σε προϊόντα με βάση το κακάο, στα κόκκινα σταφύλια και στο κόκκινο κρασί. Τα oligομερή προανθοκυανιδίνης που σχηματίζονται από υποομάδες (+)-κατεχίνης και (-)-επικατεχίνης ονομάζονται προκυανίνες.
- **Θεαφλαβίνες και Θεαρουμπιγκίνες:** Αποτελούν τα κύρια φλαβονοειδή του μαύρου τσαγιού (Εικόνα 52.10).

## ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΚΑΤΕΧΙΝΩΝ



Εικόνα 52.8: Χημική δομή Κατεχινών.

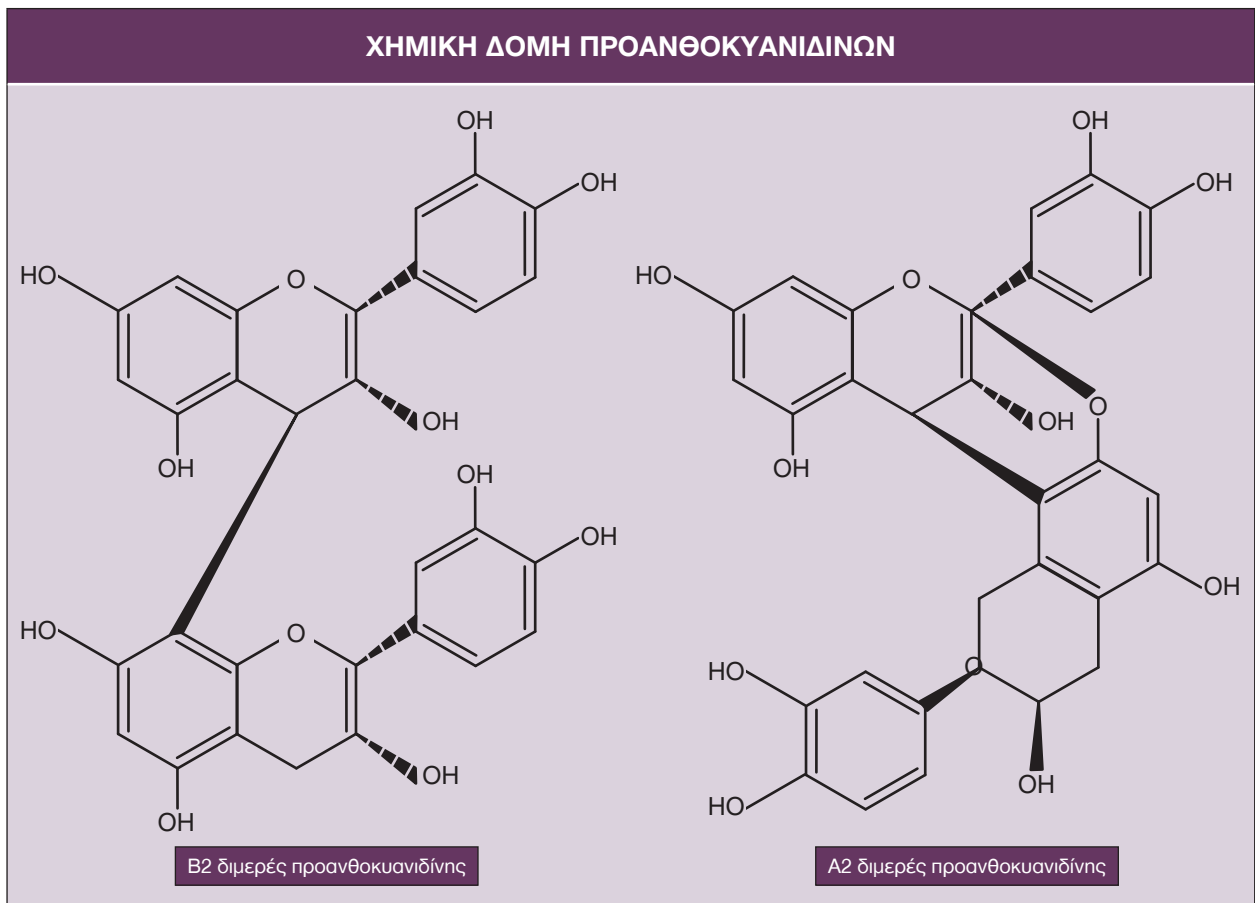
## Ανθοκυανιδίνες

Οι ανθοκυανιδίνες αποτελούν φλαβονοειδείς χρωστικές ουσίες μπλέ και κόκκινου χρώματος, οι οποίες προσδίδουν το αντίστοιχο χρώμα στα φυτά και τα φρούτα. Ως εκ τούτου ανευρίσκονται σε υψηλές ποσότητες σε φρούτα και λαχανικά έντονου μπλε και κόκκινου χρώματος, όπως είναι τα βατόμουρα (Blackberries), τα βακκίνια (Blueberries), τα σμέουρα (Raspberries), τα βακκίνια τα οξύκοκκα (Cranberries), τα κόκκινα σταφύλια, τα σταφύλια merlot, και οι φράουλες. Το χρώμα της εκάστοτε ανθοκυανιδίνης εξαρτάται από το pH (δεδομένου ότι οι ανθοκυανιδίνες αποτελούν δομικά και δείκτες pH), καθώς και από τη μεθυλίωση ή την ακυλίωση στις ομάδες υδροξυλίου στους δακτυλίους A και B <sup>(15)</sup> (Εικόνα 52.11). Οι σημαντικότεροι εκπρόσωποι των

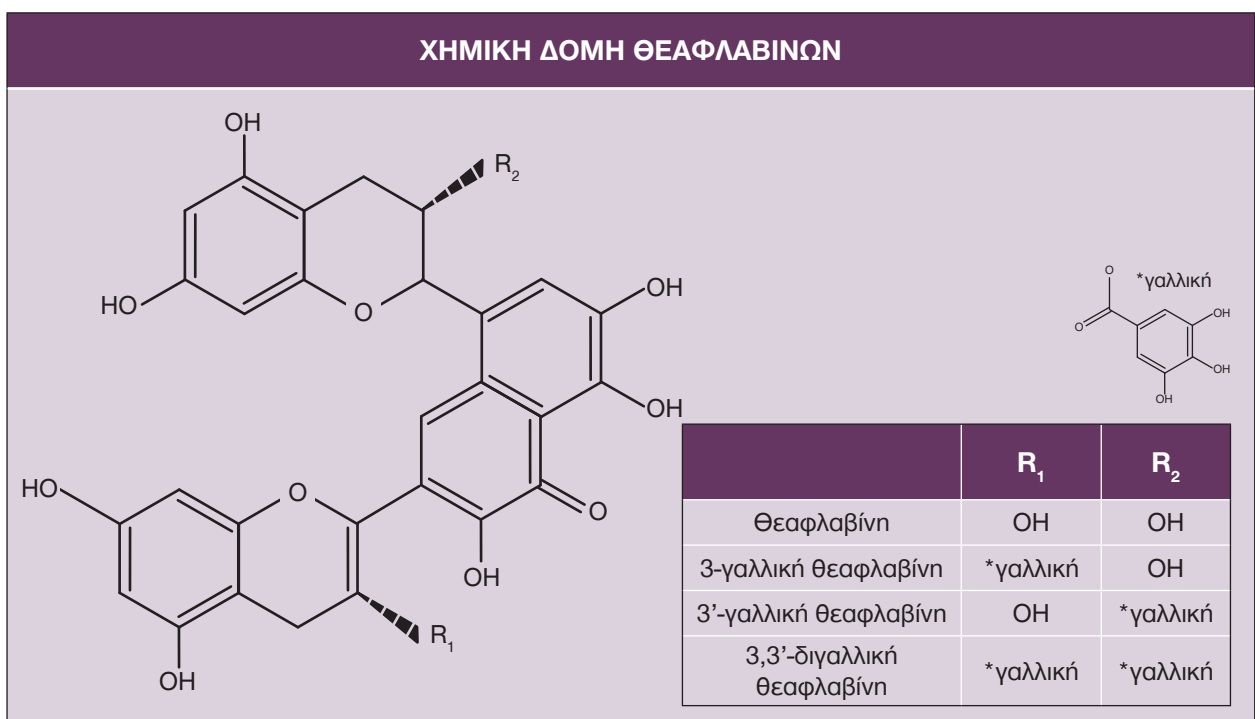
ανθοκυανιδινών είναι η Κυανιδίνη (Cyanidin), η Δελφινιδίνη (Delphinidin), η Μαλβιδίνη (Malvidin), η Πελαργονιδίνη (Pelargonidin), η Πεονιδίνη (Peonidin) και η Πετουινιδίνη (Petunidin). Η σταθερότητα των ανθοκυανιδινών σε συνδυασμό με τα οφέλη που εμφανίζονται από την κατανάλωση τους οδήγησαν στην ένταξή τους σε μια μεγάλη ποικιλία εφαρμογών στη βιομηχανία των τροφίμων <sup>(16)</sup>. Οι ανθοκυανιδίνες με ένα ή περισσότερα τμήματα σακχάρου (γλυκοζίτες ανθοκυανιδίνες) ονομάζονται ανθοκυανίνες.

## Μεταβολισμός Φλαβονοειδών

Το βασικό χαρακτηριστικό του μεταβολισμού των φλαβονοειδών είναι ότι κατά την διάρκεια και μετά το πέρας της εντερικής τους απορρόφησης, υφίστανται άμεσο



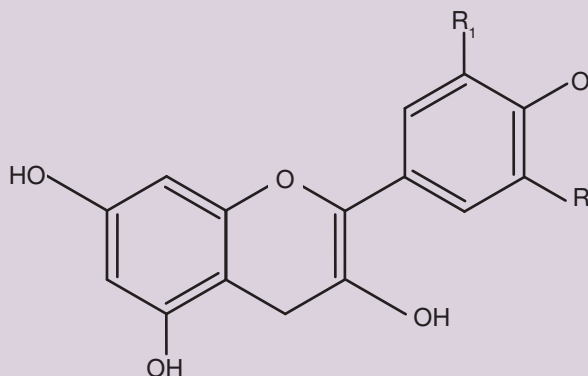
Εικόνα 52.9: Χημική δομή διμερών Προανθοκυανιδινών.



Εικόνα 52.10: Χημική δομή Θεαφλαβινών.



## ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΑΝΘΟΚΥΑΝΙΔΙΝΩΝ



	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>
Κυανιδίνη	OH	H
Δελφινιδίνη	OH	OH
Μαλβιδίνη	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
Πελαργονιδίνη	H	H
Πεονιδίνη	OCH <sub>3</sub>	H
Πετουνιδίνη	OCH <sub>3</sub>	OH

Εικόνα 52.11: Χημική δομή Ανθοκυανιδινών.

και εκτεταμένο μεταβολισμό στα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου και στα ηπατοκύτταρα. Ο μεταβολισμός των φλαβονοειδών έχει με αποτέλεσμα την παραγωγή μεταβολικά ενεργών μεταβολιτών (μεταβολίτες φάσης II) οι οποίοι εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία<sup>(17)</sup>. Μάλιστα οι βιολογικές ιδιότητες των μεταβολιτών μπορεί να διαφέρουν από τις βιολογικές ιδιότητες των φλαβονοειδών<sup>(18)</sup>.

### Απορρόφηση Φλαβονοειδών

Η μεγάλη ποικιλία στη χημική δομή των φλαβονοειδών μεταφράζεται σε διαφοροποιήσεις στην απορρόφηση, βιοδιαθεσιμότητα και τη βιολογική δραστηριότητά τους. Επί παραδείγματι, οι ισοφλαβόνες θεωρούνται ως τα πλέον βιοδιαθέσιμα φλαβονοειδή, ενώ οι ανθοκυανίνες και οι γαλοϋλιωμένες κατεχίνες απορροφώνται πτωχά. Εντούτοις, παρά τις μικροδιαφοροποιήσεις, η απορρόφηση των φλαβονοειδών παρουσιάζει ορισμένα χαρακτηριστικά τα οποία είναι κοινά σε όλες τις επιμέρους υποομάδες τους. Εκτός της χημικής τους δομής, άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση των φλαβονοειδών είναι η σύσταση και δραστηριότητα του μικροβιώματος του παχέος εντέρου καθώς και η αλληλεπίδραση με συστατικά της τροφής.

Η πλειονότητα των φλαβονοειδών της διατροφής ανευρίσκονται ως β-γλυκοσίδες<sup>(19)</sup>. Εξαιρέση σε αυτό τον κανόνα αποτελούν οι φλαβανόλες (κατεχίνες και προανθοκυανιδίνες) και τα προϊόντα με βάση τη σόγια τα οποία που έχουν υποστεί ζύμωση από μικροβιακές β-γλυκοσιδάσες, οι οποίες καταλύουν την απελευθέρωση των μορίων σακχάρου από τους γλυκοζίτες των ισοφλαβονών<sup>(20)</sup>. Σε μορφή αγλυκονών ανευρίσκονται και τα φλαβονοειδή των συμπληρωμάτων<sup>(21)</sup>.

Το μαγείρεμα, οι μέθοδοι επεξεργασίας των τροφίμων καθώς και η διέλευση από το όξινο περιβάλλον του στο-

μάχου δεν προκαλούν αλλοίωση στη χημική δομή των φλαβονοειδών. Μετά την διέλευση από τον στόμαχο, τα φλαβονοειδή απορροφούνται ως επί το πλείστον από τον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου, ακλουθώντας 2 εναλλακτικές διαδρομές:

1. Ένα μέρος αυτών υφίσταται υδρόλυση στις αντίστοιχες αγλυκόνες, πριν την απορρόφηση τους. Η υδρόλυση λαμβάνει χώρα είτε τον αυλό του λεπτού εντέρου, από την υδρολάση λακτάσης - φλοριζίνης (LPH, λακτάση)<sup>(22)</sup>, η οποία αποτελεί διαμεμβρανική πρωτεΐνη με ευρεία εξειδίκευση υποστρώματος για μια σειρά φλαβονοειδών-O-β-D-γλυκοζιτών. Οι αγλυκόνες που σχηματίζονται απορροφώνται εν συνεχεία με παθητική διάχυση λόγω της λιποφιλίας τους.
2. Ένα μέρος αυτών απορροφάται άμεσα από τα εντεροκύτταρα μέσω επιθηλιακών μεταφορέων, όπως είναι ο εξαρτώμενος από το νάτριο μεταφορέας γλυκόζης<sup>(22,23)</sup> και εν συνεχεία υδρόλύονται ενδοκυτταρίως με την επίδραση ενδοκυττάρων β-γλυκοζιδάσων, όπως οι κυτοσολικές β-γλυκοζιδάσες<sup>(22,24)</sup>.

Εξαιρέση στον παραπάνω μηχανισμό απορρόφησης αποτελούν οι ανθοκυανίνες (γλυκοζίτες ανθοκυανιδίνης), οι οποίες απορροφώνται χωρίς να υπόκεινται σε υδρόλυση<sup>(26)</sup>. Τα φλαβονοειδή των συμπληρωμάτων που είναι σε μορφή αγλυκονών, απορροφώνται άμεσα με παθητική διάχυση από τα εντεροκύτταρα.

Ένα σημαντικό ποσοστό των φλαβονοειδών δεν απορροφάται από το λεπτό έντερο, αλλά προχωρά προς το παχύ έντερο, όπου υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό από το εντερικό μικροβίωμα (απογλυκοζυλίωση, διάσπαση δακτυλίου, αφυδροξυλίωση, απομεθυλίωση κ.λπ.). Ο μεταβολισμός των μη απορροφούμενων φλα-

βονοειδών από το μικροβίωμα του παχέος εντέρου, έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή μικρότερων μορίων, όπως φαινολικά και αρωματικά οξέα, τα οποία εν συνεχεία απορροφώνται. Μετά την απορρόφηση τους είτε παραμένουν χημικά αναλλοίωτοι, είτε υφίστανται μεταβολισμό φάσης II <sup>(26)</sup>. Η ποικιλομορφία και η δραστηριότητα του μικροβιώματος του παχέος εντέρου, επηρεάζει σημαντικά τον μεταβολισμό <sup>(27,28)</sup> και ως εκ τούτου τη βιοδιαθεσιμότητα των φλαβονοειδών της διατροφής <sup>(29)</sup>.

Η παρουσία συγκεκριμένων μακροθρεπτικών συστατικών στα τρόφιμα επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα των φλαβονοειδών <sup>(30-32)</sup>. Ο βαθμός επηρεασμού της απορρόφησης και βιοδιαθεσιμότητας εξαρτάται τόσο από το είδος του μακροθρεπτικού συστατικού, όσο και από τις φυσικοχημικές ιδιότητες των φλαβονοειδών <sup>(30)</sup>. Επί παραδείγματι οι πρωτεΐνες γάλατος μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση των φλαβονοειδών από το κακάο ή το μαύρο τσάι, μια αλληλεπίδραση που μεταφράζεται σε τροποποίηση του οφέλους της κατανάλωσης των συγκεκριμένων φλαβονοειδών <sup>(33,34)</sup>. Αντιθέτως ορισμένοι υδατάνθρακες αυξάνουν την απορρόφηση των φλαβονοειδών, επάγοντας την απογλυκοζυλίωση τους, αυξάνοντας την κινητικότητα και αιμάτωση του γαστρεντερικού αυλού και αυξάνοντας τον πολλαπλασιασμό των μικροβίων του παχέος εντέρου.

## Μετα-απορροφητικός μεταβολισμός Φλαβονοειδών

Ο οργανισμός αναγνωρίζει τα φλαβονοειδή ως ξενοβιοτικά και ως εκ τούτου υποβάλλονται άμεσα σε μεταβολισμό φάσης I και II εντός του εντερικού επιθηλίου. Οι μεταβολίτες που προκύπτουν μεταφέρονται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας, όπου υποβάλλονται σε περαιτέρω μεταβολισμό φάσης I και φάσης II.

Οι μεταβολίτες που προκύπτουν από το μεταβολισμό φάσης I αποτελούν προϊόντα οξειδωσης και τείνουν να είναι δευτερεύοντες μεταβολίτες των περισσότερων φλαβονοειδών. Οι μεταβολίτες αυτοί υποβάλλονται σε μεταβολισμό φάσης II στο εντερικό επιθήλιο και στο ήπαρ (αντιδράσεις σύζευξης: γλυκουρονιδίωση, θείωση, μεθυλίωση), παράγοντας περισσότερο πολικές ενώσεις, οι οποίες λειτουργούν ως μεσολαβητές σε μια σειρά βιολογικών επιδράσεων στους ιστούς-στόχους και εκκρίνονται μέσω των νεφρών στα ούρα ή μέσω της χολής στον εντερικό αυλό (**Εικόνα 52.12**). Οι αντιδράσεις σύζευξης μπορεί να επηρεάσουν την εγγενή δραστηριότητα των φλαβονοειδών, μειώνοντας ή αυξάνοντας την. Για παράδειγμα η γλυκοζυλίωση των ανθοκυανινών μειώνει την αντιοξειδωτική τους ικανότητα και οι αντιδράσεις σύζευξης της κερσετίνης επηρεάζουν αρνητικά την ικανότητα της να αναστέλλει την οξειδάση της ξανθίνης και την λιποξυγενάση. Αντιθέτως οι αντιδράσεις σύζευξης της κερσετίνης αυξάνουν την ικανό-

τητα της να μειώνει την μεταγραφή της COX-2.

## Συστηματική κυκλοφορία Φλαβονοειδών

Οι μεταβολίτες φάσης II των φλαβονοειδών και οι μεταβολίτες που προκύπτουν από την μεταβολική επίδραση του μικροβιώματος του παχέος εντέρου εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία, αποτελώντας τους βιολογικά δραστικούς μεταβολίτες που επιδρούν στους περιφερικούς ιστούς-στόχους. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ποικίλουν και εξαρτώνται τόσο από την διατροφική πηγή, όσο και από τον τύπο του φλαβονοειδούς. Η βιολογική δραστηριότητα των μεταβολιτών των φλαβονοειδών της συστηματικής κυκλοφορίας είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη συγγένεια πρόσδεσης τους στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Συγκεκριμένα οι μεταβολίτες που δρουν στους περιφερικούς ιστούς είναι αυτοί που δεν είναι συνδεδεμένοι με τις πρωτεΐνες του πλάσματος <sup>(36)</sup>. Μεγαλύτερη συγγένεια δέσμησης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (και επομένως, χαμηλότερη βιολογική δραστηριότητα) έχει περιγραφεί σε μεταβολίτες φλαβονοειδών με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά στη χημική τους δομή, όπως η μεθυλίωση και η γαλλουύλιωση. Αντίθετα η γλυκοζυλίωση μειώνει τη συγγένεια δέσμησης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, υποδηλώνοντας ότι οι αγκυκόνες μπορεί να έχουν μικρότερη βιολογική δραστηριότητα εν συγκρίσει σύγκριση με τα γλυκοζυλιωμένα φλαβονοειδή. Τέλος, ενώ η γλυκουρονιδίωση πιστεύεται ότι διευκολύνει την απέκκριση των μεταβολιτών των φλαβονοειδών από τον οργανισμό, τα γλυκουρονίδια παρουσιάζουν μικρή συγγένεια με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ως εκ τούτου χαρακτηρίζονται από υψηλή βιολογική δραστηριότητα <sup>(30)</sup>.

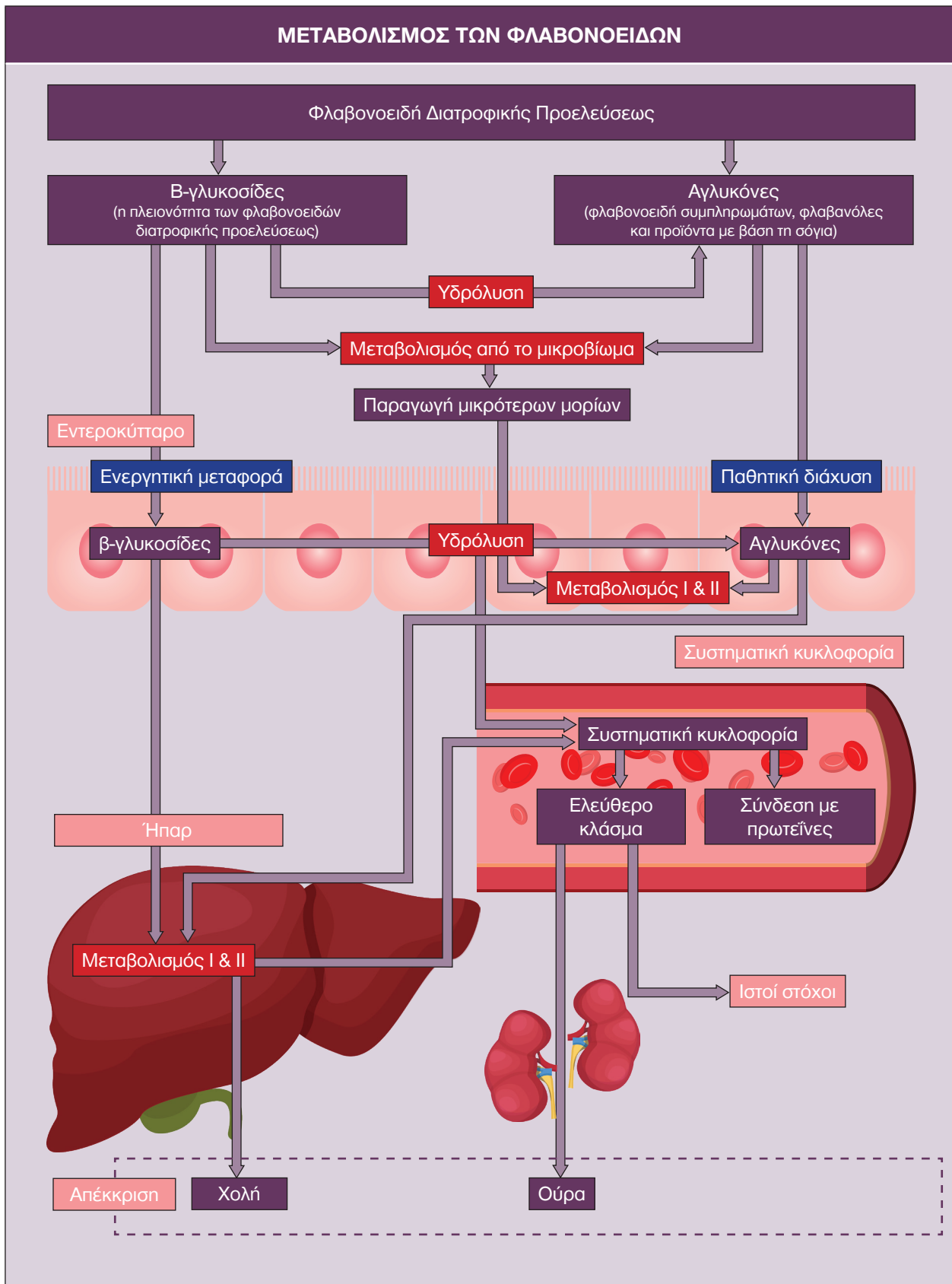
## Απέκκριση Φλαβονοειδών

Η απέκκριση των μεταβολιτών των φλαβονοειδών της φάσης II γίνεται μέσω της χολής και μέσω των νεφρών. Οι μεγάλοι συζευγμένοι μεταβολίτες είναι πιθανότερο να απεκκρίνονται μέσω της χολής, ενώ οι μικρότεροι απεκκρίνονται στα ούρα. Οι μεταβολίτες που εκκρίνονται μέσω της χοληφόρου οδού στο δωδεκαδάκτυλο μπορεί να επαναπορροφηθούν και να υποβληθούν σε εντεροπατική ανακύκλωση <sup>(37)</sup>.

## Βιολογικός ρόλος Φλαβονοειδών

### Αντιοξειδωτική δράση

Η αντιοξειδωτική ικανότητα των φλαβονοειδών αποτελεί την πλέον γνωστή βιολογική τους δράση. Αναλόγως του μηχανισμού με τον οποίο τα φλαβονοειδή εμπλέκονται στην εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών, η αντιοξειδωτική τους δράση διακρίνεται σε άμεση και σε έμμεση.



Εικόνα 52.12: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού των Φλαβονοειδών.

### Άμεση αντιοξειδωτική δράση

Τα φλαβονοειδή αποτελούν εξαιρετικά αποτελεσματικές αντιοξειδωτικές ουσίες *in vitro*, με την αντιοξειδωτική τους ικανότητα να υπερβαίνει κατά πολύ αυτή των κλασικών αντιοξειδωτικών <sup>(38,39)</sup>. Συγκεκριμένα οι ομάδες υδροξυλίου που περιέχονται στον ανθρακικό σκελετό των φλαβονοειδών είναι αυτές που εμπλέκονται στην άμεση εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών. Το τελικό αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης με τους οξειδωτικούς παράγοντες είναι ο σχηματισμός μιας ρίζας φλαβονοειδούς με μεγάλη σταθερότητα (**Εικόνα 52.13**).

Ωστόσο, εγείρονται σημαντικές ενστάσεις σχετικά με την κλινική σημασία της άμεσης αντιοξειδωτικής τους ικανότητας, καθώς ακόμη και σε πολύ υψηλή πρόσληψη φλαβονοειδών, οι συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα και ενδοκυττάρως φαίνεται να είναι 100 έως 1.000 φορές χαμηλότερες από τις συγκεντρώσεις λοιπών αντιοξειδωτικών, όπως της βιταμίνη C και της γλουταθειόνης. Επιπροσθέτως η απορρόφηση των φλαβονοειδών από τον οργανισμό συνοδεύεται από ταχύ μεταβολισμό και παραγωγή μεταβολιτών με πολύ μικρότερη αντιοξειδωτική ισχύ *en* συγκρίσει με την αντιοξειδωτική ισχύ των φλαβονοειδών <sup>(18)</sup>. Για τους λόγους αυτούς, η συμβολή των φλαβονοειδών ως άμεσα δρώντα αντιοξειδωτικά στην αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού είναι πιθανό να είναι πολύ μικρή ή αμελητέα <sup>(40-42)</sup> και να περιορίζεται στον εντερικό αυλό και στο εντερικό επιθήλιο.

### Έμμεση αντιοξειδωτική δράση

Η έμμεση συμμετοχή των φλαβονοειδών στην εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών φαίνεται ότι αποτελεί τον κύριο μηχανισμό πίσω από την ισχυρή αντιοξειδωτική τους δράση. Συγκεκριμένα τα φλαβονοειδή και οι μεταβολίτες τους εμπλέκονται σε μια πληθώρα φυσιολογικών μηχανισμών, τελικό αποτέλεσμα των οποίων είναι η μείωση της παραγωγής ή η εξουδετέρωση των παραγόμενων ελεύθερων ριζών. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν:

1. **Την χηλίωση των μετάλλων:** Τα φλαβονοειδή παρουσιάζουν ισχυρή *in vitro* ικανότητα δέσμευσης μετάλλων μετάπτωσης (κυρίως χαλκού και σιδήρου) και σχηματισμού χηλικών ενώσεων. Η ιδιότητα αυτή των φλαβονοειδών συμβάλλει σημαντικά στην αντιοξειδωτική τους δράση <sup>(43,44)</sup>, ωστόσο δεν είναι γνωστό το κατά πόσον μεταφράζεται σε κλινικό όφελος σε παθολογικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από πλεόνασμα βαρέων μετάλλων <sup>(40)</sup>.
2. **Την αναστολή ενζύμων που παράγουν ROS:** Τα φλαβονοειδή διαθέτουν την ικανότητα αναστολής ενζύμων που εμπλέκονται στην παραγωγή ROS, όπως είναι η οξειδάση της ξανθίνης, η λιποξυγενάση και οι NADPH οξειδάσες. Η αναστολή των ενζύμων αυτών εξαρτάται άμεσα από τη χημική δομή των φλαβονοειδών: π.χ. τα φλαβονοειδή που διαθέτουν 7-υδροξύλ-ομάδα είναι πολύ δραστήρια στην εξουδετέρωση της οξειδάσης της ξανθίνης.
3. **Την αύξηση ενδογενών αντιοξειδωτικών (όπως η γλουταθειόνη).**
4. **Την επίδραση επί ενδοκυττάρων σηματοδοτικών μονοπατιών:** Η έμμεση αντιοξειδωτική δράση των φλαβονοειδών μέσω της επίδρασης σε ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια (π.χ. NF-kB) αποτελεί έναν σχετικά προσφάτως περιγραφέντα μηχανισμό. Μάλιστα οι ιδιότητες των φλαβονοειδών, απόρροια της επίδρασης τους στα ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια δεν περιορίζονται στην εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών, αλλά αφορούν σε ένα μεγάλο εύρος βιολογικών επιδράσεων.

### Επίδραση επί ενδοκυττάρων σηματοδοτικών μονοπατιών

Αν και κλασικά οι πολλαπλές ευεργετικές ιδιότητες των φλαβονοειδών στον ανθρώπινο οργανισμό (αντιφλεγμονώδεις, αντιδιαβητικές, αντικαρκινικές, νευρο-

#### ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΕΞΟΥΔΕΤΕΡΩΣΗΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΑΠΟ ΤΑ ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΗ



**Εικόνα 52.13:** Αντίδραση εξουδετέρωσης ελευθέρων ριζών από τα φλαβονοειδή. Η ικανότητα δέσμευσης ελευθέρων ριζών από τα φλαβονοειδή αποδίδεται στην υψηλή ενεργότητα των υποκατάστατων του υδροξυλίου, που λαμβάνουν μέρος στην αντίδραση.

προστατευτικές) απεδόθησαν στην αντιοξειδωτική τους δράση, την τελευταία εικοσαετία διατυπώθηκε η θεωρία ότι οι ιδιότητες αυτές σχετίζονται με την ικανότητα τους να τροποποιούν πολλαπλά ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια <sup>(41)</sup>. Υπέρ αυτής της θεωρίας συνηγορεί το ότι οι ενδοκυττάρια συγκεντρώσεις των μεταβολικών των φλαβονοειδών που απαιτούνται για να επηρεάσουν την κυτταρική σηματοδότηση είναι σημαντικά χαμηλότερες από αυτές που απαιτούνται για να επηρεάσουν την κυτταρική αντιοξειδωτική ικανότητα. Επιπροσθέτως οι μεταβολίτες των φλαβονοειδών μπορεί να διατηρήσουν την ικανότητά τους να αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες που εμπλέκονται στα σηματοδοτικά μονοπάτια ακόμη και αν η αντιοξειδωτική τους δράση είναι μειωμένη <sup>(45,46)</sup>.

Τα σηματοδοτικά μονοπάτια που επηρεάζονται από τους μεταβολίτες των φλαβονοειδών εμπλέκονται στη ρύθμιση πολλαπλών ομοιοστατικών μηχανισμών του οργανισμού και στην πρόληψη μιας ευρείας κατηγορίας νοσημάτων.

**Πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου:** Τα φλαβονοειδή τροποποιούν πολλαπλά σηματοδοτικά μονοπάτια τα οποία εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων:

1. Μειώνουν την έκφραση των προφλεγμονωδών μεσολαβητών <sup>(47-49)</sup>.
2. Μειώνουν την έκφραση των μορίων προσκόλλησης <sup>(50,51)</sup>.
3. Αυξάνουν την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) μέσω αύξησης της έκφρασης της ενδοθηλιακής ισομορφής της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS), βελτιώνοντας την ενδοθηλιακή λειτουργία <sup>(51)</sup>.
4. Αναστέλλουν την έκφραση του μετατρεπτικού ένζυμου της αγγειοτενσίνης <sup>(52)</sup> και της ενδοθηλίνης 1, προκαλώντας αγγειακή χάλαση. επάγουν σε μικρότερο βαθμό μη εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή.
5. Αναστέλλουν τη συσσώρευση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων <sup>(53)</sup>.
6. Ασκούν ανασταλτική δράση στον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων κατά τη διάρκεια της αθηρογένεσης <sup>(54)</sup>.

*Αξίζει να σημειωθεί ότι οι καρδιοπροστατευτικές δράσεις των φλαβονοειδών είναι περισσότερες των αναφερομένων και επάγονται και με άλλους μηχανισμούς πέραν τροποποίησης των σηματοδοτικών μονοπατιών (δείτε: Καρδιοπροστατευτικοί μηχανισμοί Φλαβονοειδών).*

**Πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη:** Όλες οι επιμέρους υποκατηγορίες των φλαβονοειδών διαθέτουν αντιδιαβητικές ιδιότητες καθώς:

1. Βελτιώνουν την λειτουργικότητα και την βιωσιμότητα των β-κυττάρων του παγκρέατος υπό γλυκοτοξικές ή προφλεγμονώδεις συνθήκες <sup>(55)</sup>.
2. Αυξάνουν την επαγόμενη από την ινσουλίνη, πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα <sup>(55)</sup>.

**Πρόληψη του καρκίνου:** Τα φλαβονοειδή εκτός της αντιοξειδωτικής τους δράσης και της πρόληψης της οξειδωτικής βλάβης των μακρομορίων - στόχων <sup>(56,57)</sup>, διαθέτουν μια πληθώρα βιολογικών δράσεων που εμπλέκονται στην πρόληψη και πρόγνωση του καρκίνου:

1. Ασκούν ρυθμιστική δράση στα ένζυμα βιομετασχηματισμού και τους μεταφορείς εκροής, τροποποιώντας τον μεταβολισμό των προκαρκινογόνων χημικών ουσιών και προάγοντας την απέκκρισή τους από τον οργανισμό <sup>(58, 59)</sup>.
2. Τροποποιούν τα σηματοδοτικά μονοπάτια που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό, και την επιδιόρθωση του DNA ή την απόπτωση σε περίπτωση μη αναστρέψιμης βλάβης του DNA <sup>(60)</sup>.
3. Αναστέλλουν την διήθηση του όγκου και την αγγειογένεση <sup>(61, 62)</sup>.

**Νευροπροστατευτική δράση:** Τα φλαβονοειδή ασκούν πολλαπλές νευροπροστατευτικές επιδράσεις καθώς:

1. Διεγείρουν την παραγωγή νευροτροφινών, προάγοντας την νευρογένεση, την συναπτογένεση και την ανάπτυξη των νευρώνων <sup>(63,64)</sup>.
2. Αναστέλλουν την παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών μειώνοντας την νευροφλεγμονή <sup>(63,64)</sup>.
3. Βελτιώνουν την αιμάτωση του ΚΝΣ, καθώς επιδρούν στην παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO) μέσω αύξησης της δραστηριότητας της ενδοθηλιακής ισομορφής της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS) <sup>(63,64)</sup>.

## Φλαβονοειδή και διατροφή

### Διατροφικές πηγές Φλαβονοειδών

Οι κύριες διατροφικές πηγές του συνόλου των φλαβονοειδών περιλαμβάνουν κυρίως τη σόγια, το τσάι, τα εσπεριδοειδή, τα μούρα, το κόκκινο κρασί, τα μήλα και τα όσπρια. Η διατροφική πρόσληψη των επιμέρους υποομάδων των φλαβονοειδών εξαρτάται από την ποσότητα των αντίστοιχων διατροφικών ομάδων (π.χ. για

τις ισοφλαβόνες η σόγια και τα παράγωγα αυτής, για τις φλαβόνες τα μυρωδικά, για τις φλαβονόλες τα μήλα, για τις φλαβανόνες τα εσπεριδοειδή, για τις φλαβονόλες το τσάι και το κακάο, για τις ανθοκυανίνες τα μούρα)<sup>(12)</sup>. Αναλυτικά οι κύριες διατροφικές πηγές και η περιεκτικότητα αυτών στις βασικές κατηγορίες φλαβονοειδών αναγράφονται στους **Πίνακες 52.2-7**. Αξίζει ωστόσο να επισημανθεί ότι οι αναγραφείσες περιεκτικότητες πρέπει να θεωρούνται κατά προσέγγιση, καθώς ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων μπορεί να επηρεάσει την περιεκτικότητα των τροφίμων σε φλαβονοειδή, συμπε-

ριλαμβανομένων των πρακτικών καλλιέργειας, των περιβαλλοντικών συνθηκών, του υπεδάφους, της επεξεργασίας και των συνθηκών αποθήκευσης των τροφίμων.

Η μέση ημερήσια διατροφική πρόσληψη των φλαβονοειδών από ενήλικες στις ΗΠΑ κυμαίνεται κατά μέσο όρο μεταξύ 200 και 250 mg, με το 80% αυτής να αφορά σε φλαβαν-3-όλες, το 8% σε φλαβονόλες, το 6% σε φλαβανόνες, το 5% σε ανθοκυανιδίνες και ≤1% σε ισοφλαβόνες και φλαβόνες<sup>(65,66)</sup>.

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΦΛΑΒΟΝΩΝ (mg/100 gr ή mg/100 ml)		
Διατροφική πηγή	Απιγενίνη (Apigenin)	Λουτεολίνη (Luteolin)
Καρδιές από σέλινο	19,1	3,5
Σέλινο (ωμό)	2,8	1
Πιπεριές τσίλι	1,4	3,9
Ρίγανη (ωμή)	2,6	1
Μαϊντανός (ωμός)	215,5	1,1
Μέντα (ωμή)	5,4	12,7
Θυμάρι (ωμό)	2,5	45,2

Πίνακας 52.3: Διατροφικές πηγές Φλαβονών.

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΦΛΑΒΟΝΟΛΩΝ (mg/100 gr ή mg/100 ml)			
Διατροφική πηγή	Καμπερόλη (Kaempferol)	Μυρικετίνη (Myricetin)	Κερσετίνη (Quercetin)
Βατόμουρα (ωμά)	1,7	1,3	7,7
Μπρόκολο (ωμό)	7,8	<1	3,3
Πιπεριές τσίλι, (πράσινες, ωμές)	-	1,2	14,7
Cowpea, (μαύροι σπόροι, ωμοί)	1,9	2,7	17,2
Kale (ακατέργαστο)	46,8	0	22,6
Κόκκινα κρεμμύδια (ωμά)	<1	2,2	39,2
Μαϊντανός (ωμός)	1,5	14,8	<1
Πύραυλος, άγριος ( <i>Diplotaxis tenuifolia</i> ) (ακατέργαστος)	1,8	-	66,2
Κρεμμυδάκια (ωμά)	1,4	-	10,7
Σπανάκι (ωμό)	6,4	<1	4
Μαύρο τσάι (παρασκευασμένο)	1,4	<1	2,2
Πράσινο τσάι (παρασκευασμένο)	1,3	1	2,5
Νεροκάρδαμο (ακατέργαστο)	23	<1	30

Πίνακας 52.4: Διατροφικές πηγές Φλαβονολών.

## ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΦΛΑΒΑΝΟΝΩΝ (mg/100 gr ή mg/100 ml)

Διατροφική πηγή	Εριοδικτυόλη (Eriodictyol)	Εσπερίτιν (Hesperitin)	Ναρινγενίνη (Naringenin)
Χυμός γκρέιπφρουτ (φρέσκος)	<1	2,3	18,2
Γκρέιπφρουτ (ωμό)	-	<1	21,3
Χυμός λεμονιού, (φρέσκος)	4,9	14,5	1,4
Λεμόνι (ωμό)	21,4	27,9	<1
Χυμός πορτοκαλιού (φρέσκος)	<1	12	2,1
Πορτοκάλι (ωμό)	-	27,2	15,3

Πίνακας 52.5: Διατροφικές πηγές Φλαβονονών.

### Συμπληρώματα διατροφής Φλαβονοειδών

Όλες οι υποκατηγορίες των φλαβονοειδών κυκλοφορούν ως συμπληρώματα διατροφής.

#### Συμπληρώματα διατροφής με Ισοφλαβόνες

Η συνθέστερη μορφή συμπληρωμάτων που παρέχουν ισοφλαβόνες, είναι τα ισοφλαβονοειδή της σόγιας. Εντούτοις η πλειονότητα των συμπληρωμάτων ισοφλαβονοειδών της σόγιας είναι μη τιτλοδοτημένα, κάτι που περιορίζει την κλινική τους χρήση καθώς για την αξιολόγηση της ισχύος του σκευάσματος είναι σημαντικό να αναγράφεται η ακριβής περιεκτικότητα σε ισοφλαβόνες και όχι το βάρος της σόγιας το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως πρώτη ύλη παρασκευής. Ένα συμπλήρωμα ισοφλαβονοειδούς της σόγιας των 50 mg παρέχει συνήθως 25 mg γενιστεΐνης, 19 mg δαϊδεΐνης και 6 mg γλυκιτεΐνης. Μικρότερες ποσότητες ισοφλαβονοειδών (γενιστεΐνης, δαϊδεΐνης και φορμονονετίνης) ανευρίσκονται επίσης σε συμπληρώματα που περιέχουν βιοχανίνη Α (που προέρχονται από κόκκινο τριφύλλι-Red Clover)<sup>(67)</sup>.

#### Συμπληρώματα διατροφής με Φλαβόνες

Αν κι η διατροφική πρόσληψη των φλαβονών είναι αρκετά περιορισμένη, καθώς εντοπίζονται ως επί το πλείστον στην φλούδα των εσπεριδοειδών, ανευρίσκονται σε επαρκείς ποσότητες σε συμπληρώματα που περιλαμβάνουν φλαβονοειδή του κίτρου (Citrus Bioflavonoid Complex Supplements). Μικρότερες ποσότητες ανευρίσκονται και σε άλλα συμπληρώματα, συμπεριλαμβανομένων εκχυλισμάτων τσαγιού<sup>(67)</sup>.

#### Συμπληρώματα διατροφής με Φλαβονόλες

Η φλαβονόλες που κυκλοφορούν ευρέως ως συμπληρώματα είναι η κερσετίνη και ο γλυκοζίτης της, η ρουτίνη. Και οι δύο μορφές κυκλοφορούν ως ξεχωριστά σκευάσματα και σε συμπληρώματα που περιλαμβάνουν

φλαβονοειδή του κίτρου (Citrus Bioflavonoid Complex Supplements). Η ρουτίνη ανευρίσκεται στη βιβλιογραφία και ως ρουτοσίδη, σοφορίνη και ως κερσετίνη-3-ρουτινοσίδη.

Ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο συμπλήρωμα διατροφής που περιέχει φλαβονόλες είναι το εκχύλισμα της κόκκινης αμπέλου (*Vitis vinifera*). Το συγκεκριμένο εκχύλισμα παρέχει γλυκοζίτη κερσετίνης, γλυκουρονίδιο κερσετίνης και γλυκοζίτη καμφερόλης.

#### Συμπληρώματα διατροφής με Φλαβανόνες

Οι φλαβανόνες (εσπερίτιν, ναρινγενίνη και εριοδικτυόλη) ανευρίσκονται σε συμπληρώματα που περιλαμβάνουν φλαβονοειδή του κίτρου (Citrus Bioflavonoid Complex Supplements).

#### Συμπληρώματα διατροφής με Φλαβανόλες (Flavan-3-ols)

##### Κατεχίνες/Θεαφλαβίνες/Θεαρουμπιγίνες

Οι κατεχίνες, οι θεαφλαβίνες και οι θεαρουμπιγίνες ανευρίσκονται σε συμπληρώματα διατροφής που περιλαμβάνουν εκχυλίσματα τσαγιού. Τα εκχυλίσματα πράσινου τσαγιού αποτελούν τα πιο κοινά συμπληρώματα τσαγιού, αν και διαθέσιμα είναι επίσης και εκχυλίσματα μαύρου τσαγιού και τσαγιού oolong. Τα εκχυλίσματα πράσινου τσαγιού έχουν γενικά υψηλότερα επίπεδα κατεχινών (μονομερή φλάβανο-3-όλης), ενώ τα εκχυλίσματα μαύρου τσαγιού είναι πλουσιότερα σε θεαφλαβίνες και θεαρουμπιγίνες (διμερή και πολυμερή φλάβανο-3-όλης, αντίστοιχα). Η περιεκτικότητα στις συγκεκριμένες φλαβανόλες των εκχυλισμάτων τσαγιού Oolong κυμαίνεται ανάμεσα στην περιεκτικότητα των εκχυλισμάτων πράσινου και μαύρου τσαγιού. Ορισμένα συμπληρώματα εκχυλισμάτων τσαγιού περιέχουν καφεΐνη, ενώ άλλα είναι ντεκαφεϊνέ. Η περιεκτικότητα σε φλαβανόλες και καφεΐνης ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων σκευασμάτων. Σε κάθε περίπτωση είναι

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΦΛΑΒΑΝΟΛΩΝ (FLAVAN-3-OLS) (mg/100 gr ή mg/100 ml)							
Διατροφική πηγή	Μονομερή (Κατεχίνες)* και Θεαρουμπιγκίνες						
	C	GC	EC	ECG	EGC	EGCG	Θεαρουμπιγκίνες
Κόκκινα μήλα (ωμά, με φλούδα)	2	-	9.8	-	<1	<1	-
Βερίκοκα	3.7	-	4.7	-	-	-	-
Μαύρη σοκολάτα	24.2	-	84.4	-	-	-	-
Μαύρο τσάι (παρασκευασμένο)	1.5	1.2	2.1	5.9	8	9.4	81.3
Πράσινο τσάι (παρασκευασμένο)	4.5	1.5	8.3	17.9	29.2	70.2	1.1
Τσάι Oolong, (παρασκευασμένο)	<1	-	2.5	6.3	6.1	34.5	-
Λευκό τσάι (παρασκευασμένο)	-	-	-	8.3	18.6	42.4	-
Κόκκινο κρασί (Shiraz)	6.8	-	10	-	-	-	-

\* Κατεχίνες: C: (+)-Κατεχίνη (Catechin) / GC: (+)- Γαλλοκατεχίνη / EC: (-)-Επικατεχίνη / ECG: (-)-Επιγαλλοκατεχίνη / EGC: (-)-Γαλλική Επικατεχίνη / EGCG: (-)-Γαλλική Επιγαλλοκατεχίνη

Διατροφική πηγή	Προανθοκυανιδίνες (Πολυμερή κατεχινών)			
	Μονομερή	Διμερή	Τριμερή	≥ Τετραμερή
Κόκκινα μήλα (ωμά, με φλούδα)	8.3	15.1	10.1	94.2
Ρόφημα σοκολάτας (χωρίς ζάχαρη)	198.5	206.5	130.9	1,100
Σκόνη Κακάο (χωρίς ζάχαρη)	316.6	183.5	159.5	713.4
Βακκίνια (Cranberries) (ωμά)	7.3	25.9	18.9	385.6
Μαύρες σταφίδες (ακατέργαστες)	<1	2.9	3	142.9
Κόκκινα σταφύλια	1.4	2.4	1	56.9
Καρύδια Πεκάν	17.2	42.1	26	408.6
Φιστίκια Αιγίνης	10.9	13.3	10.5	202.6
Ροδάκινα (ωμά, με φλούδα)	4.5	12.2	4.4	50.6
Δαμάσκηνα, με φλούδα (ωμά, με φλούδα)	10.9	38.5	22.2	149.1
Κανέλα (αλεσμένη)	23.9	256.3	1252.2	6,576
Φράουλες (ωμές)	3.7	5.3	4.9	127.8
Κόκκινο κρασί	16.6	20.5	1.8	22.7

Πίνακας 52.6: Διατροφικές πηγές Φλαβονολών.



ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΑΝΘΟΚΥΑΝΙΔΙΝΩΝ (mg/100 gr ή mg/100 ml)						
Διατροφική πηγή	Ανθοκυανιδίνες					
	Κυανιδίνη (Cyanidin)	Δελφινιδίνη (Delphinidin)	Μαλβιδίνη (Malvidin)	Πελαργονιδίνη (Pelargonidin)	Πεονιδίνη (Peonidin)	Πετουνιδίνη (Petunidin)
Βατόμουρα (Blackberries) (ωμά)	100	-	-	<1	<1	
Χυμός πορτοκαλιού από σαγκουί-νι (φρέσκος)	5.5	<1	-	-	<1	-
Μύρτιλα (Blueberries) (ωμά)	8.5	35.4	67.6	-	20.3	31.5
Μαύρες σταφίδες (ακατέργαστες)	62.5	89.6	-	1.2	<1	3.9
Σαμπούκο (ωμό)	485.3	-	-	<1	-	-
Κόκκινα σταφύλια	1.2	2.3	39	<1	3.6	2
Κόκκινα κρεμμύδια (ωμά)	3.2	4.3	-	<1	2.1	-
Δαμάσκνα (ωμά)	5.6	-	-	-	<1	-
Ραπανάκια (ωμά)	-	-	-	63.1	-	-
Σμέουρα (Raspberries) (ωμά)	45.8	1.3	<1	1	<1	<1
Κόκκινο λάχανο (ωμό)	209.8	<1	-	<1	-	-
Φράουλες (ωμές)	1.7	<1	<1	24.9	<1	<1
Κόκκινο κρασί, Shiraz	-	9.3	121.6	-	7.8	14.2

Πίνακας 52.7: Διατροφικές πηγές Ανθοκυανιδινών.

εξαιρετικά σημαντικό το τελικό εκκύλισμα να είναι πιλοδοτημένο, ώστε ο καταναλωτής και ο επαγγελματίας Υγείας να γνωρίζει επακριβώς την ποσότητα των φλαβονολών και της καφεΐνης που αυτό παρέχει.

### Προανθοκυανιδίνες

Τα δυο πιο γνωστά συμπληρώματα διατροφής που παρέχουν προανθοκυανιδίνες είναι το Pycnogenol και τα συμπληρώματα Cranberry.

Το Pycnogenol αποτελεί το πιλοδοτημένο εκκύλισμα που προέρχεται από τον φλοιό του Pinus maritima, ενός είδους παραθαλάσσιου πεύκου που φύτευται σε παραθαλάσσια δάση της Νοτιοδυτικής Γαλλίας. Έχει μελετηθεί επισταμένως και για την φαρμακολογική του δράση υπάρχουν πάνω από 300 δημοσιευμένες μελέ-

τες. Η ποσότητα των προανθοκυανιδινών που παρέχει κυμαίνεται μεταξύ 65 και 75%.

Τα συμπληρώματα Cranberry αποτελούν εκκυλίσματα οξύκοκκων βακκινίων τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως στα πλαίσια πρόληψης λοιμώξεων του κατώτερου ουροποιητικού. Αν και τα βακκίνια περιέχουν και άλλες κατηγορίες φλαβονοειδών, η φαρμακολογική τους δράση οφείλεται στις προανθοκυανιδίνες οι οποίες αναστέλλουν την προσκόλληση του E.Coli στο ουροθήλιο.

### Συμπληρώματα διατροφής με Ανθοκυανιδίνες

Οι ανθοκυανιδίνες ανευρίσκονται σε συμπληρώματα που περιέχουν εκκυλίσματα μύρτιλλου, σαμπούκου, μαύρης σταφίδας, βατόμουρου και κόκκινου σταφυλιού. Για την αξιολόγηση της ισχύος του σκευάσματος

είναι σημαντικό αυτό να είναι πιτλοδοτημένο, δηλαδή να αναγράφεται η ακριβής περιεκτικότητα σε ανθοκυανιδίνες και όχι το βάρος των φρούτων που χρησιμοποιήθηκε ως πρώτη ύλη παρασκευής.

## Φλαβονοειδή στην κλινική πράξη

### Φλαβονοειδή και καρδιαγγειακή νόσος

#### Το «Γαλλικό παράδοξο»

Η πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων αποτελεί την γνωστότερη ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης φλαβονοειδών. Μια από τις πρώτες επιδημιολογικές παρατηρήσεις, η οποία καταδείκνυε τη συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης φλαβονοειδών και της μείωσης του καρδιαγγειακού είναι το φαινόμενο που είναι γνωστό ως «Γαλλικό παράδοξο». Το Γαλλικό παράδοξο αναφέρεται στην απροσδόκητα μειωμένη επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων στον Γαλλικό πληθυσμό, παρά τις μεγάλες ποσότητες χοληστερόλης και κορεσμένων λιπαρών που περιλαμβάνει η Γαλλική διατροφή και παρά το υψηλό ποσοστό καπνιστών στον γενικό πληθυσμό. Το φαινόμενο αυτό συσχετίστηκε με τη συστηματική κατανάλωση κόκκινου κρασιού, το οποίο είναι πλούσιο σε μια μεγάλη κατηγορία φλαβονοειδών<sup>(68)</sup>. Το Γαλλικό παράδοξο είχε ως αποτέλεσμα να παγιωθεί στη συνείδηση του καταναλωτικού κοινού η κατανάλωση κρασιού ως μια καρδιοπροστατευτική διατροφική συνήθεια.

#### Καρδιοπροστατευτικοί μηχανισμοί Φλαβονοειδών

Τα φλαβονοειδή επιδρούν σε ένα ευρύ φάσμα της παθολογίας της αθηρωματικής νόσου ασκώντας έναν σημαντικό αριθμό καρδιοπροστατευτικών δράσεων.

**Αντιοξειδωτική δράση:** Το ενδοθηλιακό οξειδωτικό στρες κατέχει σημαντικό παθολογικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Συγκεκριμένα οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν άμεση ενδοθηλιακή βλάβη, διαταραχή της ενδοθηλιακής ομοιοστασίας μέσω της ενεργοποίησης της iNOS και οξείδωση των μορίων της LDL που προκαλεί συσσώρευση αφρωδών κυττάρων και δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας. Όπως προαναφέρθηκε η αντιοξειδωτική δράση των φλαβονοειδών διακρίνεται σε άμεση και έμμεση, εκ των οποίων η έμμεση φαίνεται να είναι αυτή που εμπλέκεται κυρίως στην *in vivo* εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών (χηλίωση μετάλλων μετάπτωσης, αναστολή ενζύμων που εμπλέκονται στην παραγωγή ROS όπως είναι η οξειδάση της ξανθίνης, η λιποξυγενάση και οι NADPH οξειδάσες, αύξηση ενδογενών αντιοξειδωτικών όπως η γλουταθειόνη και επίδραση επί ενδοκυττάρων σηματοδοτικών μονοπατιών)<sup>(40,43,44)</sup>. Αξίζει να επισημανθεί ότι ο μηχανισμός

με τον οποίο τα φλαβονοειδή μειώνουν το οξειδωτικό στρες, μπορεί να διαφέρει μεταξύ των επιμέρους κατηγοριών τους (π.χ. οι φλαβανόνες αυξάνουν την δραστικότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων<sup>(69)</sup>, οι κατεχίνες αυξάνουν την γλουταθειόνη<sup>(70)</sup>, και αναστέλλουν την οξείδωση της LDL<sup>(71-73)</sup> και την ενεργοποίηση του NF-κB<sup>(74,75)</sup>, οι ανθοκυανιδίνες αναστέλλουν την οξειδάση της ξανθίνης<sup>(76)</sup>).

**Αντιφλεγμονώδης δράση:** Η επαγωγή της φλεγμονώδους αντίδρασης αποτελεί τον πυρήνα της παθολογίας των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο σε όλα τα στάδια της αθηρωμάτωσης, από την αθηρογένεση έως και τις επιπλοκές αυτής<sup>(77)</sup>. Τα φλαβονοειδή ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση παρεμβαίνοντας σε αρκετά στάδια της φλεγμονώδους απόκρισης. Συγκεκριμένα μειώνουν την έκφραση των προφλεγμονωδών μεσολαβητών<sup>(47-49)</sup>, μειώνουν την έκφραση των μορίων προσκόλλησης<sup>(50,51)</sup> και αναστέλλουν τις κυκλοξυγενάσες, την λιποξυγενάση και τις επαγόμενες ισομορφές της συνθάσης του νιτρικού μονοξειδίου<sup>(78-81)</sup>.

#### Αντιαιμοπεταλιακές και αντιθρομβωτικές δράσεις:

Τα φλαβονοειδή αναστέλλουν την συσσώρευση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων<sup>(53)</sup> με πολλαπλούς μηχανισμούς, όπως ο ανταγωνισμός στον υποδοχέα A2 της θρομβοξάνης<sup>(82,83)</sup>, η αναστολή της θρομβίνης<sup>(84)</sup>, η μείωση της έκφρασης της P-σελεκτίνης<sup>(85)</sup> και η αναστολή της επαγόμενης από το ασβέστιο συσσώρευσης των αιμοπεταλίων<sup>(86-88)</sup>.

**Αγγειοδιασταλτικές δράσεις:** Τα φλαβονοειδή είναι σε θέση να επαγάγουν αγγειοδιαστολή και να βελτιώσουν την ενδοθηλιακή λειτουργία με πολλαπλούς μηχανισμούς. Ο σημαντικότερος εξ αυτών είναι η ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή λόγω της αύξησης της έκφρασης και της δραστικότητας της ενδοθηλιακής ισομορφής της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS), η οποία οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου<sup>(51)</sup>. Η αύξηση της έκφρασης της eNOS γίνεται μέσω της αύξησης της δραστηριότητας του υποκινητή της eNOS και της σταθεροποίησης του mRNA της<sup>(89)</sup> ενώ η αύξηση της δραστικότητας της eNOS από τα φλαβονοειδή γίνεται μέσω δέσμωσης των ROS<sup>(90)</sup> και αύξησης της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου<sup>(91-94)</sup>.

Εκτός της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής πολλά φλαβονοειδή επάγουν σε μικρότερο βαθμό μη εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή. Οι μηχανισμοί που έχουν περιγραφεί περιλαμβάνουν αναστολή του μετατρεπτικού ένζυμου της αγγειοτενσίνης<sup>(52)</sup>, αναστολή σύνθεσης της ενδοθηλίνης 1<sup>(95,96)</sup>, αναστολή πρόσδεσης της ενδοθηλίνης 1 στους υποδοχείς της στις λείες μυϊκές ίνες<sup>(97)</sup> και ανταγωνιστική επίδραση στους α1-αδρενεργικούς υποδοχείς<sup>(98)</sup>.

Η αγγειοδιασταλτική δράση απαιτεί την ύπαρξη συγκεκριμένων δομικών χαρακτηριστικών στα φλαβονοειδή και στους μεταβολίτες τους. Συγκεκριμένα απαιτείται η ύπαρξη 4-κετυλομάδας, χωρίς την οποία δεν επιτυγχάνεται αγγειοδιαστολή<sup>(99)</sup>, ενώ όσον αφορά στους μεταβολίτες τους η θείωση δεν μειώνει την ικανότητα των φλαβονοειδών για αγγειοδιαστολή σε αντίθεση με τη γλυκουρονιδίωση η οποία προκαλεί μείωση ή εξάλειψη της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας<sup>(100-102)</sup>.

**Υπολιπιδαιμική δράση:** Τα φλαβονοειδή ασκούν υπολιπιδαιμική δράση με πολλαπλούς μηχανισμούς. Συγκεκριμένα μειώνουν την απορρόφηση των λιπιδίων και της χοληστερόλης μέσω επηρεασμού της διαλυτοποίησης των μικκυλίων<sup>(103,104)</sup> και ρυθμιστικής επίδρασης επί των πρωτεϊνών μεταφοράς στην λαχνωτή επιφάνεια των εντεροκυττάρων αντίστοιχα<sup>(105-107)</sup>. Επιπροσθέτως μειώνουν την ηπατική σύνθεση της LDL χοληστερόλης<sup>(108)</sup>, αυξάνουν την έκφραση και δραστικότητα σύνδεσης του LDL-C υποδοχέα στο ήπαρ<sup>(109,110)</sup>, μειώνουν την πρόσληψη της LDL από τις αθηρωματικές πλάκες<sup>(111)</sup>, μειώνουν την ηπατική έκκριση της ApoB<sup>(112)</sup> και αυξάνουν την HDL<sup>(113,114)</sup>. Τέλος επιδρώντας σε σηματοδοτικά μονοπάτια όπως η οδός της AMPK και των PPAR ρυθμίζουν τον καταβολισμό των λιπαρών οξέων<sup>(115)</sup> και μειώνουν τον σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων<sup>(116)</sup> αντίστοιχα. Τα φλαβονοειδή που ασκούν τις ισχυρότερες βιολογικές επιδράσεις επί του μεταβολισμού των λιπιδίων είναι οι κατεχίνες, οι ισοφλαβόνες, οι φλαβανόνες και οι ανθοκυανιδίνες.

#### Τροποποίηση παραγόντων και δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου

**Υπέρταση:** Η επίδραση των φλαβονοειδών στην αρτηριακή πίεση απέτέλεσε το αντικείμενο διερεύνησης ενός σημαντικού αριθμού μελετών. Οι μελέτες αυτές αφορούσαν στην αξιολόγηση της αντιυπερτασικής δράσης των φλαβονοειδών τόσο της διατροφής, όσο και των συμπληρωμάτων διατροφής. Οι μελέτες που αξιολόγησαν την αντιυπερτασική δράση των φλαβονοειδών της διατροφής αφορούσαν σε κατανάλωση προϊόντων πλούσιων σε φλαβανόλες (φλαβανο-3-όλες) (μαύρη σοκολάτα, πράσινο τσάι και προϊόντα με βάση το κακάο)<sup>(117-119)</sup>. Η διατροφική πρόσληψη των φλαβονολών συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση τόσο της συστολικής<sup>(118,119)</sup>, όσο και της διαστολικής πίεσης<sup>(117-119)</sup>.

Η πλειονότητα των μελετών που αξιολόγησαν την επίδραση συμπληρωμάτων φλαβονοειδών στην αρτηριακή υπέρταση αφορούσαν σε χορήγηση κερσετίνης<sup>(120-123)</sup>. Στις μελέτες αυτές η χορήγηση κερσετίνης (150 - 730 mg ημερησίως) σε πάσχοντες από αρτηριακή υπέρταση, μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδη διαβήτη συνοδεύτηκε από μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, χωρίς να επηρεάζει τη διαστολική πίεση ή άλλους δείκτες μεταβολικής δυσλειτουργίας. Τα ευρήμα-

τα αυτά δικαιολογούν την διεξαγωγή μελετών για την αξιολόγηση του μακροχρόνιου οφέλους της αντιυπερτασικής δράσης των φλαβονοειδών στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

**Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία:** Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία κατέχει κεντρικό ρόλο επί της αθηρωμάτωσης. Ως εκ τούτου η διατήρηση της ομοιοστασίας του ενδοθηλίου αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους προστατευτικούς μηχανισμούς των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Με βάση τις πολλαπλές προστατευτικές δράσεις των φλαβονοειδών επί της ενδοθηλιακής λειτουργίας (αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδης, αγγειοδιασταλτική) διεξήχθη ένας μεγάλος αριθμός μελετών για την αξιολόγηση της επίδρασης της διατροφικής πρόσληψης τους στην διατήρηση της ενδοθηλιακής ομοιοστασίας.

Οι κατηγορίες των φλαβονοειδών που αξιολογήθηκαν ως προς την επίδραση της διατροφικής τους πρόσληψης στην βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας ήταν κυρίως οι ανθοκυανιδίνες και οι φλαβανόλες (φλαβανο-3-όλες). Η χορήγηση συμπληρωμάτων ανθοκυανιδινών (320 mg, ημερησίως) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη<sup>(124)</sup> και υπερχοληστερολαιμία<sup>(125)</sup>, συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική βελτίωση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής (Flow Mediated Dilation, FMD). Ο μηχανισμός βελτίωσης της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής περιελάμβανε την αύξηση παραγωγής του NO λόγω αύξησης της έκκρισης αδιπνεκτίνης από τον λιπώδη ιστό.

Παρόμοια ευρήματα περιγράφηκαν και από την διατροφική πρόσληψη φλαβονολών<sup>(126-133)</sup>. Η βελτίωση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής εμφανιζόταν σε μικρό χρονικό διάστημα μετά την κατανάλωση των πλούσιων σε φλαβανόλες τροφίμων και διατηρείτο για όσο χρονικό διάστημα διαρκούσε η κατανάλωση τους<sup>(127)</sup>, ενώ συνοδευόταν και από μείωση της αρτηριακής σκληρίας και δεικτών οξειδωτικού στρες και αγγειοσύσπασης (β-ισοπροσταγλανδίνη F2α και ενδοθηλίνη-1)<sup>(129)</sup>.

Το φυσιολογικό λειτουργικό αγγειακό ενδοθήλιο εκτός της αγγειοδιαστολής, αναστέλλει και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Ωστόσο παρά την επιβεβαιωμένη in vitro αντιαιμοπεταλιακή και αντιθρομβωτική δράση των φλαβονοειδών, οι μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση τους στην προσκόλληση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων επί του αγγειακού ενδοθηλίου χαρακτηρίζονται από ετερογένεια αποτελεσμάτων. Η κύρια αντιαιμοπεταλιακή δράση εμφανίζεται σε πρόσληψη φλαβονολών και ανθοκυανιδινών<sup>(134,135)</sup>, με την δράση μάλιστα των φλαβονολών να είναι επιπρόσθετη της ασπιρίνης<sup>(135)</sup>. Σε αντίθεση με τις ανθοκυανιδίνες και τις φλαβανόλες, τα υπόλοιπα φλαβονοειδή χαρακτηρίζονται από μικρή ή αμελητέα αντιαιμοπεταλιακή επίδραση<sup>(134)</sup>.

**Βιοχημικοί δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου:** Σε αρκετές μελέτες η διατροφική πρόσληψη φλαβονοειδών (ανθοκυανιδινών και φλαβονολών) σχετίστηκε με την βελτίωση σημαντικών βιοχημικών δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου <sup>(136-148)</sup>. Συγκεκριμένα η πρόσληψη ανθοκυανιδινών και φλαβονολών (κατεχινών, διμερών και πολυμερών), τόσο από διατροφικές πηγές, όσο και από συμπληρώματα διατροφής, σχετίστηκε με σημαντική μείωση των πρωτεϊνών οξειάς φάσης <sup>(136,139-145)</sup>, των προφλεγμονωδών κυτταροκινών <sup>(136,139-145)</sup>, των δεικτών οξειδωτικού στρες <sup>(136,139-145)</sup>, των διαλυτών μορίων προσκόλλησης <sup>(145)</sup> και της LDL χοληστερόλης <sup>(138,139-144,146,147)</sup> και με αύξηση της HDL χοληστερόλης <sup>(138,139-144,146,147)</sup>. Πρέπει να επισημανθεί ότι η βελτίωση των συγκεκριμένων βιοχημικών δεικτών αφορούσε σε συμμετέχοντες με παθολογικές και όχι με φυσιολογικές τιμές των δεικτών <sup>(148)</sup>, γεγονός που πιθανόν καταδεικνύει ότι το όφελος της πρόσληψης των φλαβονοειδών είναι υψηλότερο σε άτομα υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

### Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

Οι πολλαπλοί καρδιοπροστατευτικοί μηχανισμοί των φλαβονοειδών σε συνδυασμό με την τροποποίηση παραγόντων και δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου, οδήγησε στον σχεδιασμό αρκετών μελετών κοορτής για την αξιολόγηση της συσχέτισης της διατροφικής πρόσληψης των φλαβονοειδών με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 14 προοπτικών μελετών που διεξήχθησαν μεταξύ 1996 και 2012 η υψηλότερη διατροφική πρόσληψη κάθε επιμέρους υποκατηγορίας φλαβονοειδών σχετίστηκε με σημαντική μείωση του κίνδυνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων <sup>(149)</sup>. Συγκεκριμένα, άτομα στο υψηλότερο τεταρτημόριο διατροφικής πρόσληψης για κάθε μία από τις επιμέρους υποκατηγορίες φλαβονοειδών εμφάνισαν μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου κατά 10% περίπου. Σε μια παρόμοια μετα-ανάλυση οκτώ προοπτικών μελετών, άτομα στο υψηλότερο τεταρτημόριο διατροφικής πρόσληψης φλαβονολών εμφάνισαν μείωση του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 14% περίπου <sup>(150)</sup>.

Ωστόσο η αξιοπιστία των ευρημάτων αυτών αμφισβητήθηκε μερικώς <sup>(151)</sup>, καθώς η πλειονότητα των προοπτικών μελετών σε αυτές τις μετα-αναλύσεις δεν περιλάμβαναν όλες τις υποκατηγορίες φλαβονοειδών, ούτε υπολόγισαν επακριβώς την διατροφική πρόσληψη με την χρήση των σύγχρονων βάσεων δεδομένων του USDA για την περιεκτικότητα των τροφίμων σε φλαβονοειδή <sup>(152-154)</sup>. Επίσης στις μελέτες αυτές δεν ελήφθη υπόψη το γεγονός ότι οι συμμετέχοντες με υψηλή διατροφική πρόσληψη φλαβονοειδών είναι πιθανότερο να ακολουθούν συνολικά ένα πιο υγιεινό τρόπο ζωής (π.χ. με άσκηση), ο οποίος συνεισφέρει στην συνεισφέρουν στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Τέλος οι τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε φλαβονοειδή πε-

ριέχουν και άλλα μικρο- και μακροθρεπτικά συστατικά που συνεισφέρουν στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, κάτι που δεν ελήφθη υπόψη σε αυτές τις προοπτικές μελέτες.

Οι παραπάνω ενστάσεις φαίνεται να επιβεβαιώνονται στη μελέτη Framingham Offspring Cohort η οποία αφορούσε σε 2.880 ενήλικες για μέσο όρο 14,9 ετών. Στην μελέτη αυτή η κατανάλωση όλων των υποκατηγοριών φλαβονοειδών, εκτός από τις φλαβόνες και τις φλαβανόνες, συσχετίστηκε αντιστρόφως με την επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου <sup>(151)</sup>. Ωστόσο, μόλις έγινε προσαρμογή λαμβάνοντας υπόψη την συνολική πρόσληψη φρούτων και λαχανικών και τις συνολικές διατροφικές συνήθειες, τα ευρήματα αυτά κατεστάθησαν ως μη σημαντικά στατιστικώς. Κατ' αντιστοιχίαν η προσαρμογή των ευρημάτων της μεγάλης προοπτικής μελέτης κοορτής EPIC-Norfolk (24.885 συμμετέχοντες) δεν βρήκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης φλαβονολών και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας ή της θνησιμότητας ανεξαρτήτου αιτιολογίας <sup>(155)</sup>.

Συμπερασματικά, παρά την απουσία αξιόπιστων ευρημάτων από τις διεξαχθείσες μελέτες κοορτής, η ύπαρξη αδιαμφισβήτητων καρδιοπροστατευτικών μηχανισμών <sup>(47-54,69-116)</sup> σε συνδυασμό με την τροποποίηση παραγόντων και δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου <sup>(117-148)</sup>, δικαιολογούν τον σχεδιασμό μελλοντικών μελετών για την αξιολόγηση της επίδρασης των φλαβονοειδών στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.

## Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II

Όπως προαναφέρθηκε, όλες οι επιμέρους υποκατηγορίες των φλαβονοειδών διαθέτουν αντιδιαβητικές ιδιότητες καθώς, βελτιώνουν την λειτουργικότητα και την βιωσιμότητα των β-κυττάρων του παγκρέατος υπό γλυκοτοξικές ή προφλεγμονώδεις συνθήκες <sup>(55)</sup> και αυξάνουν την επαγόμενη από την ινσουλίνη, πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα <sup>(55)</sup>.

Οι αντιδιαβητικές ιδιότητες των φλαβονοειδών αξιολογήθηκαν τόσο ως προς την πρόληψη εμφάνισης όσο και ως προς την βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε πάσχοντες από μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

### Πρόληψη σακχαρώδους διαβήτη τύπου II

Η συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης φλαβονοειδών και του κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη τύπου II έχει εξεταστεί σε μια πρόσφατη Ευρωπαϊκή, πολυκεντρική, εμφωλευμένη μελέτη που περιελάμβανε 16.835 συμμετέχοντες χωρίς διαβήτη και 12.043 διαβητικούς. Στην μελέτη αυτή άτομα στο υψηλότερο πεμπτημόριο διατροφικής πρόσληψης φλαβονοειδών (>608,1 mg ημερησίως) είχαν 10% χαμηλότερο κίνδυνο εμφά-

νισης διαβήτη εν συγκρίσει με αυτούς στο χαμηλότερο πεμπτημόριο (<178,2 mg ημερησίως) <sup>(156)</sup>. Τα φλαβονοειδή, η πρόσληψη των οποίων σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II περιελάμβαναν τις φλαβανόλες (μονομερή και διμερή) και τις φλαβονόλες <sup>(156,157)</sup> και όχι τις ανθοκυανιδίνες. Ωστόσο σε μια συγκεντρωτική μελέτη τριών μεγάλων προοπτικών μελετών κοορτής στις ΗΠΑ με 120.003 συμμετέχοντες, η 10πλάσια αύξηση της διατροφικής κατανάλωσης ανθοκυανιδινών συνοδεύτηκε από μείωση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη κατά 15% <sup>(158)</sup>.

### Φλαβονοειδή και γλυκαιμικός έλεγχος

Πρόσφατες μετα-αναλύσεις τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών οι οποίες αξιολόγησαν τις επιδράσεις των μονομερών φλαβανο-3-όλης του πράσινου τσαγιού (κατεχίνες) στον μεταβολισμό της γλυκόζης συνοδεύονται από αντικρουόμενα αποτελέσματα <sup>(159-161)</sup>. Μια μετα-ανάλυση επτά μελετών σε πάσχοντες από μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ασθενείς δεν περιέγραψε κανένα όφελος από την χορήγηση πράσινου τσαγιού ή συμπληρωμάτων πράσινου τσαγιού στην γλυκόζη πλάσματος νηστείας, στην ινσουλίνη ορού νηστείας, στην HbA1c) και στον δείκτη HOMA- IR <sup>(159)</sup>. Αντιθέτως σε άλλες μελέτες η χορήγηση εκχυλισμάτων πράσινου τσαγιού συνοδεύτηκε από βελτίωση της γλυκόζης νηστείας του πλάσματος και της HbA1c <sup>(160,161)</sup>.

Το όφελος φαίνεται ότι είναι δόσοεξαρτώμενο, καθώς απαιτεί υψηλή ποσότητα κατεχινών ( $\geq 457$  mg ημερησίως) <sup>(160)</sup> και διάρκεια χορήγησης >2 εβδομάδες <sup>(160,161)</sup>. Η επίδραση των κατεχινών στην βελτίωση των δεικτών του γλυκαιμικού ελέγχου επιβεβαιώθηκε και σε μελέτες στις οποίες αξιολογήθηκε η επίδραση της διατροφικής πρόσληψης της μαύρης σοκολάτας, η οποία αποτελεί μια εξαιρετικά πλούσια πηγή κατεχινών <sup>(162,163)</sup>.

Εκτός των κατεχινών και η διατροφική πρόσληψη ανθοκυανιδινών πυροδοτεί ευνοϊκές γλυκαιμικές αποκρίσεις σε διαβητικούς τύπου II <sup>(144,164-166)</sup>. Σε προσφάτως διεξαχθείσες μελέτες η διατροφική πρόσληψη ανθοκυανιδινών σε πάσχοντες από μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II συνοδεύτηκε από μείωση των δεικτών οξειδωτικού στρες <sup>(164,166)</sup> και αντίστασης στην ινσουλίνη <sup>(164,166)</sup> καθώς και από αύξηση της ινσουλίνης ορού <sup>(165)</sup> και βελτίωση του προφίλ των λιπιδίων και λιπρωτεϊνών.

Αυτά τα πολλά υποσχόμενα ευρήματα δικαιολογούν τον σχεδιασμό και την διεξαγωγή μελλοντικών τυχαίοποιημένων μελετών για την επιβεβαίωση του προληπτικού ή/και θεραπευτικού οφέλους των φλαβονολών και των ανθοκυανιδινών στον διαβήτη τύπου II.

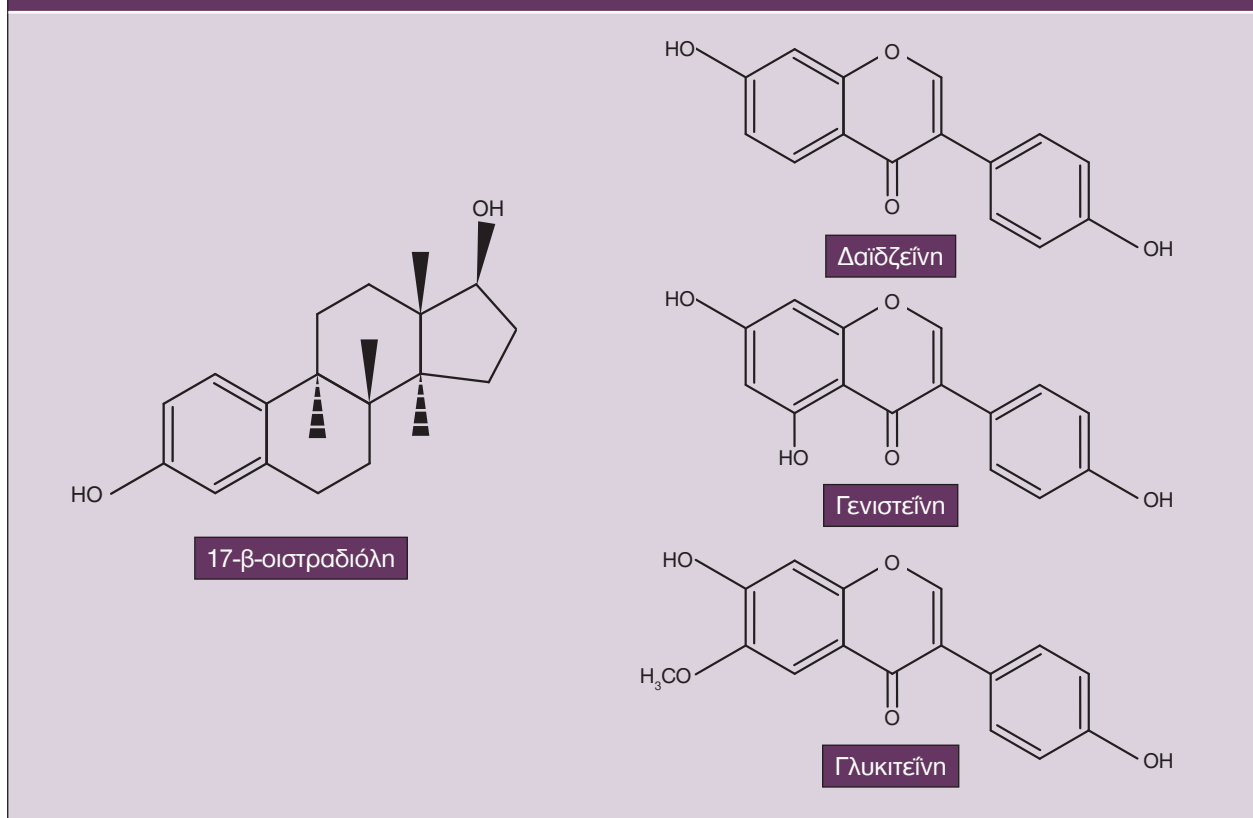
### Πρόληψη καρκίνου

Τα φλαβονοειδή διαθέτουν μια πληθώρα βιολογικών δράσεων που εμπλέκονται στην πρόληψη και πρόγνωση του καρκίνου, όπως είναι η ρυθμιστική επίδραση στα ένζυμα βιομετασχηματισμού και τους μεταφορείς εκροής <sup>(58, 59)</sup>, η τροποποίηση των σηματοδοτικών μονοπατιών που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό και την επιδιόρθωση του DNA και την απόπτωση <sup>(60)</sup> και η αναστολή της διήθησης του όγκου και της αγγειογένεσης <sup>(61, 62)</sup>. Οι παραπάνω δράσεις έχουν επιβεβαιωθεί σε μοντέλα χημικής καρκινογένεσης στα οποία τα φλαβονοειδή αναστέλλουν την ανάπτυξη του καρκίνου του πνεύμονα <sup>(167)</sup>, της στοματικής κοιλότητας <sup>(168)</sup>, του οισοφάγου <sup>(169)</sup>, του στομάχου <sup>(170)</sup>, του παχέος εντέρου <sup>(171)</sup>, του δέρματος <sup>(172)</sup>, του προστάτη <sup>(173,174)</sup> και του μαστού <sup>(175)</sup>. Εντούτοις τα δεδομένα από μελέτες παρατήρησης είναι αντικρουόμενα σχετικά με την συσχέτιση της υψηλής διατροφικής πρόσληψης φλαβονοειδών και της πρόληψης του καρκίνου <sup>(176-192)</sup>. Τα πλέον ενδιαφέροντα εξ αυτών αφορούν στην συσχέτιση της αυξημένης διατροφικής πρόσληψης των φλαβονοειδών (τόσο ολική πρόσληψη φλαβονοειδών, όσο και πρόσληψη των επιμέρους υποκατηγοριών) με την μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνων του αναπνευστικού και πεπτικού συστήματος που σχετίζονται με το κάπνισμα <sup>(179,180)</sup> και με μείωση της εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες <sup>(181)</sup>. Αντιθέτως δεν περιγράφηκε συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης φλαβονοειδών και του καρκίνου του παχέος εντέρου <sup>(178)</sup> και των ωοθηκών <sup>(183-186)</sup>, καθώς και του καρκίνου του πνεύμονα που δεν σχετίζεται με το κάπνισμα <sup>(180)</sup>.

Μια ιδιαίτερη κατηγορία φλαβονοειδών που έχουν μελετηθεί επισταμένως σχετικά με τον ρόλο που διαδραματίζουν στην πρόληψη του καρκίνου είναι οι ισοφλαβόνες της σόγιας <sup>(187-192)</sup>. Η αξιολόγηση της αντικαρκινικής δράσης των ισοφλαβόνων σπηρίχθηκε στην διαπίστωση ότι αποτελούν φυτοοιστρογόνα, επηρεάζοντας τις ορμονοεξαρτώμενες οδούς σηματοδότησης που εμπλέκονται στην παθογένεια των ορμονοεξαρτώμενων καρκίνων <sup>(187)</sup>. Συγκεκριμένα οι ισοφλαβόνες παρουσιάζουν δομική ομοιότητα με την 17-β-οιστραδιόλη (**Εικόνα 52.14**).

Η δομική ομοιότητα των ισοφλαβόνων με τα οιστρογόνα τους επιτρέπει να συνδέονται με τους υποδοχείς οιστρογόνων (κυρίως τον οιστρογονικό υποδοχέα-β (ER-β) επηρεάζοντας την μεταγραφή γονιδίων των οιστρογονοεξαρτώμενων οδών σηματοδότησης. Αναλόγως του ιστού έκφρασης του οιστρογονικού υποδοχέα, οι ισοφλαβόνες ασκούν δράση είτε οιστρογονικού αγωνιστή, είτε οιστρογονικού ανταγωνιστή. Η δράση τους ως οιστρογονικού ανταγωνιστή είναι αυτή που εμπλέκεται στην πρόληψη και πρόγνωση των ορμονοεξαρτώμενων καρκίνων, ενώ η δράση τους ως οιστρογονικού αγωνιστή εμπλέκεται στην μείωση των αγγειοκινητικών

## ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ 17-Β-ΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΙΣΟΦΛΑΒΟΝΩΝ



Εικόνα 52.14: Χημική δομή 17-β-οιστραδιόλης και των βασικών ισοφλαβονών (ως αγλυκόνες).

συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης (εξάψεις και εφιδρώσεις).

Αξίζει να επισημανθεί ότι πέραν της δράσης τους ως φυτοοιστρογόνα, οι ισοφλαβόνες διαθέτουν και άλλες βιολογικές ιδιότητες οι οποίες εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των ορμονοεξαρτώμενων καρκίνων. Οι ιδιότητες αυτές περιλαμβάνουν την αναστολή της σύνθεσης και της δράσης ενζύμων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των οιστρογόνων, την αναστολή των κινασών της τυροσίνης και την δράση τους ως αντιοξειδωτικά.

### Ισοφλαβόνες και καρκίνος μαστού

Η διατροφική πρόσληψη των ισοφλαβόνων της σόγιας φαίνεται ότι σχετίζεται με μείωση του κινδύνου του καρκίνου του μαστού. Σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση 14 μελετών παρατήρησης, οι οποίες αξιολόγησαν τη συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης των ισοφλαβόνων της σόγιας με τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του μαστού, οι γυναίκες με υψηλή διατροφική πρόσληψη ισοφλαβόνων εμφάνιζαν μειωμένο κατά 11% τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού<sup>(188)</sup>. Σε αναλύσεις των υποομάδων διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης του καρκίνου του μαστού ήταν μεγαλύτερος σε γυναίκες Ασιατικής καταγωγής και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Εκτός από την εθνικότητα και την εμμηνόπαυση, άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την επίδραση των ισοφλαβόνων στην τροποποίηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού περιλαμβάνουν τους πολυμορφισμούς των οιστρογονικών υποδοχέων<sup>(189)</sup> και των ενζύμων βιομετατροπής ξενοβιοτικών της φάσης I<sup>(190)</sup>. Εκτός της μείωσης του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του μαστού, η υψηλή διατροφική πρόσληψη των ισοφλαβόνων της σόγιας σχετίστηκε και με μείωση του κινδύνου υποτροπής της νόσου<sup>(188)</sup>.

Εκτός της μείωσης του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του μαστού, η υψηλή διατροφική πρόσληψη των ισοφλαβόνων της σόγιας σχετίστηκε και με μείωση του κινδύνου υποτροπής της νόσου<sup>(188)</sup>.

### Ισοφλαβόνες και καρκίνος ενδομητρίου

Σε μια προοπτική ανάλυση που περιελάμβανε περισσότερες από 45.000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η υψηλή διατροφική πρόσληψη ολικών ισοφλαβόνων, δαϊδζεΐνης και γενιστεΐνης σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου καρκίνου του ενδομητρίου<sup>(182)</sup>.

### Ισοφλαβόνες και καρκίνος προστάτη

Τόσο η υψηλή διατροφική πρόσληψη ισοφλαβόνων<sup>(191)</sup>, όσο και η πρόσληψη ισοφλαβόνων σε μορφή συ-

μπληρώματος <sup>(192)</sup> σχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου καρκίνου του προστάτη. Η αξιολόγηση της προληπτικής δράσης των ισοφλαβόνων σε μορφή συμπληρώματος έγινε σε μια πρόσφατη 12μηνη, πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε 158 Ιάπωνες άνδρες (ηλικίας  $\geq 50$  ετών) με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του προστάτη. Στην μελέτη αυτή η από του στόματος χορήγηση 60 mg ισοφλαβόνων ημερησίως οδήγησε σε σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του προστάτη σε συμμετέχοντες ηλικίας 65 ετών και άνω <sup>(192)</sup>. Αξίζει μάλιστα να επισημανθεί ότι στη μελέτη αυτή δεν περιγράφηκαν αλλαγές στις συγκεντρώσεις των ορμονών του φύλου στο αίμα, υποδηλώνοντας ότι οι ισοφλαβόνες ασκούν προστατευτική δράση χωρίς να τροποποιούν τις ορμονοεξαρτώμενες οδούς σηματοδότησης.

## Πρόληψη έκπτωσης γνωστικών λειτουργιών

Η έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών εμφανίζεται είτε φυσιολογικά, απόρροια της γήρανσης, είτε παθολογικά, απόρροια μιας ετερογενούς ομάδας νευρολογικών νοσημάτων. Η χρόνια νευροφλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, η συσσώρευση μετάλλων και η διαταραχή της αιμάτωσης αποτελούν βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών <sup>(193)</sup>. Τα φλαβονοειδή και / ή οι μεταβολίτες τους διαθέτουν την ικανότητα να διέρχονται του αιματοεγκεφαλικού φραγμού <sup>(64)</sup> και τροποποιούν τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην γνωσιακή έκπτωση (εξουδετέρωση ελευθέρων ριζών, κηλίωση μετάλλων, διέγερση της παραγωγής των νευροτροφινών, της την νευρογένεσης, την συναπτογένεσης και της ανάπτυξης των νευρώνων <sup>(63,64)</sup>, μείωση της νευροφλεγμονής <sup>(63,64)</sup>, και βελτίωση της αιμάτωσης του ΚΝΣ, μέσω αύξησης της δραστηριότητας της ενδοθηλιακής ισομορφής της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS) <sup>(63,64)</sup>).

Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η αυξημένη διατροφική πρόσληψη φλαβονοειδών από ηλικιωμένους συνοδεύεται από βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών <sup>(194)</sup> και μείωση της σχετιζόμενης με την ηλικία γνωστικής έκπτωσης <sup>(195)</sup>. Αντιθέτως η χαμηλή διατροφική πρόσληψη φλαβονοειδών σχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου γνωστικής έκπτωσης κατά 50% <sup>(196)</sup>.

Η αξιολόγηση της επίδρασης της διατροφικής πρόσληψης φλαβονοειδών σε ηλικιωμένους με ήδη εγκατεστημένη ήπια γνωστική διαταραχή έγινε στη διπλά-τυφλή τυχαίοποιημένη μελέτη CoCoA (Cognitive, Cocoa, and Aging). Η μελέτη περιελάμβανε 90 άτομα με ήπια γνωστική διαταραχή τα οποία τυχαίοποιήθηκαν σε 2 ομάδες, εκ των οποίων η μια έλαβε υψηλή (993 mg ημερησίως) και η άλλη χαμηλή (48 mg ημερησίως) ποσότητα

φλαβονολών κακάου <sup>(197)</sup>. Η υψηλή διατροφική πρόσληψη φλαβονολών συνοδεύτηκε από βελτίωση ορισμένων δεικτών αξιολόγησης των γνωστικών λειτουργιών (ταχύτητα επεξεργασίας, γνωστική ευελιξία και λεκτική ευχέρεια) και από βελτίωση ορισμένων δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου (συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, ολική και LDL-χοληστερόλη, αντίσταση στην ινσουλίνη). Το γεγονός αυτό οδήγησε στην διατύπωση της άποψης ότι η βελτίωση των δεικτών αυτών συνεισφέρει παθοφυσιολογικά στην βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας <sup>(197)</sup>. Τα ευρήματα αυτά αναπαράχθηκαν και σε γνωστικά επαρκείς ηλικιωμένους υποδηλώνοντας ότι οι φλαβανόλες μπορεί να ενισχύσουν τη γνωστική λειτουργία και κατά τη διάρκεια της υγιούς γήρανσης <sup>(198)</sup>. Ενδιαφέρον είναι επίσης και ο γεγονός ότι η υψηλή διατροφική πρόσληψη των φλαβονολών συνοδεύτηκε βελτίωση της ροής αίματος στην μέση εγκεφαλική αρτηρία <sup>(199)</sup>. Καθώς η εγκεφαλική ροή αίματος σχετίζεται με τη γνωστική λειτουργία, τα δεδομένα αυτά καταδεικνύουν ότι η διατροφική πρόσληψη φλαβονολών θα μπορούσε να ασκήσει προστατευτική δράση έναντι της σχετιζόμενης με την γήρανση γνωστικής έκπτωσης <sup>(64)</sup>.

Κατ'αντιστοιχίαν με τις φλαβανόλες, βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας σε υγιή άτομα και άτομα με γνωστική έκπτωση περιγράφηκε σε υψηλή διατροφική πρόσληψη άλλων υποκατηγοριών φλαβονοειδών, συμπεριλαμβανομένων των ανθοκυανιδίων <sup>(200)</sup>, των φλαβανόνων <sup>(201, 202)</sup> και των ισοφλαβονών <sup>(203, 204)</sup>.

## Αιμορροϊδοπάθεια

Τα από του στόματος χορηγούμενα φλαβονοειδή αποτελούν μια εκ των βασικών φαρμακοθεραπειών των αιμορροϊδων <sup>(205)</sup>, καθώς ενισχύουν τον φλεβικό τόνο, βελτιώνουν τη λεμφική παροχέτευση και μειώνουν την αγγειακή διαπερατότητα και την φλεγμονώδη απόκριση <sup>(206)</sup>. Το υψηλότερο όφελος περιγράφεται σε πάσχοντες αιμορροϊδοπάθεια 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> βαθμού, αν και έχει περιγραφεί και κλινική βελτίωση σε πάσχοντες και από αιμορροϊδοπάθεια 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού.

**Συνδυασμός Εσπεριδίνης και Διοσμίνης:** Η πλειονότητα των κλινικών μελετών που αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της από του στόματος χορήγησης φλαβονοειδών σε πάσχοντες από αιμορροϊδοπάθεια έχει διεξαχθεί με την χρήση ενός πατενταρισμένου κομποποιημένου κεκαθαρμένου φλαβονοειδούς κλάσματος των 500 mg (Micronised Purified Flavonoid Fraction /MPFF- Daflon®), το οποίο παρέχει 90% διοσμίνη (450mg) και 10% εσπεριδίνη (50 mg) <sup>(207-214)</sup>. Η εσπεριδίνη (εσπερετίνη-7-O-ρουτινοσίδη) αποτελεί ένα ισχυρά υδρόφοβο γλυκοζίτη της εσπεριτίνης, ο οποίος ανευρίσκεται σε υψηλή συγκέντρωση στα εσπεριδοειδή. Μετά την κατάποση της απελευθερώνει την αγλυκόνη της, την εσπερετίνη. Η διοσμίνη αποτελεί ένα ημισυνθετικό

φλαβονοειδές (τροποποιημένη εσπεριδίνη). Η χρήση του κονιοποιημένου κλάσματος συμβάλλει στην καλύτερη απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα του συνδυασμού των φλαβονοειδών καθώς και στην επιτάχυνση της έναρξης της φαρμακολογικής δράσης.

Η χορήγηση του συνδυασμού διοσμίνης και εσπεριδίνης συνοδεύτηκε από βελτίωση της συμπτωματολογίας (αιμορραγία μετά την κένωση, πόνος και κνησμός) και μείωση της διάρκειας της οξείας παρόξυνσης καθώς και από μείωση του κινδύνου υποτροπής σε πάσχοντες από αιμορροϊδοπάθεια 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> βαθμού <sup>(207-209)</sup>, συμπεριλαμβανομένων γυναικών στο τρίτο τρίμηνο της κύησης <sup>(213)</sup>. Το κλινικό όφελος ήταν επιπρόσθετο της χορήγησης υπακτικών <sup>(210)</sup> και της δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες <sup>(211)</sup>. Επιπροσθέτως η χορήγηση του συγκεκριμένου συνδυασμού σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αιμορροϊδεκτομή συνοδεύτηκε από μείωση της δευτεροπαθούς αιμορραγίας <sup>(212)</sup>. Πέραν της αποτελεσματικότητας, ο συνδυασμός διοσμίνης και εσπεριδίνης ήταν ασφαλής για μακροχρόνια χορήγηση <sup>(214)</sup> με το προφίλ ασφάλειας να είναι παρόμοιο του placebo <sup>(215)</sup>. Επιπλέον η χορήγηση του συνδυασμού διοσμίνης και εσπεριδίνης στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης δεν επηρέασε τη πορεία της κύησης, την ανάπτυξη του κυήματος, το βάρος του νεογνού και την εξωμήτριο ανάπτυξη <sup>(227)</sup>.

**Διοσμίνη:** Πέραν της συνδυαστικής χορήγησης με την εσπεριδίνη, η διοσμίνη έχει χρησιμοποιηθεί και ως μονοθεραπεία στην αιμορροϊδοπάθεια. Η χρήση της αφορούσε σε πάσχοντες από αιμορροϊδοπάθεια 1<sup>ου</sup> - 4<sup>ου</sup> βαθμού και περιελάμβανε την χορήγηση 450 mg διοσμίνης ως μη κονιοποιημένο κλάσμα (non micronised) σε δοσολογικό σχήμα 2x2 ημερησίως για 7 μέρες και εν συνεχεία 1x2 ημερησίως για 2 μήνες <sup>(216)</sup>. Η χορήγηση της διοσμίνης συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση του πόνου και της αιμορραγίας η οποία έβρινε βελτιούμενη με την συνέχιση της αγωγής. Αξίζει να σημειωθεί ότι η διοσμίνη είναι κλινικά αποτελεσματική και όταν εφαρμόζεται ως τοπική αγωγή, σε μορφή κρέμας <sup>(217)</sup>.

**Τροξερουτίνη:** Η τροξερουτίνη αποτελεί ένα τριϋδροξυαιθυλιωμένο παράγωγο της ρουτίνης. Εν συγκρίσει με την ρουτίνη απορροφάται αποτελεσματικότερα από τον γαστρεντερικό αυλό <sup>(218)</sup>. Εκτός της φλεβοτονικής της δράσης, η τροξερουτίνη αναστέλλει την συγκόλληση των αιμοπεταλίων και μειώνει το ιξώδες του αίματος <sup>(219)</sup>. Η χορήγηση συνδυασμού τροξερουτίνης και καρβαζοχρωμίου (150 mg και 1,5 mg αντίστοιχα) σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αιμορροϊδεκτομή συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση του οιδήματος, του άλγους, της φλεγμονής και του κνησμού <sup>(220)</sup>.

**Υδροξυαιθυλορουτοσίδες (Ρουτοσίδες):** Οι υδροξυαιθυλορουτοσίδες αποτελούν ένα τιτλοδοτημένο μείγμα ημισυνθετικών φλαβονοειδών (μόνο-, δι-, τρι- και

τετρα-ϋδροξυαιθυλορουτοσίδων) που δρουν κυρίως στο αγγειακό ενδοθήλιο μειώνοντας την αγγειακή διαπερατότητα και την εξοίδηση <sup>(221)</sup>.

Η χορήγηση υδροξυαιθυλορουτοσίδων σε πάσχοντες από αιμορροϊδοπάθεια 1<sup>ου</sup> - 4<sup>ου</sup> βαθμού, συνοδεύεται από σημαντική βελτίωση των υποκειμενικών συμπτωμάτων <sup>(222-225)</sup> και χαρακτηρίζεται από εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένης της ασφάλειας χορήγησης τους στην διάρκεια της κύησης <sup>(223)</sup>.

## Χρόνια φλεβική ανεπάρκεια

Η χρόνια φλεβική ανεπάρκεια μοιράζεται κοινά παθοφυσιολογικά μονοπάτια με την αιμορροϊδοπάθεια, και ως εκ τούτου η χορήγηση φλαβονοειδών δύναται να τα επηρεάσει με τους ίδιους φαρμακολογικούς μηχανισμούς (ενίσχυση φλεβικού τόνου, βελτίωση της λεμφικής παροχέτευσης, μείωση της αγγειακής διαπερατότητας και τροποποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης) <sup>(226)</sup>. Τα φλαβονοειδή που χρησιμοποιούνται για την θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας είναι ως επί το πλείστον κοινά με αυτά που χρησιμοποιούνται σε πάσχοντες από αιμορροϊδοπάθεια: συνδυασμός εσπεριδίνης και διοσμίνης, τροξερουτίνη, οξερουτίνη και υδροξυαιθυλορουτοσίδες (Ρουτοσίδες). Επιπροσθέτως έχουν χρησιμοποιηθεί το εκκύλισμα της κόκκινης αμπέλου (*Vitis vinifera*), το Ρυσογενόλ και η υδροσμίνη. Η υδροσμίνη αποτελεί μια συνθετική φλαβόνη, η οποία ενισχύει την ακεραιότητα του τριχοειδικού ενδοθηλίου, μειώνει την αγγειακή διαπερατότητα και το ιξώδες του αίματος.

Οι διεξαχθείσες μελέτες που αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα των φλαβονοειδών στη χρόνια φλεβική ανεπάρκεια χρονολογούνται ήδη από την δεκαετία του 1960 <sup>(226)</sup>. Μεταξύ αυτών των μελετών, υψηλής αξιοπιστίας ήταν οι μελέτες που διεξήχθησαν από τα τέλη της δεκαετίας του 80 και μετά.

Η χορήγηση συνδυασμού εσπεριδίνης και διοσμίνης ως MPFF (κονιοποιημένο κεκαθαρισμένο κλάσμα φλαβονοειδούς -Micronised Purified Flavonoid Fraction) μειώνει την φλεβική παλινδρόμηση όπως αυτή καθορίζεται υπερηχογραφικά <sup>(227)</sup>, μειώνει το οίδημα σε πάσχοντες από φλεβική ανεπάρκεια σταδίου C4 <sup>(228,229)</sup> και επιταχύνει την επούλωση της δερματικής έλκωσης σε πάσχοντες από φλεβική ανεπάρκεια σταδίου C6 <sup>(230,231)</sup> όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με συμπιεστική περίδεση.

Η οξερουτίνη και η β-υδροξυαιθυλορουτοσίδη μειώνουν το οίδημα σε πάσχοντες από φλεβική ανεπάρκεια σταδίου C4 <sup>(228,229,232,233)</sup> όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με συμπιεστική περίδεση, ενώ η β-υδροξυαιθυλορουτοσίδη μειώνει το οίδημα σε ασθενείς με μεταθρομβωτικό σύνδρομο <sup>(234)</sup>.



Το εκχύλισμα κόκκινης αμπέλου μειώνει το οίδημα και το άλγος σε πάσχοντες από χρόνια φλεβική ανεπάρκεια σταδίου C3 - C4a <sup>(235-239)</sup>. Παρόμοια ευρήματα στην μείωση του άλγους και του οιδήματος περιγράφησαν και σε χορήγηση Pycnogenol <sup>(240-242)</sup> και υδροσμίνης <sup>(243)</sup>.

Η χορήγηση των φλαβονοειδών σε πάσχοντες από χρόνια φλεβική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από υψηλό προφίλ ασφάλειας με πολύ χαμηλό ποσοστό εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών <sup>(235,241,244,245)</sup>, αν και τα στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια της μακροχρόνιας χορήγησης είναι σχετικά περιορισμένα <sup>(226)</sup>.

## Κλινικές εφαρμογές συγκεκριμένων Φλαβονοειδών

### Κερσετίνη και τροποποίηση της πωσινοφιλικής φλεγμονής

Μια από τις πιο ενδιαφέρουσες ιδιότητες της κερσετίνης είναι η τροποποίηση της πωσινοφιλικής φλεγμονής και της παθοφυσιολογίας νοσημάτων που προκαλούνται από τα πωσινόφιλα, όπως η αλλεργική ρινίτιδα, το άσθμα και η ατοπική δερματίτιδα <sup>(246,250)</sup>. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η κερσετίνη εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία των νοσημάτων αυτών είναι πολλαπλοί και περιλαμβάνουν:

- Την αναστολή παραγωγής και απελευθέρωσης απελευθέρωση ισταμίνης και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα <sup>(246)</sup>.
- Την μείωση της παραγωγής TNF-α, IL-6 και επαγωγίμης συνθετάσης μονοξειδίου του αζώτου (iNOS) καθώς και την μείωση του αριθμού των πωσινόφιλων <sup>(247)</sup>.
- Την ρυθμιστική επίδραση επί της Th1/Th2 απόκρισης <sup>(248)</sup>.
- Την εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών και την μείωση της βαρύτητα της φλεγμονώδους απόκρισης <sup>(21)</sup>.
- Την δράση της ως φυσικού εκλεκτικού αναστολέα της PDE4 <sup>(249)</sup>.
- Την αναστολή παραγωγής και απελευθέρωσης των ειδικών IgE αντισωμάτων από τα Β λεμφοκύτταρα <sup>(250)</sup>.

Η διατροφική πρόσληψη κερσετίνης έχει συσχετισθεί με χαμηλή επίπτωση άσθματος <sup>(251)</sup>, ενώ η χορήγηση της ως συμπλήρωμα διατροφής συνοδεύτηκε από βελτίωση της συμπτωματολογίας (όπως π.χ. βρογχική υπεραντιδραστικότητα) σε ζωικά μοντέλα άσθματος <sup>(252,253)</sup>. Πα-

ρόμοιο κλινικό όφελος περιγράφηκε σε ζωικά μοντέλα αλλεργικής ρινίτιδας και ατοπικής δερματίτιδας, όπου η χορήγηση κερσετίνης συνοδεύτηκε από βελτίωση της ρινικής συμφόρησης <sup>(254)</sup> και πρόληψη της εμφάνισης των δερματικών βλαβών <sup>(255)</sup> αντίστοιχα.

### Ρουτίνη και νόσος του Shamberg

Η νόσος του Shamberg αποτελεί μια εκ των 5 μελαγχρωματικών πορφυρικών δερματοπαθειών (νόσος του Shamberg, πορφύρα Majocchi, εκζεματοειδής πορφύρα των Δούκα Καπετανάκη, χρυσίζων λειχήνας (Lichen aureus) και πορφυρική λειχνοειδής δερματίτιδα των Gougerot - Blum). Όλες οι μελαγχρωματικές πορφυρικές δερματοπάθειες χαρακτηρίζονται από φλεγμονή του τοιχώματος των τριχοειδών του επιπολής αγγειακού δικτύου του δέρματος (τριχοειδίτιδα) και εξαγγείωση ερυθρών στο χόριο.

Η χορήγηση ρουτίνης (βιβλιογραφικά ανευρίσκεται και ως ρουτοσίδη ή σοφορίνη ή κερσετίνη-3-ρουτινοσίδη) σε συνδυασμό με ασκορβικό οξύ (50 mg ρουτίνης, 2 φορές ημερησίως και 1.000 mg ασκορβικού οξέος, μια φορά ημερησίως) αποτελεί μια εξαιρετικά αποτελεσματική θεραπεία για τη νόσο του Shamberg <sup>(256)</sup>. Ο θεραπευτικός μηχανισμός περιλαμβάνει την μείωση της φλεγμονής και την δομική ενίσχυση των τριχοειδικού τοιχώματος, μέσω της αύξησης της παραγωγής κολλαγόνου <sup>(256-258)</sup>. Το όφελος της χορήγησης βελτιστοποιείται επί πρώιμης έναρξης της θεραπευτικού συνδυασμού της ρουτίνης και του ασκορβικού οξέος <sup>(256)</sup>.

Αντίστοιχη αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ρουτίνης / ασκορβικού οξέος έχει περιγραφεί και σε εκζεματοειδή πορφύρα των Δούκα Καπετανάκη <sup>(259)</sup>, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο συνδυασμός θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και στις άλλες μελαγχρωματικές πορφυρικές δερματοπάθειες.

### Προανθοκυανιδίνες και επανειλημμένες ουρολοιμώξεις

Τα συμπληρώματα Cranberry αποτελούν συμπυκνωμένα εκχυλίσματα οξύκοκκων βακκινίων, τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως για την πρόληψη των επανειλημμένων ουρολοιμώξεων από E.Coli. Αν και τα βακκίνια περιέχουν πολλαπλές υποκατηγορίες φλαβονοειδών, η φαρμακολογική τους δράση οφείλεται στις προανθοκυανιδίνες τύπου A. Συγκεκριμένα οι προανθοκυανιδίνες τύπου A αναστέλλουν την προσκόλληση του E.Coli στο ουροθήλιο, με αποτέλεσμα τη μείωση του πολλαπλασιασμού του και συνεπώς τη μείωση του βακτηριακού φορτίου <sup>(260,261)</sup>. Σε σύγκριση με τις προανθοκυανιδίνες άλλων καρπών, οι προανθοκυανιδίνες τύπου A των οξύκοκκων βακκινίων είναι δομικά διαφορετικές και αυτές οι διαφορές στην χημική τους δομή είναι αυτές που

προσδίδουν την βακτηριοστατική επίδραση. Η αντιπροσκολλητική δράση του εκχυλίσματος μπορεί να διαρκέσει έως και 10 ώρες από την λήψη του <sup>(261)</sup>.

Από το 1994 έως και σήμερα έχει διεξαχθεί ένας σημαντικός αριθμός μελετών για την αξιολόγηση της φαρμακολογικής δράσης των εκχυλισμάτων Cranberry. Οι μελέτες αυτές χαρακτηρίζονται από άλλοτε άλλης σημαντικότητας μείωση του αριθμού των αποικιών των P-fimbriated *E. coli* στις καλλιέργειες ούρων <sup>(262,263)</sup>, μείωση στο ποσοστό των ουρολοιμώξεων και τη συχνότητα των υποτροπών τους <sup>(264,265)</sup> καθώς και αύξηση των ελεύθερων νόσου διαστημάτων <sup>(266,267)</sup>. Εν συγκρίσει με την λήψη χαμηλής δόσης αντιβιοτικής χημειοπροφύλαξης, τα σκευάσματα Cranberry ήταν λιγότερο αποτελεσματικά στην πρόληψη των υποτροπιαζόντων ουρολοιμώξεων στις γυναίκες, αλλά εμφάνιζαν το πλεονέκτημα της μη διαταραχής της εντερικής χλωρίδας <sup>(268,269)</sup>.

Η ετερογένεια των αποτελεσμάτων των δημοσιευμένων μελετών οφείλεται στη διαφορετική μορφή (χυμοί ή χάπια) και την έλλειψη τιτλοδότησης των χρησιμοποιηθέντων εκχυλισμάτων Cranberry, γεγονός που αντανακλά σε διαφορετική περιεκτικότητα σε προανθοκυανιδίνες τύπου A. Σαν γενικός κανόνας πάντως ισχύει ότι τα τιτλοδοτημένα σκευάσματα είναι προτιμότερα, καθώς παρέχουν συγκεκριμένα, σαφώς καθοριζόμενη ποσότητα προανθοκυανιδινών, εν αντιθέσει με τους χυμούς οι οποίοι παρέχουν ακαθόριστη ποσότητα <sup>(270)</sup>. Επιπροσθέτως η πλειονότητα των χυμών περιέχουν υψηλές ποσότητες σακχάρων, καθιστώντας δύσκολη την χρήση τους από διαβητικούς. Η ημερήσια ποσότητα των προανθοκυανιδινών, που απαιτείται για την επίτευξη αντιπροσκολλητικής και βακτηριοστατικής δράσης φαίνεται να είναι 36 mg και βαίνει αυξανόμενη σε υψηλότερες δόσεις <sup>(271-274)</sup>.

Η ετερογένεια ωστόσο των κλινικών αποτελεσμάτων, οδήγησε το 2014 την EFSA (European Food Safety Authority), να απορρίψει τους ισχυρισμούς σχετικά με την αντιπροσκολλητική και βακτηριοστατική δράση των εκχυλισμάτων Cranberry <sup>(275)</sup>. Εντούτοις μια συστηματική ανασκόπηση του 2017 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα σκευάσματα Cranberry μειώνουν σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης των επαναλαμβανόμενων ουρολοιμώξεων, υποδεικνύοντας ότι η χρήση τους μπορεί να είναι ιδιαίτερως αποτελεσματική σε άτομα με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις <sup>(276)</sup>. Το 2019, στις δημοσιευθείσες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ουρολογικής Εταιρείας (American Urological Association) η χρήση προϊόντων Cranberry που περιέχουν PAC συστήνεται υπό όρους (Conditional Recommendation; Evidence Level: Grade C) για την πρόληψη των υποτροπιαζουσών ουρολοιμώξεων στις γυναίκες <sup>(277)</sup>. Στις συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες αν και δεν συστήνεται η χρήση συγκεκριμένου σκευάσματος, σημειώνεται ότι οι χυμοί φρούτων περιέχουν υψηλές ποσότητες

της σακχάρων, καθιστώντας δύσκολη ή και επιζήμια την μακροχρόνια χρήση τους από διαβητικούς.

## Ισοφλαβόνες σόγιας και αγγειοκινητικά συμπτώματα εμμηνόπαυσης

Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση, όπως οι εξάψεις και οι εφιδρώσεις, εμφανίζονται σε πάνω από το 75% των εμμηνόπαυσιακών γυναικών <sup>(278)</sup>, επηρεάζοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής τους. Η ανησυχία για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης <sup>(279,280)</sup> οδήγησε σε αναζήτηση μη ορμονικών θεραπειών για την αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης <sup>(281)</sup>. Μεταξύ των θεραπειών που αξιολογήθηκαν, τα φυτοοιστρογόνα και συγκεκριμένα οι ισοφλαβόνες της σόγιας κατέχουν περίοπτη θέση, καθώς επηρεάζοντας τις ορμονοεξαρτώμενες οδούς σηματοδότησης, δύναται να τροποποιήσουν την αγγειοκινητική συμπτωματολογία.

Μέχρι σήμερα, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των ισοφλαβόνων εξετάστηκε σε περισσότερες από 60 τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες <sup>(282)</sup>, με τα αποτελέσματα των μελετών αυτών να χαρακτηρίζονται από σημαντική ετερογένεια, όπως αυτά αξιολογήθηκαν συγκεντρωτικά σε συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις της τελευταίας δεκαετίας <sup>(281,283-290)</sup>.

Η βασική διαφορά στα αποτελέσματα των μελετών αυτών αφορούσε στην διαφορετική κλινική αποτελεσματικότητα της γενιστεΐνης εν συγκρίσει με συμπληρώματα που περιείχαν το σύνολο των ισοφλαβονών της σόγιας. Συγκεκριμένα σε μια ανασκόπηση του 2103, η χορήγηση συμπληρωμάτων γενιστεΐνης (30 - 60 mg ημερησίως, για 12 εβδομάδες έως ένα έτος) μείωσε σημαντικά την συχνότητα και την βαρύτητα των εξάψεων εν συγκρίσει με συμπληρώματα που περιείχαν το σύνολο των ισοφλαβονών της σόγιας ή με διατροφή πλούσια σε σόγια <sup>(287)</sup>. Το εύρημα αυτό επιβεβαίωσε παλαιότερες μελέτες στις οποίες η κλινική αποτελεσματικότητα ήταν μεγαλύτερη με την λήψη συμπληρωμάτων με υψηλότερης περιεκτικότητας σε γενιστεΐνη <sup>(282,289,290)</sup>. Εν αντιθέσει με τα παραπάνω σημαντική κλινική αποτελεσματικότητα στην μείωση των εξάψεων περιγράφηκε και με την λήψη σκευασμάτων που περιείχαν το σύνολο των ισοφλαβονών της σόγιας <sup>(289,291)</sup>. Η χορηγούμενη δόση κυμαινόταν μεταξύ 30 - 80 mg ημερησίως για 6 - 52 εβδομάδες και συνοδευόταν από μείωση της συχνότητας των εξάψεων κατά 17,4%, ενώ η χορήγηση 30 - 135 mg ημερησίως για 12 - 52 εβδομάδες συνοδευόταν από μείωση της βαρύτητας των εξάψεων κατά 30,5% <sup>(289)</sup>.

Συγκριτικά με την ορμονική θεραπεία, η κλινική αποτελεσματικότητα των ισοφλαβονών της σόγιας στην μείωση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων της εμμηνό-

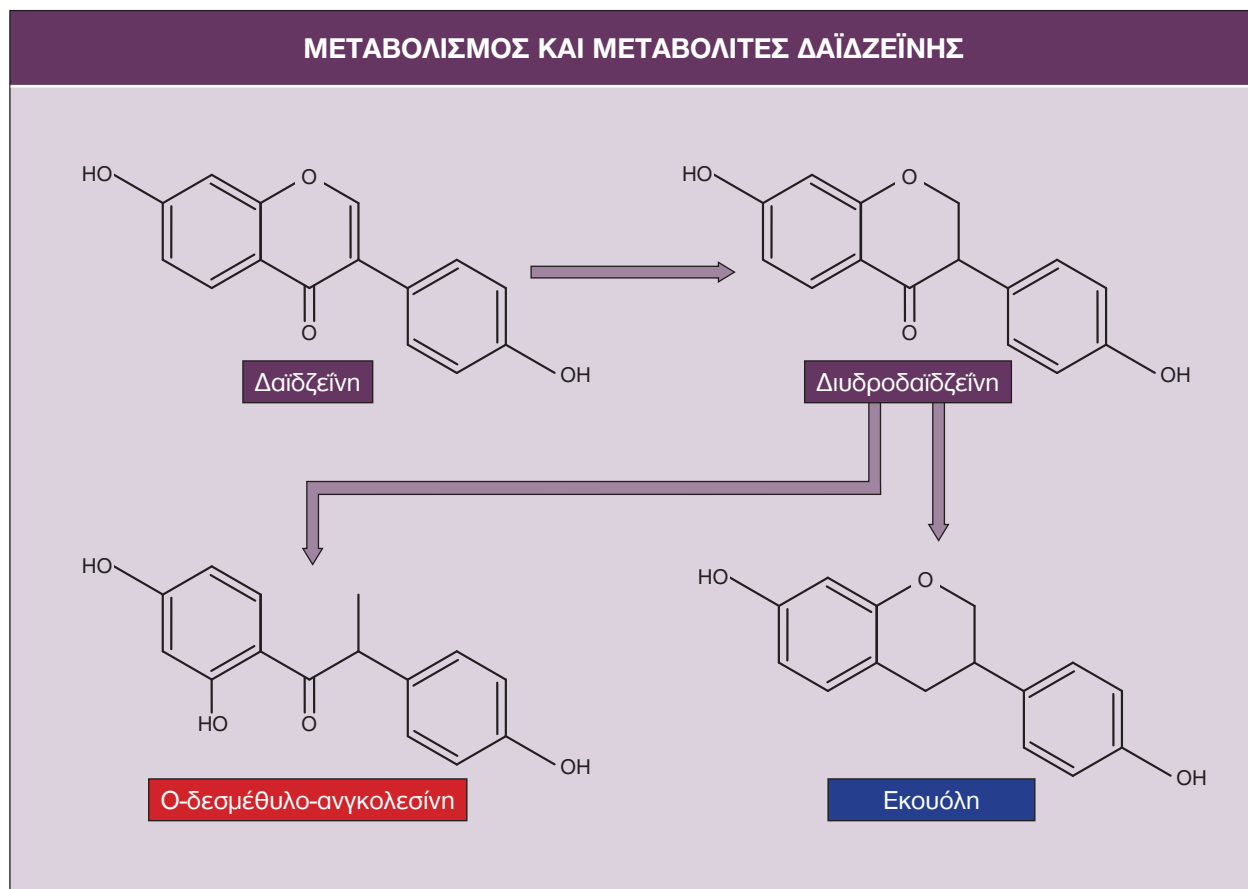
παυσης είναι μικρότερη (αντιστοιχώντας στο 57% της αποτελεσματικότητας της οιστραδιόλης) και απαιτεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα χορήγησης (48 εβδομάδες θεραπείας, σε σύγκριση με μόνο 12 εβδομάδες χορήγηση οιστραδιόλης) <sup>(291)</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η ετερογένεια των ευρημάτων σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα των ισοφλαβονών μπορεί να οφείλεται σε διαφορές στον μεταβολισμό τους μεταξύ των γυναικών, καθώς η σύνθεση του μικροβιώματος του παχέος εντέρου επηρεάζει την μεταβολική μοίρα τους <sup>(292,293)</sup>. Συγκεκριμένα, ορισμένα στελέχη του μικροβιώματος του παχέος εντέρου μεταβολίζουν την δαϊδζεΐνη σε εκουόλη, έναν μεταβολίτη με ισχυρή δράση οιστρογονικών αγωνιστή. Αντιθέτως άλλα στελέχη του μικροβιώματος μετατρέπουν την δαϊδζεΐνη σε Ο-δεσμέθυλο-ανγκολεσίνη (O-DMA), που χαρακτηρίζεται από μικρότερη οιστρογονική δράση <sup>(294,295)</sup> (**Εικόνα 52.15**). Ως εκ τούτου, αναλόγως την αναλογία του μικροβιώματος σε βακτήρια που παράγουν εκουόλη και βακτήρια που δεν διαθέτουν την ικανότητα παραγωγής εκουόλης, παρατηρείται και διαφορετική φαρμακολογική δράση από την πρόσληψη των ισοφλαβονών είτε μέσω της διατροφής, είτε μέσω των συμπληρωμάτων <sup>(296)</sup>.

Επιδημιολογικές μελέτες που μέτρησαν τα επίπεδα της νεφρικής απέκκρισης της εκουόλης κατόπιν διατροφικής πρόσληψης ισοφλαβονών κατέδειξαν παραγωγή εκουόλης στο 25-30% των ενηλίκων των Δυτικών χωρών, εν συγκρίσει με το 50-60% των ενηλίκων Ασιατικών χωρών και ενηλίκων Δυτικών χωρών που ακολουθούν χορτοφαγική διαίτα <sup>(294,297)</sup>. Βιβλιογραφικά τα άτομα που διαθέτουν την ικανότητα παραγωγής εκουόλης ορίζονται ως «equol producers», ενώ τα άτομα που δεν διαθέτουν την ικανότητα παραγωγής εκουόλης ορίζονται ως «equol non-producers». Αξίζει μάλιστα να επισημανθεί ότι, αν και η παρατεταμένη κατανάλωση διατροφικών πηγών σόγιας δεν επηρεάζει την ικανότητα παραγωγής εκουόλης, ο τύπος της διατροφικής πηγής σόγιας μπορεί να επηρεάσει τη σύνθεση του μικροβιώματος και εμμέσως την ικανότητα του οργανισμού να παράγει εκουόλη <sup>(294)</sup>.

Ο ρόλος της εκουόλης ως στην αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης αξιολογήθηκε σε αρκετές μελέτες, είτε ως μονοθεραπεία <sup>(298,299)</sup>, είτε συγκριτικά με τις ισοφλαβόνες <sup>(300)</sup>. Η χορήγηση 10mg εκουόλης ημερησίως σε γυναίκες οι οποίες δεν διαθέτουν την ικανότητα παραγωγής εκουόλης από το μικροβίωμα (equol non-producers) προκαλεί μεί-

### ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ ΔΑΪΔΖΕΪΝΗΣ



Εικόνα 52.15: Μεταβολισμός και μεταβολίτες Δαϊδζεΐνης.

ωση της συχνότητας και της βαρύτητας των εξάψεων <sup>(299)</sup>. Συγκριτικά με τις ισοφλαβόνες το όφελος από την χορήγηση εκουόλης φαίνεται να είναι ο παρόμοιο στην δόση των 10 mg ημερησίως και μεγαλύτερο στην δόση των 20 mg και 40 mg ημερησίως, εν συγκρίσει με σκευάσματα ισοφλαβονών που παρέχουν 24 mg δαϊδζεΐνης και 22 mg γενιστεΐνης <sup>(300)</sup>.

Συμπερασματικά οι ισοφλαβόνες της σόγιας (και ιδίως τα σκευάσματα που περιέχουν υψηλή περιεκτικότητα σε γενιστεΐνη) αποτελούν μια αποτελεσματική και ασφαλή θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων της εμμηνοπαύσης <sup>(282,301)</sup>. Επί περιορισμένης κλινικής ανταπόκρισης θα μπορούσε να τεθεί ως διαγνωστική υποψία η μειωμένη παραγωγή εκουόλης από το μικροβίωμα και να προστεθεί εκουόλη στην υπάρχουσα αγωγή των ισοφλαβονών.

### Κατεχίνες πράσινου τσαγιού και απώλεια βάρους

Το πράσινο τσάι (*Camellia sinensis*), αποτελεί μετά τον καφέ το δεύτερο πιο δημοφιλές ρόφημα παγκοσμίως. Το ιδιαίτερο διατροφικό χαρακτηριστικό του πράσινου τσαγιού είναι η εξαιρετικά υψηλή περιεκτικότητα σε πολυφαινόλες (φλαβανόλες) **(Πίνακας 52.8)**.

Κατά την τελευταία εικοσαετία, οι επιδράσεις των πολυφαινολών του πράσινου τσαγιού στην προαγωγή της υγείας έχουν διερευνηθεί εντατικά, καθώς σε αυτές

έχουν αποδοθεί αντικαρκινικές <sup>(302)</sup>, αντιφλεγμονώδεις <sup>(303)</sup>, αντιαρθρικές <sup>(304)</sup>, αντιβακτηριδιακές <sup>(305)</sup>, αντιαγγειογενετικές <sup>(306)</sup>, αντιοξειδωτικές <sup>(307)</sup>, αντή-ικές <sup>(308)</sup> και νευροπροστατευτικές ιδιότητες <sup>(309)</sup>.

Η πλέον ενδιαφέρουσα βιολογική ιδιότητα του πράσινου τσαγιού από την οποία προκύπτει η κύρια και ευρεία χρήση του ως συμπλήρωμα διατροφής, είναι η ικανότητα του να τροποποιεί τον μεταβολισμό, συμβάλλοντας στην απώλεια βάρους <sup>(310)</sup>. Οι ιδιότητες αυτές απεδόθησαν στις κατεχίνες, καθώς αυτές αποτελούν την συντριπτική πλειονότητα των φλαβονολών του πράσινου τσαγιού (99,11%) <sup>(311,312)</sup>.

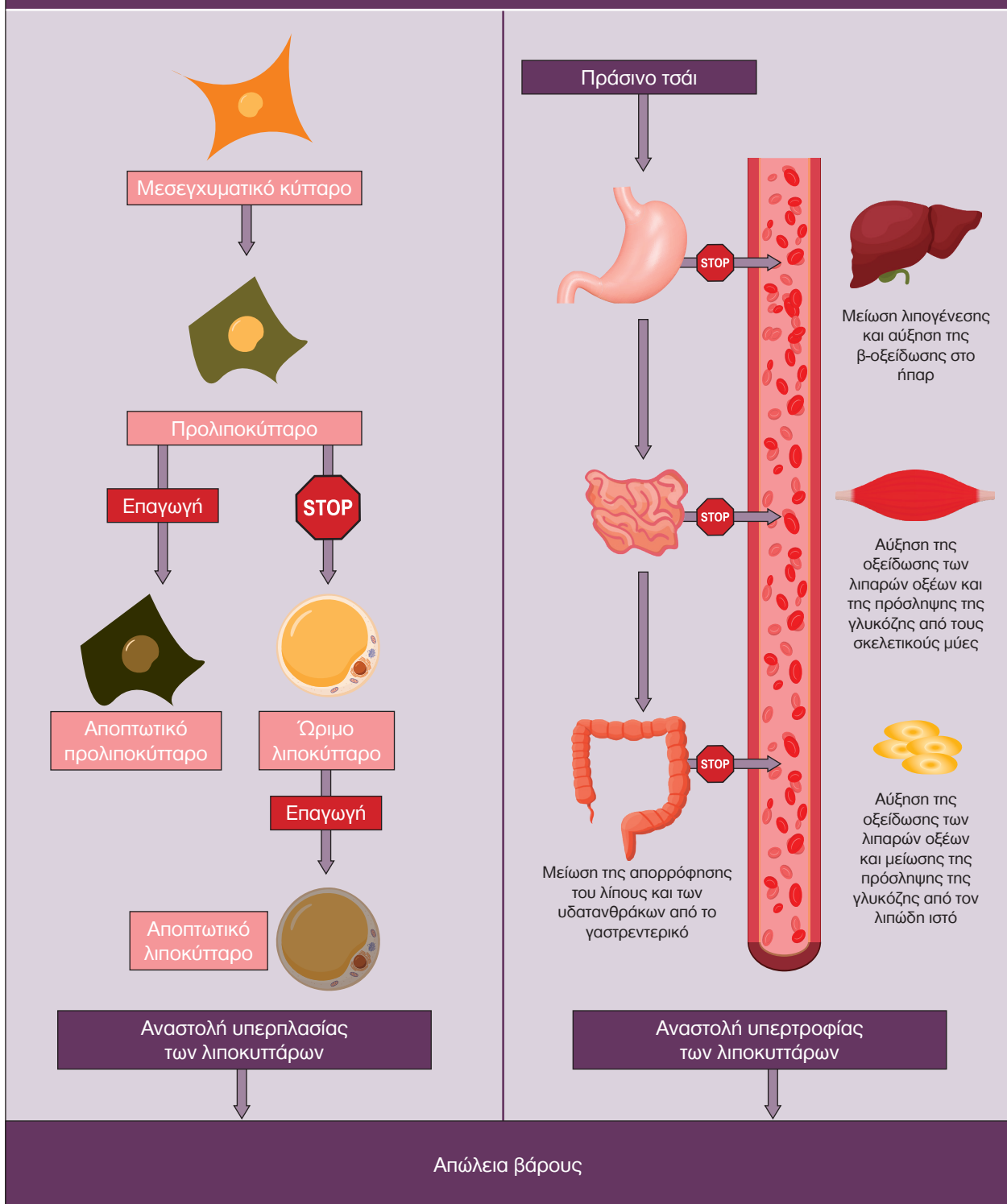
Οι κύριοι μηχανισμοί που προτάθηκαν αρχικά περιλάμβαναν την επαγόμενη, από την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αύξηση της θερμογένεσης και της οξειδωσης των θρεπτικών υποστρωμάτων, την τροποποίηση της όρεξης, την μείωση έκφρασης ενζύμων που εμπλέκονται στον ηπατικό μεταβολισμό των λιπιδίων και την μείωση της απορρόφησης των μικροθρεπτικών συστατικών <sup>(313)</sup>. Εντούτοις, πολλοί εξ αυτών των μηχανισμών απεδόθησαν, τουλάχιστον εν μέρει, στην συνεργική επίδραση μεταξύ των κατεχινών και της καφεΐνης που εμπεριέχεται στο πράσινο τσάι.

Νεότερα δεδομένα, όπως αυτά προκύπτουν από ένα μεγάλο αριθμό μελετών, δείχνουν ότι η δράση των κατεχινών στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας εντοπίζεται σε 2 επίπεδα: στην αναστολή της υπερπλασίας και της υπερτροφίας των λιποκυττάρων <sup>(314)</sup> **(Εικόνα 52.16)**.

ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΠΡΑΣΙΝΟΥ ΤΣΑΓΙΟΥ ΣΕ ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΗ (USDA DATABASE FOR THE FLAVONOID CONTENT OF SELECTED FOODS)			
Φλαβανόλες (Flavan-3-ols)	mg/100 gr (100ml)	Ποσοστιαία περιεκτικότητα	
Κατεχίνες	(-)-Επικατεχίνη	8,29 ± 0,49	6,49
	(-)-Επικατεχίνη 3-γαλλική	19,73 ± 2,76	15,44
	(-)-Επιγαλλοκατεχίνη	16,71 ± 1,41	13,08
	(-)-Επιγαλλοκατεχίνη 3-γαλλική	77,81 ± 6,97	60,89
	(+)-Κατεχίνη	2,55 ± 1,53	2,00
	(+)-Γαλλοκατεχίνη	1,54 ± 0,00	1,21
Θεαφλαβίνες	Θεαφλαβίνη	0,05 ± 0,01	0,04
	Θεαφλαβίνη -3,3-διγαλλική	0,01 ± 0,01	0,01
	Θεαφλαβίνη -3-γαλλική	0,01 ± 0,00	0,01
	Θεαφλαβίνη -3-γαλλική	0,01 ± 0,01	0,01
Θεαρουμπιγκίνες	1,08 ± 1,08	0,82	
<b>Συνολική ποσότητα Φλαβονολών</b>	<b>127,79</b>		

Πίνακας 52.8: Περιεκτικότητα πράσινου τσαγιού σε Φλαβονοειδή. (USDA Database for the Flavonoid Content of selected foods).

## ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΚΑΤΕΧΙΝΩΝ ΕΠΙ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΛΙΠΟΥΣ



**Εικόνα 52.16: Μηχανισμός δράσης των Κατεχινών επί του μεταβολισμού του λίπους.** Η τροποποιητική δράση των κατεχινών στον μεταβολισμό του λίπους περιλαμβάνει την αναστολή της υπερπλασίας και της υπερτροφίας των λιποκυττάρων. Η αναστολή της υπερπλασίας των λιποκυττάρων επιτυγχάνεται μέσω της αναστολής του πολλαπλασιασμού των προλιποκυττάρων, της αναστολής της διαφοροποίησης των προλιποκυττάρων, της αναστολής της λιπογένεσης και της επαγωγής της απόπτωσης των προλιποκυττάρων και των λιποκυττάρων. Η αναστολή της υπερτροφίας των λιποκυττάρων επιτυγχάνεται μέσω της μείωσης της απορρόφησης του λίπους και των υδατανθράκων από το γαστρεντερικό και μέσω της συστηματικής τροποποίησης του μεταβολισμού του λίπους και των υδατανθράκων.

Η αναστολή της υπερπλασίας των λιποκυττάρων επιτυγχάνεται μέσω της αναστολής του πολλαπλασιασμού των προλιποκυττάρων, της αναστολής της διαφοροποίησης των προλιποκυττάρων, της αναστολής της λιπογένεσης και της επαγωγής της απόπτωσης των προλιποκυττάρων και των λιποκυττάρων <sup>(12,314-321)</sup>.

Η αναστολή της υπερτροφίας των λιποκυττάρων επιτυγχάνεται μέσω της μείωσης της απορρόφησης του λίπους <sup>(322-330)</sup> και των υδατανθράκων <sup>(330-339)</sup> από το γαστρεντερικό και μέσω της συστηματικής τροποποίησης του μεταβολισμού του λίπους και των υδατανθράκων (μείωση έκφρασης λιπογονικών γονιδίων και αύξηση έκφρασης γονιδίων που εμπλέκονται στην β-οξειδωση στο ήπαρ, αύξηση της οξειδωσης των λιπαρών οξέων και της πρόσληψης της γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς, αύξηση έκφρασης λιπολυτικών γονιδίων και γονιδίων που προάγουν την οξειδωση των λιπαρών οξέων και μειώνουν την πρόσληψη γλυκόζης στον λιπώδη ιστό) <sup>(340-354)</sup>.

Η αξιολόγηση της επίδρασης των κατεχινών του πράσινου τσαγιού στον μεταβολισμό και στην απώλεια βάρους απετέλεσε το αντικείμενο έρευνας ενός μεγάλου αριθμού παρεμβατικών μελετών <sup>(355-376)</sup>. Οι χρησιμοποιηθείσες δόσεις των κατεχινών κυμαινόταν από 140,8 έως 1500 mg ημερησίως και η διάρκεια χορήγησης κυμαινόταν μεταξύ 6 - 24 εβδομάδων. Στην πλειονότητα των μελετών η χορηγούμενη δόση κυμαινόταν μεταξύ 600 - 900 mg ημερησίως (που ισοδυναμεί με 3 - 4 φλιτζάνια πράσινου τσαγιού) για 12 εβδομάδες. Αν και η χορήγηση των συμπληρωμάτων πράσινου τσαγιού οδήγησε σε μείωση του σωματικού βάρους και του σωματικού λίπους σε σύγκριση με την αρχική τιμή, σε αρκετές από αυτές τις μελέτες η μείωση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική όταν συγκρίθηκε με την ομάδα ελέγχου. Επιπροσθέτως παρατηρήθηκε σημαντική ετερογένεια στην απώλεια βάρους σε μελέτες με παρόμοιο σχεδιασμό, κάτι που πιθανώς οφείλεται σε συνυπάρχοντες παράγοντες που επηρεάζουν τον μεταβολισμό, όπως η βαρύτητα της παχυσαρκίας, οι διατροφικές συνήθειες, η ένταση της σωματικής δραστηριότητας και η συμμόρφωση στην λήψη των σκευασμάτων.

Άξιο αναφοράς είναι και το γεγονός της διαφορετικής κλινικής αποτελεσματικότητας των σκευασμάτων πράσινου τσαγιού στον πληθυσμό των Δυτικών <sup>(355-367)</sup> και των Ανατολικών χωρών <sup>(368-376)</sup>, με το μεγαλύτερο όφελος να παρουσιάζεται σε μελέτες που διεξήχθησαν σε χώρες της Ανατολής. Μάλιστα, ενώ το μεγαλύτερο όφελος από την κατανάλωση σκευασμάτων πράσινου τσαγιού σε πληθυσμούς Δυτικών χωρών περιγράφηκε όταν συνδυαζόταν με άλλες στρατηγικές απώλειας βάρους, όπως δίαιτα χαμηλής θερμιδικής πρόσληψης και αερόβια άσκηση, σε πληθυσμούς Ανατολικών χωρών το όφελος περιγράφηκε χωρίς αλλαγές στο τρόπο ζωής των συμμετεχόντων <sup>(310)</sup>. Οι διαφορές αυτές αποδίδονται σε γενετικές διαφορές, διαφορές στις διατροφικές

συνήθειες και στην σωματική κατανομή του λίπους μεταξύ των 2 πληθυσμών <sup>(310,377-379)</sup>.

Τα σκευάσματα που χρησιμοποιήθηκαν στην διεξαγωγή των μελετών αυτών παρείχαν μια μικρή ημερήσια δόση καφεΐνης (<100 mg), εγείροντας το ερώτημα κατά πόσον η απώλεια βάρους οφείλεται εν μέρει στην αύξηση της θερμογένεσης μέσω της καφεΐνης. Ωστόσο σε μελέτες που αξιολογήθηκε η συνεργική επίδραση της καφεΐνης επί των κατεχινών στην απώλεια βάρους, αυτή περιγράφηκε σε δόσεις που υπερβαίνουν κατά πολύ τα 100 mg. Ως εκ τούτου το όφελος από την λήψη των σκευασμάτων πράσινου τσαγιού στις μελέτες αυτές αποδίδεται στην τροποποιητική επίδραση των κατεχινών επί του μεταβολισμού <sup>(310)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης Φλαβονοειδών

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες από διατροφική πρόσληψη Φλαβονοειδών

Δεν έχουν περιγραφεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε διατροφική πρόσληψη φλαβονοειδών από φυτικής προέλευσης τροφές, ακόμη και όταν η κατανάλωση των τροφών αυτών είναι σε πολύ υψηλές ποσότητες. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στη σχετικά χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα και τον γρήγορο μεταβολισμό και απέκκριση των περισσότερων φλαβονοειδών διατροφικής προέλευσης.

Εξαίρεση αποτελεί η υψηλή κατανάλωση τσαγιού η οποία έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Συγκεκριμένα έχουν περιγραφεί 2 περιπτώσεις υποκαλιαϊμίας σε ηλικιωμένους κατόπιν υπερβολικής κατανάλωσης μαύρου τσαγιού και τσαγιού οσίου (3 και 14 L, ημερησίως, αντίστοιχα) <sup>(382,383)</sup>. Ωστόσο, η υποκαλιαϊμία δε απεδόθη στην υψηλή ποσότητα φλαβονολών του τσαγιού αλλά στην καφεΐνη. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν περιγραφεί από εκσεσημασμένη κατανάλωση πράσινου τσαγιού περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές <sup>(384)</sup>, νεφρολιθίαση <sup>(385)</sup> και σκελετική φθορίωση <sup>(386-388)</sup>. Εντούτοις σύνολο των συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών δεν αποδίδεται στα φλαβονοειδή, αλλά σε άλλα συστατικά του ροφήματος.

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες σε πρόσληψη Φλαβονοειδών από συμπληρώματα διατροφής

##### Ισοφλαβόνες

Η από του στόματος χορήγηση συμπληρωμάτων ισοφλαβονών σόγιας σε ημερήσια δόση των 100 mg για έως και 6 μήνες δεν συνοδεύεται από σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες <sup>(389)</sup>. Εντούτοις τα δεδομένα

σχετικά με την μακροχρόνια πρόσληψη ισοφλαβονών σόγιας είναι ελλιπή και απαιτείται η διενέργεια ειδικά σχεδιασμένων μελετών για την αξιολόγηση της χρόνιας επίδρασης τους ως φυτοοιστρογόνα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η αξιολόγηση της ασφάλειας της μακροχρόνιας πρόσληψης των ισοφλαβονών από ειδικές κατηγορίες πληθυσμού (πάσχοντες από καρκίνο του μαστού και νεογνά που σιτίζονται με βρεφικές φόρμουλες που παράγονται από πρωτεΐνη σόγιας), καθώς και της πιθανότητας η μακροχρόνια χορήγηση να συνοδεύεται από διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας και της ανδρικής αναπαραγωγικής ικανότητας.

**Ασφάλεια λήψης Ισοφλαβονών σόγιας από πάσχοντες από καρκίνο του μαστού:** Η ασφάλεια λήψης ισοφλαβονών σόγιας και άλλων φυτοοιστρογόνων από πάσχοντες από καρκίνο του μαστού αποτελεί έναν τόμα ιδιαίτερου επιστημονικού ενδιαφέροντος. Τα ευρήματα από μελέτες που διεξήχθησαν σε σειρές καρκινικών κυττάρων και σε ζωικά πειραματικά μοντέλα είναι αντικρουόμενα. Ορισμένες εξ αυτών των μελετών πρότειναν ότι οι ισοφλαβόνες σόγιας μπορεί να διεγείρουν την ανάπτυξη όγκων θετικών στους υποδοχείς οιστρογόνων (ER+) <sup>(390,391)</sup> και να μειώσουν την αντικαρκινική δράση της ταμοξιφαίνης <sup>(392, 393)</sup>, ενώ άλλες πρότειναν ότι μπορεί να δράσουν ενισχυτικά της ταμοξιφαίνης στον μαζικό αδένα <sup>(394,395)</sup>.

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες είναι περιορισμένα και επίσης αντικρουόμενα. Ενώ η κατανάλωση ισοφλαβονών σόγιας (38 - 45 mg, ημερησίως) μπορεί να προκαλέσει ασθενή οιστρογονική επίδραση στον μαζικό αδένα, <sup>(396,397)</sup> η λήψη συμπληρωμάτων ισοφλαβονών σόγιας (200 mg ημερησίως) δεν αυξάνει τον δείκτη πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων σε πάσχοντες από καρκίνο του μαστού <sup>(398)</sup>. Επιπροσθέτως σε ορισμένες μεγάλες προοπτικές μελέτες κοόρτης (Shanghai Breast Cancer Survival Study, Life After Cancer Epidemiology Study και Women`s Healthy Eating and Living Study) η υψηλή διατροφική πρόσληψη ισοφλαβονών της σόγιας σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου υποτροπής του καρκίνου του μαστού <sup>(399-402)</sup>. Σε μια ανάλυση υποομάδων των παραπάνω μελετών η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ισοφλαβονών της σόγιας και της υποτροπής της νόσου ήταν σημαντική μόνο μεταξύ των γυναικών που λάμβαναν ταμοξιφαίνη. Στις μελέτες αυτές δεν περιγράφηκε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ισοφλαβονών της σόγιας και της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού <sup>(402)</sup>.

Συμπερασματικά δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σύμφωνα με τα οποία θα πρέπει να αποθαρρύνεται η διατροφική πρόσληψη ισοφλαβονών της σόγιας (συμπεριλαμβανομένων των συμπληρωμάτων) από πάσχοντες από καρκίνο του μαστού <sup>(403)</sup>. Ωστόσο παρά την απουσία αδιάσειστων δεδομένων, ορισμένοι ειδικοί πιστεύουν ότι οι γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του μαστού (ιδιαι-

τερα με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων) δεν πρέπει να αυξάνουν την κατανάλωση φυτοοιστρογόνων, συμπεριλαμβανομένων των ισοφλαβονών σόγιας <sup>(404)</sup>.

**Ασφάλεια βρεφικών φόρμουλων που παράγονται από πρωτεΐνη σόγιας:** Οι βρεφικές φόρμουλες που παρασκευάζονται από πρωτεΐνη σόγιας είναι εμπορικά διαθέσιμες από τα μέσα της δεκαετίας του 1960 <sup>(405)</sup>, καταλαμβάνοντας έως και το 25% του συνόλου των βρεφικών φόρμουλων που πωλούνται στις ΗΠΑ <sup>(406)</sup>. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (AAP) συστήνει τη χρήση τους σε τελειόμνη βρέφη με γαλακτοζαιμία και κληρονομική ανεπάρκεια λακτάσης <sup>(406)</sup>.

Δεδομένου ότι τα βρέφη που σιτίζονται με τις συγκεκριμένες φόρμουλες λαμβάνουν σχετικά υψηλές ποσότητες ισοφλαβονών <sup>(407)</sup>, έχουν διατυπωθεί αρκετά ερωτήματα σχετικά με την ασφάλεια μακροχρόνιας χρήσης τους και την πιθανότητα εμφάνισης διαταραχών στον οστικό μεταβολισμό, στην ανάπτυξη και στην αναπαραγωγική, ενδοκρινική, και ανοσολογική λειτουργία <sup>(407,408)</sup>.

Επί του παρόντος η σίτιση με βρεφική φόρμουλα από πρωτεΐνη σόγιας δεν συνοδεύεται από διαταραχή της φυσιολογικής ανάπτυξης <sup>(409)</sup> (συμπεριλαμβανομένης της νευροανάπτυξης <sup>(409-412)</sup> και της ανάπτυξης των γεννητικών οργάνων <sup>(413)</sup>), της θυρεοειδικής λειτουργίας <sup>(409)</sup> και της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος <sup>(409)</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ωστόσο, ότι πρόσφατα προκαταρκτικά ευρήματα υποδηλώνουν πιθανή συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης βρεφικών φόρμουλων με βάση την πρωτεΐνη σόγιας και επιδείνωσης αυτιστικών συμπεριφορών <sup>(414,415)</sup>, γεγονός που απαιτεί την διεξαγωγή μελετών για τον καθορισμό πιθανής αιτιώδους συνάφειας.

**Ισοφλαβόνες σόγιας και θυρεοειδική λειτουργία:** Σε κυτταρικές καλλιέργειες και σε ζωικά πειραματικά μοντέλα, οι ισοφλαβόνες σόγιας αναστέλλουν την θυρεοειδική υπεροξειδάση, ενός ενζύμου που απαιτείται για τη σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών <sup>(416,417)</sup>. Ωστόσο, η υψηλή διατροφική πρόσληψη ισοφλαβονών σόγιας δεν αυξάνει τον κίνδυνο υποθυρεοειδισμού, εφόσον συνοδεύεται από επαρκή διατροφική πρόσληψη ιωδίου <sup>(418)</sup>. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από το ότι, μετά την δεκαετία του 1960, όταν και προσετέθη ιώδιο σε βρεφικές φόρμουλες με βάση τη σόγια, δεν υπήρξαν περαιτέρω αναφορές υποθυρεοειδισμού <sup>(419)</sup>. Επιπροσθέτως σε αρκετές κλινικές μελέτες, η αυξημένη κατανάλωση ισοφλαβονών σόγιας, όταν αυτή συνοδεύτηκε από επαρκή πρόσληψη ιωδίου, δεν προκάλεσε διαταραχή της συγκέντρωσης των θυρεοειδικών ορμονών <sup>(420-424)</sup>.

**Ισοφλαβόνες σόγιας και ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία:** Οι ισχυρισμοί ότι η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε σόγια ή ισοφλαβονών της σόγιας μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην ανδρική ανα-

παραγωγική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της θηλυκοποίησης, της στυτικής δυσλειτουργίας και της στειρότητας, βασίζονται κυρίως σε μελέτες σε ζώα και περιορισμένο αριθμό case reports <sup>(425)</sup>. Ωστόσο η πρόσληψη ισοφλαβονών (ακόμη και σε επίπεδα πολύ υπερβαίνουν κατά πολύ τις τυπικές ασιατικές διατροφικές προσλήψεις) δεν έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει ούτε τις συγκεντρώσεις οιστρογόνων και τεστοστερόνης, ούτε την ποιότητα των σπερματοζωαρίων και του σπέρματος <sup>(426,427)</sup>. Αξίζει ωστόσο να επισημανθεί ότι αρκετοί συγγραφείς συνιστούν την διεξαγωγή μεγάλου μεγέθους μελετών για την περαιτέρω αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας των ισοφλαβονών στην ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία <sup>(425,427)</sup>.

### **Φλαβονόλες (Κερσετίνη)**

Η χορήγηση από του στόματος συμπληρωμάτων κερσετίνης σε δόσεις που κυμαίνονται μεταξύ 3 έως 1.000 mg ημερησίως για έως και τρεις μήνες δεν συνοδεύεται από σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες <sup>(428)</sup>. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν περιγραφεί σε αυτές τις δόσεις αφορούν στο γαστρεντερικό (ναυτία, επιγαστραλγία). Στη βιβλιογραφία ανευρίσκεται και μια αναφορά εμφάνισης κεφαλαλγίας και αιμωδιών των άκρων, που υπεστράφησαν με το πέρας της αγωγής <sup>(429)</sup>. Υψηλότερες ημερήσιες δόσεις κερσετίνης (έως και 51,3 mg/kg σωματικού βάρους /~3.591 mg) συσχετίστηκαν με νεφροτοξικότητα <sup>(428)</sup>.

Σε μια κλινική μελέτη φάσης Ι σε ασθενείς με καρκίνο, η ενδοφλέβια χορήγηση κερσετίνης σε δόσεις  $\geq 10,5$  mg/kg σωματικού βάρους συνοδεύτηκε από ναυτία, έμετο, εφίδρωση, έξαψη και δύσπνοια <sup>(430)</sup>.

### **Φλαβανόλες**

**Κατεχίνες και σκευάσματα πράσινου τσαγιού:** Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν περιγραφεί από την χρήση εκχυλισμάτων πράσινου τσαγιού είναι ήπιες, αφορούν στο γαστρεντερικό και περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, επιγαστραλγία και διάρροια <sup>(431,432)</sup>. Σπανιότερα έχουν περιγραφεί συμπτώματα από το ΚΝΣ, όπως ευερεθιστότητα, αϋπνία, ζάλη και τρόμος, τα οποία αποδίδονται στην καφεΐνη των εκχυλισμάτων <sup>(431)</sup>.

Μια σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αποδοθεί στην κατανάλωση σκευασμάτων πράσινου τσαγιού είναι η πρόκληση ηπατικής βλάβης. Σε μια συστηματική ανασκόπηση του 2008 από την Αμερικάνικη Φαρμακοποιία (US Pharmacopeia -USP), περιγράφηκαν 34 περιπτώσεις ηπατικής βλάβης κατόπιν κατανάλωσης σκευασμάτων πράσινου τσαγιού, τα οποία παρείχαν 25%-97% πολυφαινόλες <sup>(433)</sup>. Η κατανάλωση των σκευασμάτων αυτών θεωρήθηκε ως πιθανή αιτία πρόκλησης της ηπατικής βλάβης. Κατά το χρονικό διάστημα 2008-

2015 περιγράφηκαν ακόμη 19 περιπτώσεις ηπατικής βλάβης κατόπιν της κατανάλωσης σκευασμάτων πράσινου τσαγιού <sup>(434)</sup>.

Η συσχέτιση της κατανάλωσης σκευασμάτων πράσινου τσαγιού (συμπεριλαμβανομένων των ροφημάτων που παρασκευάζονται με παραδοσιακό τρόπο, των έτοιμων ροφημάτων και των συμπληρωμάτων) και της πρόκληση ηπατικής βλάβης απετέλεσε το 2018 αντικείμενο έρευνας από την EFSA (Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων) <sup>(435)</sup>. Στην δημοσιευμένη μονογραφία η επιτροπή καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η πιθανή δραστική ουσία που εμπλέκεται παθοφυσιολογικά στην πρόκληση ηπατικής βλάβης είναι η EGCG ((-)-epigallocatechin-3-gallate). Εντούτοις επισημαίνει ότι η συνύπαρξη και άλλων παραγόντων μπορεί να αυξάνει την πιθανότητα ηπατοτοξικότητας (επιμόλυνση πρώτης ύλης με αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης, συγκεκριμένη αναλογία EGCG/άλλες κατεχίνες του εκχυλίσματος, υπόστρωμα με το οποίο λαμβάνεται το εκχύλισμα, νηστεία).

Η ηπατοτοξικότητα από την πρόσληψη EGCG φαίνεται ότι είναι δόσοεξαρτώμενη, καθώς περιγράφεται σε ημερήσια πρόσληψη  $\geq 800$ mg. Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την εξήγηση της ηπατοτοξικότητας (απώλεια δυναμικού μιτοχονδριακής μεμβράνης των ηπατοκυττάρων, αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών στο ηπατοκύτταρο και μείωση της ηπατικής γλυυταθειόνης). Ο επικρατέστερος μηχανισμός, ο οποίος εξηγεί και την δόσοεξαρτώμενη εμφάνιση της ηπατικής βλάβης περιλαμβάνει τις προ οξειδωτικές ιδιότητες της EGCG, η οποία σε υψηλή δόση σχηματίζει EGCG o-quinone που αλληλεπιδρά άμεσα με τις θειόλες των ηπατικών πρωτεϊνών <sup>(436)</sup>. Επιπροσθέτως η EGCG σε υψηλές δόσεις προκαλεί μείωση της έκφρασης των πρωτεϊνών θερμικού σοκ και των αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως είναι η υπεροξειδική δισμουτάση και η οξυγενάση της αίμης.

Συμπερασματικά με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την πιθανή ηπατοτοξική επίδραση των κατεχινών του πράσινου τσαγιού, η ημερήσια πρόσληψη EGCG σε δόση  $\geq 800$ mg ως συμπλήρωμα διατροφής αυξάνει στατιστικά σημαντικά την πιθανότητα ηπατικής βλάβης, η οποία επιβεβαιώνεται εργαστηριακά με αύξηση των τρανσαμινασών ορού <sup>(435)</sup>.

**Προανθοκυανιδίνες:** Δεν υπάρχουν αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών στη βιβλιογραφία.

### **Ανθοκυανιδίνες**

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν περιγραφεί από την χρήση σκευασμάτων που περιέχουν ανθοκυανιδίνες είναι ήπιες και αφορούν στο γαστρεντερικό (ναυτία, επιγαστραλγία).



## Προφυλάξεις

Η χορήγηση ισοφλαβονών της σόγιας συνιστάται να γίνεται με ιατρική σύσταση και υπό ιατρική παρακολούθηση σε ασθενείς με ER+ καρκίνο μαστού και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη ή λοιπούς SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators). Επίσης λόγω του θεωρητικού κινδύνου πρόκλησης υποθυρεοειδισμού σε θα πρέπει να διασφαλίζεται η επαρκής διατροφική πρόσληψη ιωδίου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οριακή / χαμηλή πρόσληψη.

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η διατροφική πρόσληψη των φλαβονοειδών δεν αντενδείκνυται στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Αξίζει ωστόσο να επισημανθεί ότι η ασφάλεια της κατανάλωσης ροφημάτων τσαγιού κατά την κύηση και την γαλουχία δεν έχει πλήρως καθοριστεί. Ιδιαίτερη σημασία δίνεται στην ποσότητα της καφεΐνης που αυτά περιέχουν. Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων, η κατανάλωση καφεΐνης κατά τη διάρκεια της κύησης πρέπει να περιοριστεί σε λιγότερο από 200 mg ημερησίως <sup>(437)</sup>, καθώς η υψηλότερη πρόσληψη έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αποβολής και χαμηλού βάρους γέννησης <sup>(438,439)</sup>.

Η χορήγηση φλαβονοειδών ως συμπλήρωμα διατροφής (σκευάσματα πράσινου τσαγιού, κερσετίνη, ισοφλαβόνες, ανθοκυανιδίνες) συνιστάται να αποφεύγεται κατά την διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης.

## Αλληλεπιδράσεις

### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

#### ***Αλληλεπιδράσεις που προκύπτουν από την αναστολή των Μεταφορέων Εκροής Φαρμάκων ABC (ATP Binding Cassette: Μεταφορείς κασέτας δέσμευσης ATP)***

Οι μεταφορείς εκροής φαρμάκων ABC (Μεταφορείς κασέτας δέσμευσης ATP), αποτελούν μια μεγάλη οικογένεια διαμεμβρανικών μεταφορέων που εμπλέκεται στην απέκκριση αρκετών κατηγοριών φαρμάκων από τον οργανισμό <sup>(30)</sup>. Μεταφορείς που υπάγονται στην οικογένεια αυτή περιλαμβάνουν την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη, την πρωτεΐνη που σχετίζεται με αντίσταση σε πολλαπλά φάρμακα (MRP) και την πρωτεΐνη ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού (BCRP). Οι μεταφορείς ABC εκφράζονται στο σύνολο των οργάνων, ωστόσο η λειτουργία τους είναι ιδιαίτερα σημαντική σε όργανα με λειτουργία φραγμού (όπως το έντερο ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός, ο φραγμός αίματος-όρχεων και ο πλάκουντας), καθώς και στο ήπαρ και τα νεφρά <sup>(440)</sup>.

Σε κυτταρικές καλλιέργειες και ζωικά μοντέλα αρκετά φλαβονοειδή αναστέλλουν την λειτουργία των μεταφορέων εκροής ABC. Ως εκ τούτου η πρόσληψη τους σε υψηλές δόσεις θα μπορούσε θεωρητικά να επηρεάσει την απέκκριση μιας μεγάλης κατηγορίας φαρμάκων που χρησιμοποιούν ως υπόστρωμα τους υποδοχείς ABC, αυξάνοντας τα επίπεδα τους στον οργανισμό και την πιθανότητα τοξικότητας.

Συγκεκριμένα:

- Οι ισοφλαβόνες (γενιστεΐνη), οι φλαβόνες (ναρινγενίνη), οι φλαβονόλες (κερσετίνη), οι φλαβανόνες (εσπεριτίνη) και οι φλαβανόλες (οι κατεχίνες : (-)-CG, (-)-ECG, και (-)-EGCG) αναστέλλουν σε κυτταρικές καλλιέργειες και ζωικά μοντέλα την δραστηριότητα εκροής της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. Ως εκ τούτου ότι η πρόσληψη τους σε υψηλές δόσεις θα μπορούσε να επηρεάσει θεωρητικά την απέκκριση μιας μεγάλης κατηγορίας φαρμάκων που χρησιμοποιούν ως υπόστρωμα την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη, όπως είναι η διγοξίνη, τα αντιυπερτασικά, τα αντιαρρυθμικά, τα αντιμυκτιασικά, τα ανοσοκατασταλτικά, οι Η2 ανταγωνιστές, οι αναστολείς πρωτεάσης, ορισμένες κατηγορίες αντιβιοτικών κ.α. <sup>(441)</sup>.
- Αρκετές ανθοκυανίνες και ανθοκυανιδίνες, καθώς και ορισμένες φλαβόνες (απιγενίνη, χρυσίνη), ισοφλαβόνες (βιοχανίνη Α, γενιστεΐνη), φλαβονόλες (καμφερόλη) και φλαβανόνες (ναρινγενίνη), αναστέλλουν την δραστηριότητα εκροής της BCRP, επηρεάζοντας θεωρητικά την κινητική φαρμάκων όπως της μιτοξανδρόνης, της τοποτεκάνης, των αναστολέων κινάσης τυροσίνης, των κινολονών, της πραζοσίνης και της σουλφασαλαζίνης <sup>(400)</sup>.
- Τέλος, οι φλαβονόλες (κερσετίνη, καμφερόλη, μυρισετίνη), φλαβανόνες (ναρινγενίνη), φλαβόνες (απιγενίνη, ρομπινετίνη) και ισοφλαβόνες (γενιστεΐνη) αναστέλλουν την δραστηριότητα εκροής της BCRP, επηρεάζοντας θεωρητικά την κινητική μιας μεγάλης κατηγορίας αντινεοπλασματικών φαρμάκων, όπως της ετοποσίδης, της σισπλατίνης, της ιρινοτεκάνης, της μεθοτρεξάτης, της καμποθεκίνης, των ανθρακυκλινών, και των αλκαλοειδών της βίνκα <sup>(400)</sup>.

### ***Αλληλεπίδραση με αντιπηκτικά***

Σε ex vivo μελέτες έχει περιγραφεί αντιπηκτική δράση των φλαβονοειδών μωβ χυμού σταφυλιού (500 mL χυμού ημερησίως) και μαύρης σοκολάτας (235 mg φλαβαν-3-ολών, ημερησίως) <sup>(442-445)</sup>. Ο μηχανισμός της αντιπηκτικής δράσης των φλαβονοειδών περιλαμβάνει την αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, μέσω της ανασταλτικής επίδρασης τους στην παραγωγή των θρομβοξανών <sup>(442-445)</sup>. Με βάση την παρατήρηση αυτή

θα μπορούσε να υποτεθεί ότι η υψηλή πρόσληψη φλαβονοειδών (π.χ. από συμπληρώματα), όταν συνδυάζεται με την λήψη αντιπηκτικών, αυξάνει θεωρητικά την φαρμακολογική τους δράση<sup>(446)</sup>.

Εκτός της αντιαιμοπεταλιακής τους δράσης, θεωρητικά τα φλαβονοειδή μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα της βαρφαρίνης και των λοιπών κουμαρινικών αντιπηκτικών. Ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με βαρφαρίνη ή λοιπά κουμαρινικά αντιπηκτικά μπορεί να χρειαστούν συχνότερη παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης ή του INR από τον θεράποντα ιατρό.

### **Φλαβονοειδή χυμού γκρέιπφρουτ και φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις**

Η κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ και η ταυτόχρονη λήψη μιας μεγάλης κατηγορίας φαρμάκων, αποτελεί έναν από τους γνωστότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Η αλληλεπίδραση προκύπτει από την ιδιότητα του χυμού γκρέιπφρουτ να αναστέλλει ακόμη και σε πολύ μικρές ποσότητες (200 mL χυμού) την εντερική ισομορφή του P450 3A4 (CYP3A4)<sup>(447)</sup>. Καθώς το P450 εμπλέκεται στον μεταβολισμό σχεδόν του μισού αριθμού των κυκλοφορούντων φαρμάκων, η ταυτόχρονη κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης τοξικότητας<sup>(448)</sup>.

Το γκρέιπφρουτ αποτελεί μια πλούσια πηγή φλαβονοειδών (κυρίως φλαβονονών και φλαβονολών), εγείροντας το ερώτημα, κατά πόσον αυτά εμπλέκονται στην αναστολή του P450. Πιστεύεται ωστόσο ότι οι πλέον ισχυροί αναστολείς του P450 στο γκρέιπφρουτ είναι οι φουρανοκουμαρίνες (ιδιαίτερα η διϋδροξυμπεργαμοσίνη) και όχι τα φλαβονοειδή<sup>(448)</sup>.

### **Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις Ισοφλαβόνων**

Πέραν των ήδη περιγραφέντων φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων οι ισοφλαβόνες παρουσιάζουν ορισμένες επιπρόσθετες αλληλεπιδράσεις, απόρροια του μεταβολισμού και των φαρμακολογικών τους ιδιοτήτων.

**Αλληλεπίδραση με αντιβιοτική αγωγή:** Το μικροβίωμα του παχέος εντέρου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των ισοφλαβονών. Όπως προαναφέρθηκε, ορισμένα στελέχη του μικροβιώματος του παχέος εντέρου μεταβολίζουν την δαϊδζεΐνη σε εκουόλη, έναν μεταβολίτη με ισχυρή δράση οιστρογονικού αγωνιστή. Αντιθέτως άλλα στελέχη του μικροβιώματος μετατρέπουν την δαϊδζεΐνη σε η Ο-δεσμεθύλο-ανγκολεσίνη (O-DMA), που χαρακτηρίζεται από μικρότερη οιστρογονική δράση<sup>(294,295)</sup> (**Εικόνα 52.15**). Ως εκ τούτου, η συχορήγηση αντιβιοτικής αγωγής μπορεί να επηρεάσει την προβλεπόμενη φαρμακολογική δράση των ισοφλαβονών μέσω της διαταραχής του μικροβιώματος και

της μείωσης παραγωγής της εκουόλης.

**Αλληλεπίδραση με Ταμοξιφαίνη και λοιπούς SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators):** Ορισμένα δεδομένα από ζωικά πειραματικά μοντέλα, καταδεικνύουν ότι η υψηλή πρόσληψη ισοφλαβονών σόγιας, ιδιαίτερα της γενιστεΐνης, θα μπορούσε να επηρεάσει την αντικαρκινική δράση της ταμοξιφαίνης<sup>(392)</sup>. Ωστόσο, σε μια ανάλυση υποομάδων των προοπτικών μελετών κούρτης Shanghai Breast Cancer Survival Study, Life After Cancer Epidemiology Study και Women`s Healthy Eating and Living Study, η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ισοφλαβονών της σόγιας και της υποτροπής της νόσου ήταν σημαντική μόνο μεταξύ των γυναικών που λάμβαναν ταμοξιφαίνη<sup>(402)</sup>. Σε κάθε περίπτωση η χορήγηση ισοφλαβονών της σόγιας συνιστάται να γίνεται με ιατρική σύσταση και υπό ιατρική παρακολούθηση σε ασθενείς με ER+ καρκίνο μαστού και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη ή λοιπούς SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators).

Στη βιβλιογραφία ανευρίσκονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μετά την κατανάλωση τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε σόγια. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές περιγράφονται παρακάτω, εντούτοις δεν αποδίδονται στις ισοφλαβόνες:

- **Κουμαρινικά αντιπηκτικά:** Οι ισοφλαβόνες της σόγιας δεν αλληλεπιδρούν με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά. Βιβλιογραφικά ανευρίσκεται μια περίπτωση απορύθμισης σε υποθεραπευτικά επίπεδα του INR σε ασθενή που λάμβανε αγωγή με βαρφαρίνη και κατανάλωσε υψηλή ποσότητα πρωτεΐνης σόγιας (γάλα σόγιας). Οι τιμές του INR επανήλθαν στα θεραπευτικά όρια δύο εβδομάδες μετά τη διακοπή του γάλακτος σόγιας<sup>(449)</sup>.
- **Λεβοθυροξίνη:** Η δόση της λεβοθυροξίνης που απαιτείται για την επαρκή υποκατάσταση της θυρεοειδικής λειτουργίας είναι υψηλότερη σε βρέφη με συγγενή υποθυρεοειδισμό που σιτίζονται με φόρμουλα σόγιας<sup>(419, 450)</sup> και σε ενήλικες με υποθυρεοειδισμό που λαμβάνουν υψηλές ποσότητες πρωτεΐνης σόγιας από την διατροφή τους<sup>(451)</sup>.
- **Αντιδιαβητική αγωγή:** Η τακτική κατανάλωση μιας δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε σόγια μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της γλυκόζης νηστείας<sup>(452)</sup>. Ωστόσο παραμένει άγνωστο εάν τα άτομα που λαμβάνουν αντιδιαβητική αγωγή διατρέχουν κίνδυνο υπογλυκαιμίας εάν ακολουθήσουν ένα πρόγραμμα διατροφής με βάση τη σόγια αντί του προγράμματος διατροφής που συνιστάται από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία<sup>(453)</sup>.

Αξίζει τέλος να αναφερθεί ότι τα τρόφιμα σόγιας που έχουν υποστεί ζύμωση περιέχουν εξαιρετικά μεταβλη-

τές ποσότητες τυραμίνης, η οποία αποτελεί ένα εμμέσως δρών συμπαθητικομιμητικό το οποίο καταβολίζεται στο έντερο και το ήπαρ από την MAO (Μονοαμινοοξειδάση). Επί αναστολής της MAO, ο μεταβολισμός της τυραμίνης αναστέλλεται και οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα αυξάνονται. Τα αυξημένα επίπεδα τυραμίνης προκαλούν αυξημένη ελευθέρωση νορεπινεφρίνης και αύξηση του κίνδυνου εμφάνισης υπερτασικής κρίσης. Για τον λόγο αυτό ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς MAO, θα πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση τροφίμων σόγιας που έχουν υποστεί ζύμωση<sup>(454)</sup>.

### Αλληλεπιδράσεις Φλαβονοειδών με μικρο- και μακροθρεπτικά συστατικά

Τα φλαβονοειδή δεσμεύουν τον μη αιμικό<sup>(455-458)</sup> και αιμικό<sup>(459)</sup> σίδηρο, αναστέλλοντας την εντερική απορρό-

ψη του. Ο μηχανισμός αναστολής της απορρόφησης του σιδήρου περιλαμβάνει τον σχηματισμό συμπλόκων μεταξύ της υδροξυλομάδας των φλαβονοειδών και των μορίων σιδήρου, γεγονός που καθιστά τον σίδηρο μη διαθέσιμο για απορρόφηση. Η ανασταλτική επίδραση των φλαβονοειδών στην απορρόφηση τους σιδήρου είναι αρκετά ισχυρή, καθώς η κατανάλωση μόλις ενός φλιτζανιού τσαγιού ή κακάο με το γεύμα μειώνει την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου του γεύματος κατά περίπου 70%<sup>(457, 458)</sup>. Για την αποφυγή της δέσμευσης του σιδήρου των τροφών ή των συμπληρωμάτων, συνιστάται η αποφυγή της ταυτόχρονης κατανάλωσης τροφίμων, ροφημάτων και συμπληρωμάτων με υψηλή περιεκτικότητα σε φλαβονοειδή. Αξίζει να σημειωθεί ότι το ασκορβικό οξύ εξουδετερώνει την ανασταλτική επίδραση των φλαβονοειδών στην απορρόφηση του σιδήρου<sup>(456, 459, 460)</sup>.

### Βιβλιογραφία

1. Singla, R. K., A. K. Dubey, A. Garg, R. K. Sharma, M. Fiorino, S. M. Ameen, M. A. Haddad, and M. Al-Hiary. Natural polyphenols: Chemical classification, definition of classes, subcategories, and structures. *Journal of AOAC International*. 2019. 102 (5):1397.
2. Middleton, E., Jr., Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol*, 1998. 439: p. 175-82.
3. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *ScientificWorldJournal*. 2013; 2013:162750.
4. Ohnishi, A.T.T., The significance of the study about the biological effects of solar ultraviolet radiation using the exposed facility on the international space station. *Biol Sci Space*, 2004. 18: p. 255-260.
5. Griesbach, R., Biochemistry and genetics of flower color. *Plant Breed Reviews*, 2005. 25: p. 89-114.
6. A Samanta, D.G.D.S., Roles of flavonoids in plants. *Pharm Sci Tech*, 2011. 6: p. 12-35.
7. C.A Rice-Evans, M.N.J., Paganga G, Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic. Biol. Med.*, 1996. 20: p. 933-956.
8. Cholbi M.R, P.M., Alcaraz M.J, Inhibitory effects of phenolic compounds on CCl4- induced microsomal lipid peroxidation. *Experientia*, 1991. 47: p. 195-199.
9. Cook N.C, S.S., Flavonoids-chemistry metabolism cardio protective effects and dietary sources. *Journal Nutr. Biochem*, 1996. 7: p. 66-76.
10. Iriti, M., Introduction to Polyphenols, *Plant Chemicals for Human Health*. Mini Rev. Med. Chem, 2011. 11: p. 1183-1185.
11. Robak, J., Flavonoids as drugs inhibiting aggregation of blood platelets. *Farm. Polska*, 1993. 49: p. 1
12. Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):727-747.
13. Xiao J, Kai G, Yamamoto K, Chen X. Advance in dietary polyphenols as  $\alpha$ -glucosidases inhibitors: a review on structure-activity relationship aspect. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013; 53(8):818-836.
14. Matthies, A., et al., Conversion of daidzein and genistein by an anaerobic bacterium newly isolated from the mouse intestine. *Appl Environ Microbiol*, 2008. 74(15): p. 4847-52.
15. Iwashina, T., Flavonoid properties of five families newly incorporated into the order Caryophyllales (Review). *Bull Natl Mus Nat Sci*, 2013. 39: p. 25-51.
16. M Giusti, R.W., Acylated anthocyanins from edible sources and their applications in food systems. *Biochem Eng J*, 2003. 14: p. 217-225.
17. Rothwell JA, Urpi-Sarda M, Boto-Ordonez M, et al. Systematic analysis of the polyphenol metabolome using the Phenol-Explorer database. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(1):203-211.
18. Lotito SB, Zhang WJ, Yang CS, Crozier A, Frei B. Metabolic conversion of dietary flavonoids alters their anti-inflammatory and antioxidant properties. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(2):454-463.
19. Williamson G. Common features in the pathways of absorption and metabolism of flavonoids. In: Meskin MS, R. BW, Davies AJ, Lewis DS, Randolph RK, eds. *Phytochemicals: Mechanisms of Action*. Boca Raton: CRC Press; 2004:21-33.
20. Nemeth K, Plumb GW, Berrin JG, et al. Deglycosylation by small intestinal epithelial cell  $\beta$ -glucosidases is a critical step in the absorption and metabolism of dietary flavonoid glycosides in humans. *Eur J Nutr*. 2003;42(1):29-42.
21. Hande Gül Ulusoy, Nevin Sanlier. A minireview of quercetin: from its metabolism to possible mechanisms of its biological activities. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(19):3290-3303.
22. Day, A.J., et al., Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolyzed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase. *FEBS Lett*, 2000. 468(2-3): p. 166-70.
23. Hollman, P.C., et al., Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *Am J Clin Nutr*, 1995. 62(6): p. 1276-82.
24. Day, A.J., et al., Deglycosylation of flavonoid and isoflavonoid glycosides by human small intestine and liver beta-glycosidase activity. *FEBS Lett*, 1998. 436(1): p. 71-5.

25. Cao, G., et al., Anthocyanins are absorbed in glycosylated forms in elderly women: a pharmacokinetic study. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73(5): p. 920-6.
26. Williamson, G. and M.N. Clifford, Colonic metabolites of berry polyphenols: the missing link to biological activity? *Br J Nutr*, 2010, 104 Suppl 3: p. S48-66.
27. Setchell KD, Brown NM, Lyd-eking-Olsen E. The clinical importance of the metabolite equol—a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J Nutr*. 2002; 132(12):3577-3584.
28. Yuan JP, Wang JH, Liu X. Metabolism of dietary soy isoflavones to equol by human intestinal microflora—implications for health. *Mol Nutr Food Res*. 2007; 51(7):765-781.
29. Marin L, Miguelez EM, Villar CJ, Lombo F. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:905215.
30. Gonzales GB, Smagghe G, Grootaert C, Zotti M, Raes K, Van Camp J. Flavonoid interactions during digestion, absorption, distribution and metabolism: a sequential structure-activity/property relationship-based approach in the study of bioavailability and bioactivity. *Drug Metab Rev*. 2015;47(2):175-190.
31. Bordenave N, Hamaker BR, Ferruzzi MG. Nature and consequences of non-covalent interactions between flavonoids and macronutrients in foods. *Food Funct*. 2014;5(1):18-34.
32. Zhang H, Yu D, Sun J, et al. Interaction of plant phenols with food macronutrients: characterization and nutritional-physiological consequences. *Nutr Res Rev*. 2014;27(1):1-15.
33. Xiao J, Mao F, Yang F, Zhao Y, Zhang C, Yamamoto K. Interaction of dietary polyphenols with bovine milk proteins: molecular structure-affinity relationship and influencing bioactivity aspects. *Mol Nutr Food Res*. 2011; 55(11):1637-1645.
34. Lorenz M, Jochmann N, von Krosigk A, et al. Addition of milk prevents vascular protective effects of tea. *Eur Heart J*. 2007; 28(2):219-223.
35. Chen, Z., et al., Metabolism of flavonoids in human: a comprehensive review. *Curr Drug Metab*, 2014, 15(1): p. 48-61.
36. Xiao J, Kai G. A review of dietary polyphenol-plasma protein interactions: characterization, influence on the bioactivity, and structure-affinity relationship. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2012; 52(1):85-101.
37. Cassidy, A. and A.M. Minihane, The role of metabolism (and the microbiome) in defining the clinical efficacy of dietary flavonoids. *Am J Clin Nutr*, 2017, 105(1): p. 10- 22.
38. Heijnen CG, Haenen GR, van Acker FA, van der Vijgh WJ, Bast A. Flavonoids as peroxynitrite scavengers: the role of the hydroxyl groups. *Toxicol in Vitro*. 2001;15(1):3-6.
39. Chun OK, Kim DO, Lee CY. Superoxide radical scavenging activity of the major polyphenols in fresh plums. *J Agric Food Chem*. 2003; 51(27):8067-8072.
40. Frei B, Higdon JV. Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: evidence from animal studies. *J Nutr*. 2003; 133(10):3275S-3284S.
41. Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signaling molecules? *Free Radic Biol Med*. 2004;36(7):838-849.
42. Lotito SB, Frei B. Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: cause, consequence, or epiphenomenon? *Free Radic Biol Med*. 2006;41(12):1727-1746.
43. Mira L, Fernandez MT, Santos M, Rocha R, Florencio MH, Jennings KR. Interactions of flavonoids with iron and copper ions: a mechanism for their antioxidant activity. *Free Radic Res*. 2002; 36(11):1199-1208.
44. Cheng IF, Breen K. On the ability of four flavonoids, Baicalein, luteolin, naringenin, and quercetin, to suppress the Fenton reaction of the iron-ATP complex. *Biometals*. 2000;13(1):77-83.
45. Spencer JP, Rice-Evans C, Williams RJ. Modulation of pro-survival Akt/protein kinase B and ERK1/2 signaling cascades by quercetin and its in vivo metabolites underlie their action on neuronal viability. *J Biol Chem*. 2003;278(37):34783-34793.
46. Spencer JP, Schroeter H, Crossthwaithe AJ, Kuhnle G, Williams RJ, Rice-Evans C. Contrasting influences of glucuronidation and O-methylation of epicatechin on hydrogen peroxide-induced cell death in neurons and fibroblasts. *Free Radic Biol Med*. 2001;31(9):1139-1146.
47. Espley RV, Butts CA, Laing WA, et al. Dietary flavonoids from modified apple reduce inflammation markers and modulate gut microbiota in mice. *J Nutr*. 2014;144(2):146-154.
48. Kim MC, Kim SJ, Kim DS, et al. Vanillic acid inhibits inflammatory mediators by suppressing NF- $\kappa$ B in lipopolysaccharide-stimulated mouse peritoneal macrophages. *Immuno Pharmacol Toxicol*. 2011;33(3):525-532.
49. Lee SG, Kim B, Yang Y, et al. Berry anthocyanins suppress the expression and secretion of proinflammatory mediators in macrophages by inhibiting nuclear translocation of NF- $\kappa$ B independent of NRF2-mediated mechanism. *J Nutr Biochem*. 2014;25(4):404-411.
50. Mauray A, Felgines C, Morand C, Mazur A, Scalbert A, Milenkovic D. Bilberry anthocyanin-rich extract alters expression of genes related to atherosclerosis development in aorta of apo E-deficient mice. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(1):72-80.
51. Wang D, Wei X, Yan X, Jin T, Ling W. Protocatechuic acid, a metabolite of anthocyanins, inhibits monocyte adhesion and reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Agric Food Chem*. 2010;58(24):12722-12728.
52. Edirisinghe I, Banaszewski K, Cappozzo J, McCarthy D, Burton-Freeman BM. Effect of black currant anthocyanins on the activation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in vitro in human endothelial cells. *J Agric Food Chem*. 2011;59(16):8616-8624.
53. Hidalgo M, Martin-Santamaria S, Reicio I, et al. Potential anti-inflammatory, anti-adhesive, anti/estrogenic, and angiotensin-converting enzyme inhibitory activities of anthocyanins and their gut metabolites. *Genes Nutr*. 2012; 7(2):295-306.
54. Chen XQ, Wang XB, Guan RF, et al. Blood anticoagulation and antiplatelet activity of green tea (-)-epigallocatechin (EGC) in mice. *Food Funct*. 2013;4(10):1521-1525.
55. Babu PV, Liu D, Gilbert ER. Recent advances in understanding the anti-diabetic actions of dietary flavonoids. *J Nutr Biochem*. 2013; 24(11):1777-1789.
56. Delgado ME, Haza AI, Arranz N, Garcia A, Morales P. Dietary polyphenols protect against N-nitrosamines and benzo(a)pyrene-induced DNA damage (strand breaks and oxidized purines/pyrimidines) in HepG2 human hepatoma cells. *Eur J Nutr*. 2008;47(8):479-490.
57. Erba D, Casiraghi MC, Martinez-Conesa C, Goi G, Massaccesi L. Isoflavone supplementation reduces DNA oxidative damage and increases O- $\beta$ -N-acetyl-D-glucosaminidase activity in healthy women. *Nutr Res*. 2012; 32(4):233-240.
58. Moon YJ, Wang X, Morris ME. Dietary flavonoids: effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. *Toxicol In Vitro*. 2006; 20(2):187-210.
59. Schwarz D, Kisselev P, Roots I. CYP1A1 genotype-selective inhibition of benzo[a]pyrene activation by quercetin. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):151-158.
60. Suh Y, Afaq F, Johnson JJ, Mukhtar H. A plant flavonoid fisetin induces apoptosis in colon cancer cells by inhibition of COX2 and Wnt/EGFR/NF- $\kappa$ B-signaling pathways. *Carcinogenesis*. 2009; 30(2):300-307.

61. Ravishankar D, Watson KA, Boateng SY, Green RJ, Greco F, Osborn HM. Exploring quercetin and luteolin derivatives as antiangiogenic agents. *Eur J Med Chem.* 2015; 97:259-274.
62. Santos BL, Oliveira MN, Coelho PC, et al. Flavonoids suppress human glioblastoma cell growth by inhibiting cell metabolism, migration, and by regulating extracellular matrix proteins and metalloproteinases expression. *Chem Biol Interact.* 2015; 242:123-138.
63. Sokolov AN, Pavlova MA, Klosterhalfen S, Enck P. Chocolate and the brain: neurobiological impact of cocoa flavanols on cognition and behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(10 Pt 2):2445-2453.
64. Vauzour D, Vafeiadou K, Rodriguez-Mateos A, Rendeiro C, Spencer JP. The neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. *Genes Nutr.* 2008; 3(3-4):115-126.
65. Kim K, Vance TM, Chun OK. Estimated intake and major food sources of flavonoids among US adults: changes between 1999-2002 and 2007-2010 in NHANES. *Eur J Nutr.* 2015; May 31.
66. Sebastian RS, Wilkinson Enns C, Goldman JD, et al. A New Database Facilitates Characterization of Flavonoid Intake, Sources, and Positive Associations with Diet Quality among US Adults. *J Nutr.* 2015; 145(6):1239-1248.
67. Hender SS, Rorvik DR, eds. *PDR for Nutritional Supplements.* 2nd ed: Thomson Reuters; 2008.
68. Daria Mochly-Rosen, Samir Zakhari-Focus on: The cardiovascular system: what did we learn from the French (Paradox)? *Alcohol Res Health.* 2010; 33(1-2):76-86.
69. T Annadurai et al. Antihyperglycemic and antioxidant effects of a flavanone, naringenin, in streptozotocin-nicotinamide-induced experimental diabetic rats. *J Physiol Biochem.* 2012 Sep;68(3):307-18.
70. Pon Velayutham Anandh Babu, Kuruvimalai Ekambaram Sabitha, Chenam Srinivasulu Shyamaladevi. Therapeutic effect of green tea extract on advanced glycation and cross-linking of collagen in the aorta of streptozotocin diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006 Apr; 33(4):351-7.
71. Stangl V, Lorenz M, Stangl K. The role of tea and tea flavonoids in cardiovascular health. *Mol Nutr Food Res.* 2006 Feb; 50(2):218-28.
72. Ishikawa T, Suzukawa M, Ito T, Yoshida H, Ayaori M, Nishiwaki M, Yone-mura A, Hara Y, Nakamura H. Effect of tea flavonoid supplementation on the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification. *Am J Clin Nutr.* 1997 Aug; 66(2):261-6.
73. Yamanaka N, Oda O, Nagao S. Green tea catechins such as (-)-epicatechin and (-)-epigallocatechin accelerate Cu<sup>2+</sup>-induced low density lipoprotein oxidation in propagation phase. *FEBS Lett.* 1997 Jan 20; 401(2-3):230-4.
74. Mackenzie GG, Delfino JM, Keen CL, Fraga CG, Oteiza PI. Dimeric procyanidins are inhibitors of NF-kappaB-DNA binding. *Biochem Pharmacol.* 2009 Nov 1; 78(9):1252-62.
75. Erlejan AG, Jagggers G, Fraga CG, Oteiza PI. TNFalpha-induced NF-kappaB activation and cell oxidant production are modulated by hexameric procyanidins in Caco-2 cells. *Arch Biochem Biophys.* 2008 Aug 15; 476(2):186-95.
76. Costantino L, Rastelli G, Albasini A. Anthocyanidines as inhibitors of xanthine oxidase. *Pharmazie.* 1995 Aug;50(8):573-4.
77. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
78. Ha SK, Lee P, Park JA, Oh HR, Lee SY, Park JH, Lee EH, Ryu JH, Lee KR, Kim SY. Apigenin inhibits the production of NO and PGE<sub>2</sub> in microglia and inhibits neuronal cell death in a middle cerebral artery occlusion-induced focal ischemia mice model. *Neurochem Int.* 2008 Mar-Apr; 52(4-5):878-86.
79. Sobottka AM, Werner W, Blaschke G, Kiefer W, Nowe U, Dannhardt G, Schapoval EE, Schenkel EP, Scriba GK. Effect of flavonol derivatives on the carrageenan-induced paw edema in the rat and inhibition of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase in vitro. *Arch Pharm (Weinheim).* 2000 Jul; 333(7):205-10.
80. Tunon, M.J., et al., Potential of flavonoids as anti-inflammatory agents: modulation of pro-inflammatory gene expression and signal transduction pathways. *Curr Drug Metab.* 2009. 10(3): p. 256-71.
81. Zeinali, M., S.A. Rezaee, and H. Hosseinzadeh, An overview on immunoregulatory and anti-inflammatory properties of chrysin and flavonoids substances. *Biomed Pharmacother.* 2017. 92: p. 998-1009.
82. Guerrero JA, Lozano ML, Castillo J, Benavente-García O, Vicente V, Rivera J. Flavonoids inhibit platelet function through binding to the thromboxane A<sub>2</sub> receptor. *J Thromb Haemost.* 2005 Feb;3(2):369-76.
83. Navarro-Núñez L, Castillo J, Lozano ML, Martínez C, Benavente-García O, Vicente V, Rivera J. Thromboxane A<sub>2</sub> receptor antagonism by flavonoids: structure-activity relationships. *J Agric Food Chem.* 2009 Feb 25;57(4):1589-94.
84. Peluso MR, Winters TA, Shanahan MF, Banz WJ. A cooperative interaction between soy protein and its iso-flavone-enriched fraction lowers hepatic lipids in male obese Zucker rats and reduces blood platelet sensitivity in male Sprague-Dawley rats. *J Nutr.* 2000 Sep;130(9):2333-42.
85. Horstman LL, Ahn YS. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1999 Apr; 30(2):111-42. Platelet microparticles: a wide-angle perspective.
86. Landolfi R, Mower RL, Steiner M. Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids. Structure-activity relations. *Biochem Pharmacol.* 1984 May 1; 33(9):1525-30.
87. Hubbard GP, Wolfram S, Lovegrove JA, Gibbins JM. Ingestion of quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet activation pathway in humans. *J Thromb Haemost.* 2004 Dec; 2(12):2138-45.
88. Pignatelli P, Pulcinelli FM, Celestini A, Lenti L, Ghiselli A, Gazzaniga PP, Violi F. The flavonoids quercetin and catechin synergistically inhibit platelet function by antagonizing the intracellular production of hydrogen peroxide. *Am J Clin Nutr.* 2000 Nov;72(5):1150-5.
89. Anter E, Chen K, Shapira OM, Karas RH, Keaney JF Jr. p38 mitogen-activated protein kinase activates eNOS in endothelial cells by an estrogen receptor alpha-dependent pathway in response to black tea polyphenols. *Circ Res.* 2005 May 27;96(10):1072-8.
90. I Ueno, N Nakano, I Hirono. Metabolic fate of [14C] quercetin in the ACI rat. *Jpn J Exp Med.* 1983 Feb;53(1):41-50.
91. Martin S, Andriambelolon E, Takeda K, Andriantsitohaina R. Red wine polyphenols increase calcium in bovine aortic endothelial cells: a basis to elucidate signaling pathways leading to nitric oxide production. *Br J Pharmacol.* 2002 Mar; 135(6):1579-87.
92. Stoclet JC, Kleschyov A, Andriambelolon E, Diebolt M, Andriantsitohaina R. Endothelial no release caused by red wine polyphenols. *J Physiol Pharmacol.* 1999 Dec;50(4):535-40.
93. E Andriambelolon, A L Kleschyov, B Muller, A Beretz, J C Stoclet, R Andriantsitohaina. Nitric oxide production and endothelium-dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat aorta. *Br J Pharmacol.* 1997 Mar;120(6):1053-8.
94. Duarte J, Jiménez R, Villar IC, Pérez-Vizcaino F, Jiménez J, Tamar-go J. Vasorelaxant effects of the bioflavonoid chrysin in isolated rat aorta. *Planta Med.* 2001 Aug;67(6):567-9.
95. Corder R, Douthwaite JA, Lees DM, Khan NQ, Viseu Dos Santos AC, Wood EG, Carrier MJ. Endothelin-1

- synthesis reduced by red wine. *Nature*. 2001 Dec 20-27;414(6866):863-4.
96. Khan NQ, Lees DM, Douthwaite JA, Carrier MJ, Corder R. Comparison of red wine extract and polyphenol constituents on endothelin-1 synthesis by cultured endothelial cells. *Clin Sci (Lond)*. 2002 Aug; 103 Suppl 48:72S-75S.
  97. Duarte J, Pérez-Vizcaíno F, Zarzuelo A, Jiménez J, Tamargo J. Vasodilator effects of quercetin in isolated rat vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol*. 1993 Aug 3; 239(1-3):1-7.
  98. W Li, L Du, M Li. Alkaloids and flavonoids as  $\alpha(1)$ -adrenergic receptor antagonists. *Curr Med Chem*. 2011; 18(32):4923-32.
  99. Duarte J, Pérez Vizcaíno F, Utrilla P, Jiménez J, Tamargo J, Zarzuelo A. Vasodilatory effects of flavonoids in rat aortic smooth muscle. Structure-activity relationships. *Gen Pharmacol*. 1993 Jul; 24(4):857-62.
  100. Xu YC, Leung SW, Yeung DK, Hu LH, Chen GH, Che CM, Man RY. Structure-activity relationships of flavonoids for vascular relaxation in porcine coronary artery. *Phytochemistry*. 2007 Apr;68(8):1179-88.
  101. Ajay M, et al. Effects of flavonoids on vascular smooth muscle of the isolated rat thoracic aorta. *Life Sci*. 2003.
  102. Cao YX, Yang XJ, Liu J, Li KX. Effects of daidzein sulfates on blood pressure and artery of rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006.
  103. Koo SI, Noh SK. Green tea as inhibitor of the intestinal absorption of lipids: potential mechanism for its lipid-lowering effect. *J Nutr Biochem*. 2007 Mar;18(3):179-83.
  104. Yoko Shishikura, Santosh Khokhar, Brent S Murray. Effects of tea polyphenols on emulsification of olive oil in a small intestine model system. *J Agric Food Chem*. 2006 Mar 8; 54(5):1906-13.
  105. Conseil G, Baubichon-Cortay H, Dayan G, Jault JM, Barron D, Di Pietro A. Flavonoids: a class of modulators with bifunctional interactions at vicinal ATP- and steroid-binding sites on mouse P-glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Aug 18; 95(17):9831-6.
  106. Leslie EM, Mao Q, Oleschuk CJ, Deeley RG, Cole SP. Modulation of multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1) transport and ATPase activities by interaction with dietary flavonoids. *Mol Pharmacol*. 2001 May; 59(5):1171-80.
  107. Ikeda, Y Imasato, E Sasaki, M Nakayama, H Nagao, T Takeo, F Yayabe, M Sugano. Tea catechins decrease micellar solubility and intestinal absorption of cholesterol in rats. *Biochim Biophys Acta*. 1992 Jul 29; 1127(2):141-6.
  108. Wilcox LJ, Borradaile NM, de Dreu LE, Huff MW. Secretion of hepatocyte apoB is inhibited by the flavonoids, naringenin and hesperetin, via reduced activity and expression of ACAT2 and MTP. *J Lipid Res*. 2001 May; 42(5):725-34.
  109. C Bursill, P D Roach, C D Bottema, S Pal. Green tea up regulates the low-density lipoprotein receptor through the sterol-regulated element binding Protein in HepG2 liver cells. *J Agric Food Chem*. 2001 Nov; 49(11):5639-45.
  110. Sebely Pal, Nerissa Ho, Carlos Santos, Paul Dubois, John Mamo, Kevin Croft, Emma Allister. Red wine polyphenols increase LDL receptor expression and activity and suppress the secretion of ApoB100 from human HepG2 cells. *J Nutr*. 2003 Mar; 133(3):700-6.
  111. Whitman SC, Kurowska EM, Manthey JA, Daugherty A. Nobiletin, a citrus flavonoid isolated from tangerines, selectively inhibits class A scavenger receptor-mediated metabolism of acetylated LDL by mouse macrophages. *Atherosclerosis*. 2005 Jan; 178(1):25-32.
  112. Borradaile NM, de Dreu LE, Wilcox LJ, Edwards JY, Huff MW. Soya phytoestrogens, genistein and daidzein, decrease apolipoprotein B secretion from HepG2 cells through multiple mechanisms. *Biochem J*. 2002 Sep 1;366(Pt 2):531-9.
  113. Baba S, Natsume M, Yasuda A, Nakamura Y, Tamura T, Osakabe N, Kanegae M, Kondo K. Plasma LDL and HDL cholesterol and oxidized LDL concentrations are altered in normo- and hypercholesterolemic humans after intake of different levels of cocoa powder. *J Nutr*. 2007 Jun; 137(6):1436-41.
  114. Baba S, Osakabe N, Kato Y, Natsume M, Yasuda A, Kido T, Fukuda K, Muto Y, Kondo K. Continuous intake of polyphenolic compounds containing cocoa powder reduces LDL oxidative susceptibility and has beneficial effects on plasma HDL-cholesterol concentrations in humans. *Am J Clin Nutr*. 2007 Mar; 85(3):709-17.
  115. Alaynick WA. Nuclear receptors, mitochondria and lipid metabolism. *Mitochondrion*. 2008 Sep; 8(4):329-37.
  116. van Bilsen M, van Nieuwenhoven FA. PPARs as therapeutic targets in cardiovascular disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2010 Oct;14(10):1029-45.
  117. Hooper L, Kay C, Abdelhamid A, et al. Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95(3):740-751.
  118. Ried K, Sullivan TR, Fakler P, Frank OR, Stocks NP. Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD008893.
  119. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jamshidi A, Nikbakht-Nasrabadi E, Khosravi-Boroujeni H. Green tea catechins and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr*. 2014; 53(6):1299-1311.
  120. Egert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, et al. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidized low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr*. 2009; 102(7):1065-1074.
  121. Edwards RL, Lyon T, Litwin SE, Rabovsky A, Symons JD, Jalili T. Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *J Nutr*. 2007; 137(11):2405-2411.
  122. Zahedi M, Ghiasvand R, Feizi A, Asgari G, Darvish L. Does Quercetin Improve Cardiovascular Risk factors and Inflammatory Biomarkers in Women with Type 2 Diabetes: A Double-blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Prev Med*. 2013;4(7):777-785.
  123. Brull V, Burak C, Stoffel-Wagner B, et al. Effects of a quercetin-rich onion skin extract on 24 h ambulatory blood pressure and endothelial function in overweight-to-obese patients with (pre-)hypertension: a randomized double-blinded placebo-controlled cross-over trial. *Br J Nutr*. 2015; 114(8):1263-1277.
  124. Liu Y, Li D, Zhang Y, Sun R, Xia M. Anthocyanin increases adiponectin secretion and protects against diabetes-related endothelial dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014; 306(8):E975-988.
  125. Zhu Y, Xia M, Yang Y, et al. Purified anthocyanin supplementation improves endothelial function via NO-cGMP activation in hypercholesterolemic individuals. *Clin Chem*. 2011; 57(11):1524-1533.
  126. Ras RT, Zock PL, Draijer R. Tea consumption enhances endothelial-dependent vasodilation; a meta-analysis. *PLoS One*. 2011; 6(3):e16974.
  127. Hooper L, Kay C, Abdelhamid A, et al. Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95(3):740-751.
  128. Grassi D, Necozione S, Lippi C, et al. Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives. *Hypertension*. 2005; 46(2):398-405.
  129. Grassi D, Desideri G, Necozione S, et al. Protective effects of flava-

- nol-rich dark chocolate on endothelial function and wave reflection during acute hyperglycemia. *Hypertension*. 2012;60(3):827-832.
130. Davison K, Coates AM, Buckley JD, Howe PR. Effect of cocoa flavanols and exercise on cardio metabolic risk factors in overweight and obese subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(8):1289-1296.
  131. West SG, McIntyre MD, Piotrowski MJ, et al. Effects of dark chocolate and cocoa consumption on endothelial function and arterial stiffness in overweight adults. *Br J Nutr*. 2014; 111(4):653-661.
  132. Flammer AJ, Sudano I, Wolfrum M, et al. Cardiovascular effects of flavanol-rich chocolate in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33(17):2172-2180.
  133. Schroeter H, Heiss C, Balzer J, et al. (-)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(4):1024-1029.
  134. Bachmair EM, Ostertag LM, Zhang X, de Roos B. Dietary manipulation of platelet function. *Pharmacol Ther*. 2014; 144(2):97-113.
  135. Pearson DA, Paglieroni TG, Rein D, et al. The effects of flavanol-rich cocoa and aspirin on ex vivo platelet function. *Thromb Res*. 2002; 106(4-5):191-197.
  136. Cassidy A, Rogers G, Peterson JJ, Dwyer JT, Lin H, Jacques PF. Higher dietary anthocyanin and flavonol intakes are associated with anti-inflammatory effects in a population of US adults. *Am J Clin Nutr*. 2015; 102(1):172-181.
  137. Grassi D, Desideri G, Ferri C. Protective effects of dark chocolate on endothelial function and diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013; 16(6):662-668.
  138. Sansone R, Rodriguez-Mateos A, Heuel J, et al. Cocoa flavanol intake improves endothelial function and Framingham Risk Score in healthy men and women: a randomized, controlled, double-masked trial: the Flaviola Health Study. *Br J Nutr*. 2015; 114(8):1246-1255.
  139. Basu A, Fu DX, Wilkinson M, et al. Strawberries decrease atherosclerotic markers in subjects with metabolic syndrome. *Nutr Res*. 2010; 30(7):462-469.
  140. Kelley DS, Rasooly R, Jacob RA, Kader AA, Mackey BE. Consumption of Bing sweet cherries lowers circulating concentrations of inflammation markers in healthy men and women. *J Nutr*. 2006; 136(4):981-986.
  141. Moazen S, Amani R, Homayouni Rad A, Shahbazian H, Ahmadi K, Taha Jalali M. Effects of freeze-dried strawberry supplementation on metabolic biomarkers of atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(3):256-264.
  142. Edirisinghe I, Banaszewski K, Cappozzo J, et al. Strawberry anthocyanin and its association with postprandial inflammation and insulin. *Br J Nutr*. 2011;106(6):913-922.
  143. Karlsen A, Retterstol L, Laake P, et al. Anthocyanins inhibit nuclear factor-kappaB activation in monocytes and reduce plasma concentrations of pro-inflammatory mediators in healthy adults. *J Nutr*. 2007; 137(8):1951-1954.
  144. Basu A, Lyons TJ. Strawberries, blueberries, and cranberries in the metabolic syndrome: clinical perspectives. *J Agric Food Chem*. 2012; 60(23):5687-5692.
  145. Zhu Y, Ling W, Guo H, et al. Anti-inflammatory effect of purified dietary anthocyanin in adults with hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23(9):843-849.
  146. Qin Y, Xia M, Ma J, et al. Anthocyanin supplementation improves serum LDL- and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90(3):485-492.
  147. Zhu Y, Huang X, Zhang Y, et al. Anthocyanin supplementation improves HDL-associated paraoxonase 1 activity and enhances cholesterol efflux capacity in subjects with hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(2):561-569.
  148. Curtis PJ, Kroon PA, Hollands WJ, et al. Cardiovascular disease risk biomarkers and liver and kidney function are not altered in postmenopausal women after ingesting an elderberry extract rich in anthocyanin's for 12 weeks. *J Nutr*. 2009; 139(12):2266-2271.
  149. Wang X, Ouyang YY, Liu J, Zhao G. Flavonoid intake and risk of CVD: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Nutr*. 2014; 111(1):1-11.
  150. Wang ZM, Zhao D, Nie ZL, et al. Flavonol intake and stroke risk: a meta-analysis of cohort studies. *Nutrition*. 2014; 30(5):518-523.
  151. Jacques PF, Cassidy A, Rogers G, Peterson JJ, Dwyer JT. Dietary flavonoid intakes and CVD incidence in the Framingham Offspring Cohort. *Br J Nutr*. 2015;114(9):1496-1503.
  152. US Department of Agriculture. USDA Database for the Proanthocyanidins Content of Selected Foods. August, 2004. Available at: <http://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/80400525/Data/PA/PA.pdf>. Accessed 8/25/15.
  153. US Department of Agriculture. USDA Database for the Isoflavone Content of Selected Foods, releases 2.0. September 2008. Available at: [http://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/80400525/Data/isoflav/Isoflav\\_R2.pdf](http://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/80400525/Data/isoflav/Isoflav_R2.pdf)
  154. US Department of Agriculture. USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods, releases 3.1. May 2014. Available at: [http://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/80400525/Data/Flav/Flav\\_R03-1.pdf](http://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/80400525/Data/Flav/Flav_R03-1.pdf). Accessed 8/25/15.
  155. Vogiatzoglou A, Mulligan AA, Bhaniani A, et al. Associations between flavan-3-ol intake and CVD risk in the Norfolk cohort of the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC-Norfolk). *Free Radic Biol Med*. 2015; 84:1-10.
  156. Zamora-Ros R, Forouhi NG, Sharp SJ, et al. The association between dietary flavonoid and lignan intakes and incident type 2 diabetes in European populations: the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care*. 2013; 36(12):3961-3970.
  157. Zamora-Ros R, Forouhi NG, Sharp SJ, et al. Dietary intakes of individual flavanols and flavonols are inversely associated with incident type 2 diabetes in European populations. *J Nutr*. 2014; 144(3):335-343.
  158. Wedick NM, Pan A, Cassidy A, et al. Dietary flavonoid intakes and risk of type 2 diabetes in US men and women. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95(4):925-933.
  159. Wang X, Tian J, Jiang J, et al. Effects of green tea or green tea extract on insulin sensitivity and glycemic control in populations at risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Nutr Diet*. 2014; 27(5):501-512.
  160. Liu K, Zhou R, Wang B, et al. Effect of green tea on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(2):340-348.
  161. Zheng XX, Xu YL, Li SH, Hui R, Wu YJ, Huang XH. Effects of green tea catechins with or without caffeine on glycemic control in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97(4):750-762.
  162. Grassi D, Desideri G, Necozione S, et al. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J Nutr*. 2008; 138(9):1671-1676.
  163. Curtis PJ, Sampson M, Potter J, Dhatariya K, Kroon PA, Cassidy A. Chronic ingestion of flavan-3-ols and

- isoflavones improves insulin sensitivity and lipoprotein status and attenuates estimated 10-year CVD risk in medicated postmenopausal women with type 2 diabetes: a 1-year, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2012; 35(2):226-232.
164. Hokayem M, Blond E, Vidal H, et al. Grape polyphenols prevent fructose-induced oxidative stress and insulin resistance in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2013; 36(6):1454-1461.
165. Soltani R, Gorji A, Asgari S, Sarrafzadegan N, Siavash M. Evaluation of the Effects of Cornus mas L. Fruit Extract on Glycemic Control and Insulin Level in Type 2 Diabetic Adult Patients: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015; 2015:740954.
166. Li D, Zhang Y, Liu Y, Sun R, Xia M. Purified anthocyanin supplementation reduces dyslipidemia, enhances antioxidant capacity, and prevents insulin resistance in diabetic patients. *J Nutr*. 2015; 145(4):742-748.
167. Yang CS, Yang GY, Landau JM, Kim S, Liao J. Tea and tea polyphenols inhibit cell hyper proliferation, lung tumorigenesis, and tumor progression. *Exp Lung Res*. 1998; 24(4):629-639.
168. Balasubramanian S, Govindasamy S. Inhibitory effect of dietary flavonol quercetin on 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 1996; 17(4):877-879.
169. Li ZG, Shimada Y, Sato F, et al. Inhibitory effects of epigallocatechin-3-gallate on N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal tumorigenesis in F344 rats. *Int J Oncol*. 2002; 21(6):1275-1283.
170. Yamane T, Nakatani H, Kikuoka N, et al. Inhibitory effects and toxicity of green tea polyphenols for gastrointestinal carcinogenesis. *Cancer*. 1996; 77(8 Suppl):1662-1667.
171. Guo JY, Li X, Browning JD, Jr., et al. Dietary soy isoflavones and estrone protect ovariectomized ERαKO and wild-type mice from carcinogen-induced colon cancer. *J Nutr*. 2004; 134(1):179-182.
172. Huang MT, Xie JG, Wang ZY, et al. Effects of tea, decaffeinated tea, and caffeine on UVB light-induced complete carcinogenesis in SKH-1 mice: demonstration of caffeine as a biologically important constituent of tea. *Cancer Res*. 1997; 57(13):2623-2629.
173. Gupta S, Hastak K, Ahmad N, Lewin JS, Mukhtar H. Inhibition of prostate carcinogenesis in TRAMP mice by oral infusion of green tea polyphenols. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(18):10350-10355.
174. Haddad AQ, Venkateswaran V, Viswanathan L, Teahan SJ, Fleshner NE, Klotz LH. Novel antiproliferative flavonoids induce cell cycle arrest in human prostate cancer cell lines. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006; 9(1):68-76.
175. Yamagishi M, Natsume M, Osakabe N, et al. Effects of cacao liquor Proanthocyanidins on PhIP-induced mutagenesis in vitro, and in vivo mammary and pancreatic tumorigenesis in female Sprague-Dawley rats. *Cancer Lett*. 2002; 185(2):123-130.
176. Romagnolo DF, Selmin OI. Flavonoids and cancer prevention: a review of the evidence. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2012; 31(3):206-238.
177. Woo HD, Kim J. Dietary flavonoid intake and risk of stomach and colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(7):1011-1019.
178. Nimptsch K, Zhang X, Cassidy A, et al. Habitual intake of flavonoid subclasses and risk of colorectal cancer in 2 large prospective cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2016; 103(1):184-191.
179. Woo HD, Kim J. Dietary flavonoid intake and smoking-related cancer risk: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(9):e75604.
180. Tang NP, Zhou B, Wang B, Yu RB, Ma J. Flavonoids intake and risk of lung cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2009; 39(6):352-359.
181. Hui C, Qi X, Qianyong Z, Xiaoli P, Jundong Z, Mantian M. Flavonoids, flavonoid subclasses and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *PLoS One*. 2013; 8(1):e54318.
182. Ollberding NJ, Lim U, Wilkens LR, et al. Legume, soy, tofu, and isoflavone intake and endometrial cancer risk in postmenopausal women in the multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(1):67-76.
183. Bandera EV, King M, Chandran U, Paddock LE, Rodriguez-Rodriguez L, Olson SH. Phytoestrogen consumption from foods and supplements and epithelial ovarian cancer risk: a population-based case control study. *BMC Women's Health*. 2011; 11:40.
184. Cassidy A, Huang T, Rice MS, Rimm EB, Tworoger SS. Intake of dietary flavonoids and risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Clin Nutr*. 2014; 100(5):1344-1351.
185. Gates MA, Vitonis AF, Tworoger SS, et al. Flavonoid intake and ovarian cancer risk in a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2009; 124(8):1918-1925.
186. Rossi M, Negri E, Lagioui P, et al. Flavonoids and ovarian cancer risk: A case-control study in Italy. *Int J Cancer*. 2008; 123(4):895-898.
187. Ko KP. Isoflavones: chemistry, analysis, functions and effects on health and cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(17):7001-7010.
188. Dong JY, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 125(2):315-323.
189. Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, et al. Isoflavone, polymorphisms in estrogen receptor genes and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians and non-Japanese Brazilians. *Cancer Sci*. 2009; 100(5):927-933.
190. Wang Q, Li H, Tao P, et al. Soy isoflavones, CYP1A1, CYP1B1, and COMT polymorphisms, and breast cancer: a case-control study in southwestern China. *DNA Cell Biol*. 2011; 30(8):585-595.
191. Hwang YW, Kim SY, Jee SH, Kim YN, Nam CM. Soy food consumption and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Nutr Cancer*. 2009; 61(5):598-606.
192. Miyanaga N, Akaza H, Hinotsu S, et al. Prostate cancer chemoprevention study: an investigative randomized control study using purified isoflavones in men with rising prostate-specific antigen. *Cancer Sci*. 2012; 103(1):125-130.
193. Ramassamy C. Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: a review of their intracellular targets. *Eur J Pharmacol*. 2006; 545(1):51-64.
194. Nurk E, Refsum H, Drevon CA, et al. Intake of flavonoid-rich wine, tea, and chocolate by elderly men and women is associated with better cognitive test performance. *J Nutr*. 2009; 139(1):120-127.
195. Letenneur L, Proust-Lima C, Le Gouge A, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *Am J Epidemiol*. 2007; 165(12):1364-1371.
196. Commenges D, Scotet V, Renaud S, Jacqmin-Gadda H, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur J Epidemiol*. 2000; 16(4):357-363.
197. Desideri G, Kwik-Urbe C, Grassi D, et al. Benefits in cognitive function, blood pressure, and insulin resistance through cocoa flavanol consumption in elderly subjects with mild cognitive impairment: the Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) study. *Hypertension*. 2012; 60(3):794-801.
198. Mastroiacovo D, Kwik-Urbe C, Grassi D, et al. Cocoa flavanol consumption improves cognitive function, blood pressure control, and metabolic profile in elderly subjects: the Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) Study—a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2015; 101(3):538-548.



199. Sorond FA, Lipsitz LA, Hollenberg NK, Fisher ND. Cerebral blood flow response to flavanol-rich cocoa in healthy elderly humans. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(2):433-440.
200. Kent K, Charlton K, Roodenrys S, et al. Consumption of anthocyanin-rich cherry juice for 12 weeks improves memory and cognition in older adults with mild-to-moderate dementia. *Eur J Nutr.* 2015; Oct 19.
201. Alharbi MH, Lamport DJ, Dodd GF, et al. Flavonoid-rich orange juice is associated with acute improvements in cognitive function in healthy middle-aged males. *Eur J Nutr.* 2015; Aug 18.
202. Kean RJ, Lamport DJ, Dodd GF, et al. Chronic consumption of flavanone-rich orange juice is associated with cognitive benefits: an 8-wk, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy older adults. *Am J Clin Nutr.* 2015; 101(3):506-514.
203. Casini ML, Marelli G, Papaleo E, Ferrari A, D'Ambrosio F, Unfer V. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2006;85(4):972-978.
204. Kritz-Silverstein D, Von Muhlen D, Barrett-Connor E, Bressel MA. Isoflavones and cognitive function in older women: the Soy and Postmenopausal Health In Aging (SOPHIA) Study. *Menopause.* 2003;10(3):196-202.
205. Misra MC, Imlitemsu. Drug treatment of hemorrhoids. *Drugs.* 2005; 65(11):1481-91.
206. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol.* 2012 May 7; 18(17):2009-17.
207. Cospite M. Double blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500mg in the treatment of acute hemorrhoids. *Angiology* 1994; 45 (6 Pt 2): 566-73.
208. Misra MC, Parshad R. Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal hemorrhoids. *Br J Surg* 2000; 87 (7): 868-72
209. Godeberge P. Daflon 500 mg in the treatment of hemorrhoidal disease: a demonstrated efficacy in comparison with placebo. *Angiology* 1994; 45 (6 Suppl.): 574-8.
210. Thanapongsathorn W, Vajrabukka T. Clinical trial of oral diosmin (Daflon) in the treatment of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum* 1992; 35 (11): 1085-8.
211. Ho YH, Tan M, Seow-Choen F. Micronized purified flavonoid fraction compared favorably with rubber band ligation and fiber alone in the management of bleeding hemorrhoids. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (1): 66-9.
212. Ho YH, Foo CL, Seow-Choen F, et al. Prospective randomized controlled trial of a micronized flavonoid fraction to reduce bleeding after hemorrhoidectomy. *Br J Surg* 1995; 82 (8): 1034-5.
213. Buckshee K, Takkar D, Aggarwal N. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 57 (2): 145-51.
214. Meyer OC. Safety and security of Daflon 500mg in venous insufficiency and in hemorrhoidal disease. *Angiology* 1994; (6 Pt 2): 579-84.
215. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and hemorrhoids. *Drugs* 2003; 63 (1): 71-100.
216. Diana G, Catanzaro M, Ferrara A, et al. Activity of purified diosmin in the treatment of hemorrhoids. *Clin Ter* 2000; 151 (5): 341-4.
217. Tajana A, Boccasanta P, Micheletto G, et al. Results of the use topical diosmin (venosmine) in the treatment of acute hemorrhoid pathology. *Minerva Med* 1988; 79 (5): 387-90.
218. Sampath S, Karundevi B. Effect of troxerutin on insulin signaling molecules in the gastrocnemius muscle of high fat and sucrose-induced type-2 diabetic adult male rat. *Mol Cell Biochem.* 2014 Oct; 395(1-2):11-27.
219. Belcaro G, Dugall M, Luzzi R, Corsi M, Ledda A, Ricci A, Pellegrini L, Cesarone MR, Hosoi M, Errichi BM, Cornelli U, Cotellesse R, Agus G, Feragalli B. Management of Varicose Veins and Chronic Venous Insufficiency in a Comparative Registry with Nine Venoactive Products in Comparison with Stockings. *Int J Angiol.* 2017 Sep; 26(3):170-178.
220. Basile M, Gidaro S, Pacella M, et al. Parenteral troxerutin and carbazochrome combination in the treatment of post-hemorrhoidectomy status: a randomized, double blind, placebo-controlled, phase IV study. *Curr Med Res Opin* 2001; 17 (4):256-61.
221. Wadworth AN, Faulds D. Hydroxyethylrutinosides: a review of its pharmacology, and therapeutic efficacy in venous insufficiency and related disorders. *Drugs* 1992; 44 (6): 1013-32.
222. Annoni F, Boccasanta P, Chiurazzi D, et al. Treatment of acute symptoms of hemorrhoid disease with high-dose oral O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides. *Minerva Med* 1986; 29 (37): 1663-8.
223. Wijayanegara H, Mose JC, Achmad L, et al. A clinical trial of hydroxyethyl-rutinosides in the treatment of hemorrhoids of pregnancy. *J Int Med Res* 1992; 20 (1): 54-60.
224. Benzi G, Vanzulli A, Pozzi E, et al. Clinical study for the evaluation of the tolerability of O-(beta-hydroxy-ethyl)-rutoside in the treatment of hemorrhoids during the 3rd trimester of pregnancy and in the postpartum period. *Minerva Ginecol* 1992; 44 (11): 591-7.
225. Titapant V, Indrasukhsri B, Lekprasert V, et al. Trihydroxy-ethylrutinosides in the treatment of hemorrhoids of pregnancy: a double-blind placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2001; 84 (10): 1395-400.
226. E Rabe, J-J Guex, N Morrison, A-A Ramelet, S Schuller-Petrovi, A Scuderi, I Staelens, F Pannier. Treatment of chronic venous disease with flavonoids: recommendations for treatment and further studies. *Phlebology.* 2013 Sep; 28(6):308-19.
227. Danielsson G, Jungbeck C, Peterson K, et al. A randomized controlled trial of micronised purified flavonoid fraction vs placebo in patients with chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23:73- 6.
228. Gohel MS, Davies AH. Pharmacological treatment in patients with C4, C5 and C6 venous disease. *Phlebology* 2010; 25(Suppl 1):35- 41.
229. Poynard T, Valterio C. Meta-analysis of hydroxyethylrutinosides in the treatment of chronic venous insufficiency. *Vasa* 1994;23:244 - 50
230. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:198- 208.
231. Guilhou JJ, Dereure O, Marzin L, et al. Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. *Angiology* 1997; 48:77- 85.
232. Unkauf M, Rehn D, Klinger J, et al. Investigation of the efficacy of oxerutins compared to placebo in patients with chronic venous insufficiency treated with compression stockings. *Arzneimittelforschung* 1996; 46:478- 82.
233. MacLennan WJ, Wilson J, Rattenhuber V, et al. Hydroxyethylrutinosides in elderly patients with chronic venous insufficiency: its efficacy and tolerability. *Gerontology* 1994;40:45- 52.
234. de Jongste AB, Jonker JJ, Huisman MV, et al. A double blind three center clinical trial on the short-term efficacy of O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides in patients with post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost* 1989; 62:826- 9.
235. Rabe E, Stucker M, Esperester A, et al. Efficacy and tolerability of a red-vine-leaf extract in patients suffering from chronic venous insufficiency - results of a double-blind placebo-controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41:540- 7.
236. Kalus U, Koscielny J, Grigorov A, et al. Improvement of cutaneous microcirculation and oxygen supply in

- patients with chronic venous insufficiency by orally administered extract of red vine leaves AS 195: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Drugs R D* 2004; 5:63–71.
237. Monsieur R, Van Snick G. [Efficacy of the red vine leaf extract AS 195 in chronic venous insufficiency]. *Praxis (Bern 1994)* 2006; 95:187–90.
238. Schaefer E, Peil H, Ambrosetti L, et al. Oedema protective properties of the red vine leaf extract AS 195 (*Folia Vitis vinifera*) in the treatment of chronic venous insufficiency. A 6-week observational clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2003; 53:243–6.
239. Kiesewetter H, Koscielny J, Kalus U, et al. Efficacy of orally administered extract of red vine leaf AS 195 (*folia Vitis vinifera*) in chronic venous insufficiency (stages I-II). A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Arzneimittelforschung* 2000;50:109–17.
240. Nuzum DS, Gebru TT, Kouzi SA. Pycnogenol for chronic venous insufficiency. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:1589–90, 1599–1601
241. Schoonees A, Visser J, Musekiwa A, et al. Pycnogenol(R) for the treatment of chronic disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD008294.
242. Arcangeli P. Pycnogenol in chronic venous insufficiency. *Fitoterapia* 2000;71:236–44.
243. Dominguez C, Brautigam I, Gonzalez E, et al. Therapeutic effects of hidrosmin on chronic venous insufficiency of the lower limbs. *Curr Med Res Opin* 1992; 12:623–30.
244. Guillot B, Guillou JJ, de Champvalins M, et al. A long term treatment with a venotonic drug. Results on efficacy and safety of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 1989; 8:67–71.
245. Kienzler JL, Sallin D, Schifflers MH, et al. Pharmacokinetics of mono-3' - and mono-4' -0-(beta-hydroxyethyl)- rutoside derivatives, after single doses of Venoruton powder in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:395–402.
246. Sakai-Kashiwabara, M., and K. Asano. 2013. Inhibitory action of quercetin on eosinophil activation in vitro. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013:1.
247. Zhu, S., H. Wang, J. Zhang, C. Yu, C. Liu, H. Sun, Y. Wu, Y. Wang, and X. Lin. 2019. Antiasthmatic activity of quercetin glycosides in neonatal asthmatic rats. *3 Biotech* 9 (5):189.
248. Rogerio, A. P., C. L. Dora, E. L. Andrade, J. S. Chaves, L. F. Silva, E. Lemos-Senna, and J. B. Calixto. 2010. Anti-inflammatory effect of quercetin-loaded micro emulsion in the airways allergic inflammatory model in mice. *Pharmacological Research* 61 (4):288–97.
249. Townsend, E. A., and C. W. Emala. 2013. Quercetin acutely relaxes airway smooth muscle and potentiates b-agonist-induced relaxation via dual phosphodiesterase inhibition of PLCb and PDE4. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 305 (5):L396–L403.
250. Morteza Jafarinia, Mahnaz Sadat Hosseini, Neda kasiri, Niloofar Fazel, Farshid Fathi, Mazdak Ganjalikhani Hakemi & Nahid Eskandari. Quercetin with the potential effect on allergic diseases. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 16, Article number: 36 (2020).
251. Mlcek, J., T. Jurikova, S. Skrovankova, and J. Sochor. 2016. Quercetin and its anti-allergic immune response. *Molecules* 21 (5):623.
252. Dorsch, W., M. Bittinger, A. Kaas, A. Muller, B. Kreher, and H. € Wagner. 1992. Antiasthmatic effects of Galphimia glauca, gallic acid, and related compounds prevent allergen- and platelet-activating factor-induced bronchial obstruction as well as bronchial hyper reactivity in guinea pigs. *International Archives of Allergy and Immunology* 97 (1):1–7.
253. Rogerio, A., A. Kanashiro, C. Fontanari, E. V. da Silva, Y. Lucisano Valim, E. Soares, and L. Faccioli. 2007. Anti-inflammatory activity of quercetin and isoquercitrin in experimental murine allergic asthma. *Inflammation Research* 56 (10):402–8.
254. Edo Y, Otaki A, Asano K. Quercetin enhances the thioredoxin production of nasal epithelial cells in vitro and in vivo. *Medicines*. 2018; 5(4):124.
255. Castangia I, et al. Fabrication of quercetin and curcumin bionanovesicles for the prevention and rapid regeneration of full-thickness skin defects on mice. *Acta Biomater*. 2014;10(3):1292–300.
256. Sarah M Schober, Wiebke K Peitsch, Gisela Bonsmann, Dieter Metz, Kai Thomas, Tobias Goerge, Thomas A Luger, Stefan W Schneider. Early treatment with rutoside and ascorbic acid is highly effective for progressive pigmented purpuric dermatosis. *Dtsch Dermatol Ges*. 2014 Dec; 12(12):1112-9.
257. Morquette AJ, Lee JB, Grossman SK, Hsu S. Cureus. Rutoside and Ascorbic Acid in the Treatment of Sharnberg Pigmented Purpuric Dermatitis. 2021 Apr 20; 13(4):e14592.
258. U Reinhold, S Seiter, S Ugurel, W Tilgen. Treatment of progressive pigmented purpura with oral bioflavonoids and ascorbic acid: an open pilot study in 3 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Aug;41(2 Pt 1):207-8.
259. Fred Laufer. The treatment of progressive pigmented purpura with ascorbic acid and a bioflavonoid rutoside. *J Drugs Dermatol*. 2006 Mar; 5(3):290-3.
260. Allison DG, Cronin MA, Hawker J, Freeman S., Influence of Cranberry Juice on Attachment of *Escherichia coli* to Glass. *J Basic Microbiol*. 2000; 40(1):3-6. 2000.
261. Howell AB, Leahy M, Kurowska E, Guthrie N. In vivo Evidence that Cranberry Proanthocyanidins Inhibit Adherence of p-fimbriated *E. coli* Bacteria to Uroepithelial Cells, Federation of American Societies for experimental Biology Journal, 2001;15:A284.
262. Avom J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, et al. Reduction of Bacteriuria and Pyruia After Using Cranberry Juice. *JAMA* 1994;272:590. 1994
263. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: A randomized controlled trial. *Mayo Clin. Proc.* 2012; (87), 143–150.
264. Kiel RJ, Nachelsky J, Robbins B. Does Cranberry Juice Prevent or Treat Urinary Tract Infection, *J Fam Pract* 2003;52(2):154-55
265. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, et al. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: Results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:23–30.
266. Stothers, L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol*. 2002; 9:1558–1562.
267. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, et al. Randomized trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001; 322:1571.
268. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, et al. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009;63:389–395.
269. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S S, et al. Cranberries vs. antibiotics to prevent urinary tract infections: A randomized double-blind non inferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med*. 2011; 171:1270–1278.
270. Nowack R. Cranberry juice-- a well-characterized folk-remedy against bacterial urinary tract infection. *Wien Med Wochenschr*. 2007;157(13-14):325-30.
271. Manisha Juthani-Mehta et al. Effect of Cranberry Capsules on Bacteriuria Plus Pyuria Among Older Women in Nursing Homes: A Randomized

- Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Nov 8; 316(18):1879-1887.
272. Andrea Occhipinti, Antonio Germano, Massimo E Maffei. Prevention of Urinary Tract Infection with Oximacro, A Cranberry Extract with a High Content of A-Type Proanthocyanidins: A Pre-Clinical Double-Blind Controlled Study. *Urol J* 2016 Apr 16; 13(2):2640-9.
  273. A Ledda, G Belcaro, M Dugall, A Riva, S Togni, R Eggenhoffner, L Giacomelli. Highly standardized cranberry extract supplementation (Anthocran®) as prophylaxis in young healthy subjects with recurrent urinary tract infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Jan;21(2):389-393.
  274. V Letouzey, D Ulrich, C Demattei, S Alonso, S Huberlant, J-P Lavigne, R de Tayrac. Cranberry capsules to prevent nosocomial urinary tract bacteriuria after pelvic surgery: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2017 May; 124(6):912-917.
  275. "Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to CranMax® and reduction of the risk of urinary tract infection by inhibiting the adhesion of certain bacteria in the urinary tract pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006". *EFSA Journal*. 12 (5): 3657 (11 pgs). 2014.
  276. Luís, Â; Domingues, F; Pereira, L (10 March 2017). "Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials". *Journal of Urology*. 198 (3): 614–621.
  277. "Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/ CUA/ SUFU Guideline (2019)". [www.auanet.org](http://www.auanet.org). American Urological Association. 2019.
  278. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015;22(11):1155-1172; quiz 1173-1154.
  279. Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, Suckling JA, Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD004143.
  280. Hardie C, Bain C, Walters M. Hormone replacement therapy: the risks and benefits of treatment. *J R Coll Physicians Edinb*. 2009;39(4):324-326.
  281. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006; 295(17):2057-2071.
  282. Messina M. Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2014;100 Suppl 1:423S-430S.
  283. Bolanos R, Del Castillo A, Francia J. Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2010; 17(3):660-666.
  284. Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*. 2015; 18(2):260-269.
  285. Franco OH, Chowdhury R, Troup J, et al. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016; 315(23):2554-2563.
  286. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2006; 55(3):203-211.
  287. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12):CD001395.
  288. North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause*. 2011; 18(7):732-753.
  289. Taku K, Melby MK, Kronenberg F, Kurzer MS, Messina M. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2012; 19(7):776-790.
  290. Williamson-Hughes PS, Flickinger BD, Messina MJ, Empie MW. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies. *Menopause*. 2006;13(5):831-839.
  291. Li L, Xu L, Wu J, Dong L, Zhao S, Zheng Q. Comparative efficacy of non-hormonal drugs on menopausal hot flashes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(9):1051-1058.
  292. Melby MK, Lock M, Kaufert P. Culture and symptom reporting at menopause. *Hum Reprod Update*. 2005;11(5):495-512.
  293. Newton KM, Reed SD, Uchiyama S, et al. A cross-sectional study of equol producer status and self-reported vasomotor symptoms. *Menopause*. 2015;22(5):489-495.
  294. Setchell KD, Clerici C. Equol: history, chemistry, and formation. *J Nutr*. 2010;140(7):1355S-1362S
  295. Setchell KD, Clerici C, Lephart ED, et al. S-equol, a potent ligand for estrogen receptor beta, is the exclusive enantiomeric form of the soy isoflavone metabolite produced by human intestinal bacterial flora. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(5):1072-1079.
  296. Jou HJ, Wu SC, Chang FW, Ling PY, Chu KS, Wu WH. Effect of intestinal production of equol on menopausal symptoms in women treated with soy isoflavones. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;102(1):44-49.
  297. Setchell KD, Cole SJ. Method of defining equol-producer status and its frequency among vegetarians. *J Nutr*. 2006;136(8):2188-2193.
  298. Utian WH, Jones M, Setchell KD. S-equol: a potential nonhormonal agent for menopause-related symptom relief. *J Women's Health (Larchmt)*. 2015;24(3):200-208.
  299. Aso T, Uchiyama S, Matsumura Y, et al. A natural S-equol supplement alleviates hot flushes and other menopausal symptoms in equol nonproducing postmenopausal Japanese women. *J Women's Health (Larchmt)*. 2012;21(1):92-100.
  300. Jenks BH, Iwashita S, Nakagawa Y, et al. A pilot study on the effects of S-equol compared to soy isoflavones on menopausal hot flash frequency. *J Women's Health (Larchmt)*. 2012;21(6):674-682.
  301. Schmidt M, Arjomand-Wolkart K, Birkhauser MH, et al. Consensus: soy isoflavones as a first-line approach to the treatment of menopausal vasomotor complaints. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(6):427-430.
  302. Yang CS, Hong J. Prevention of chronic diseases by tea: Possible mechanisms and human relevance. *Annu Rev Nutr* 2013; 33: 161–181.
  303. Donà M, Dell'Aica I, Calabrese F, Benelli R, Morini M, Albini A et al. Neutrophil restraint by green tea: inhibition of inflammation, associated angiogenesis, and pulmonary fibrosis. *J Immunol* 2003; 170: 4335–4341.
  304. Ahmed S, Wang N, Lalonde M, Goldberg VM, Haqqi TM. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG) differentially inhibits interleukin-1 $\beta$ -induced expression of matrix metalloproteinase-1 and-13 in human chondrocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 767–773.
  305. Roccaro AS, Blanco AR, Giuliano F, Rusciano D, Enea V. Epigallocatechin-gallate enhances the activity of tetracycline in staphylococci by inhibiting its efflux from bacterial cells. *Antimicrob Agents Ch* 2004; 48: 1968–1973.
  306. Oak M-H, El Bedoui J, Schini-Kerth VB. Antiangiogenic properties of natural polyphenols from red wine and green tea. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 1–8.
  307. Zhang Y-M, Rock CO. Evaluation of epigallocatechin gallate and related

- plant polyphenols as inhibitors of the FabG and FabI reductases of bacterial type II fatty-acid synthase. *J Biol Chem* 2004; 279: 30994–31001.
308. Weber JM, Ruzindana-Umunyana A, Imbeault L, Sircar S. Inhibition of adenovirus infection and adenain by green tea catechins. *Antivir Res* 2003; 58: 167–173.
309. Weinreb O, Mandel S, Amit T, Youdim MB. Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Nutr Biochem* 2004; 15: 506–516.
310. J Huang, Y Wang, Z Xie, Y Zhou, Y Zhang, X Wan. The anti-obesity effects of green tea in human intervention and basic molecular studies. *European Journal of Clinical Nutrition* volume 68, pages 1075–1087 (2014).
311. Balentine DA, Wiseman SA, Bouwens LC. The chemistry of tea flavonoids. *Crit Rev Food Sci* 1997; 37: 693–704.
312. Yang CS, Landau JM. Effects of tea consumption on nutrition and health. *J Nutr* 2000; 130: 2409–2412.
313. Rains TM, Agarwal S, Maki KC. Anti-obesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 1–7.
314. Yang CS, Chen L, Lee M-J, Balentine D, Kuo MC, Schantz SP. Blood and urine levels of tea catechins after ingestion of different amounts of green tea by human volunteers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 351–354.
315. Furuyashiki T, Nagayasu H, Aoki Y, Bessho H, Hashimoto T, Kanazawa K et al. Tea catechin suppresses adipocyte differentiation accompanied by down-regulation of PPAR $\gamma$ 2 and C/EBP $\alpha$  in 3T3-L1 cells. *Biosci Biotech Biochem* 2004; 68: 2353–2359.
316. Chan CY, Wei L, Castro-Muñozledo F, Koo WL. (-)-Epigallocatechin-3-gallate blocks 3T3-L1 adipose conversion by inhibition of cell proliferation and suppression of adipose phenotype expression. *Life Sci* 2011; 89: 779–785.
317. Gupta S, Ahmad N, Nieminen A-L, Mukhtar H. Growth inhibition, cell-cycle dysregulation, and induction of apoptosis by green tea constituent (-)-epigallocatechin-3-gallate in androgen-sensitive and androgen-insensitive human prostate carcinoma cells. *Toxicol Appl Pharm* 2000; 164: 82–90.
318. Chen C, Shen G, Hebbar V, Hu R, Owuor ED, Kong A-NT. Epigallocatechin-3-gallate-induced stress signals in HT-29 human colon adenocarcinoma cells. *Carcinogenesis* 2003; 24: 1369–1378.
319. Nihal M, Ahmad N, Mukhtar H, Wood GS. Anti-proliferative and proapoptotic effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate on human melanoma: Possible implications for the chemoprevention of melanoma. *Int J Cancer* 2005; 114: 513–521.
320. Sakurai N, Mochizuki K, Kameji H, Shimada M, Goda T. (-)-Epigallocatechin gallate enhances the expression of genes related to insulin sensitivity and adipocyte differentiation in 3T3-L1 adipocytes at an early stage of differentiation. *Nutrition* 2009; 25: 1047–1056.
321. Morikawa K, Ikeda C, Nonaka M, Pei S, Mochizuki M, Mori A et al. Epigallocatechin gallate-induced apoptosis does not affect adipocyte conversion of preadipocytes. *Cell Biol Int* 2007; 31: 1379–1387.
322. Löest HB, Noh SK, Koo SI. Green tea extract inhibits the lymphatic absorption of cholesterol and  $\alpha$ -tocopherol in ovariectomized rats. *J Nutr* 2002; 132: 1282–1288.
323. Juhel C, Armand M, Pafumi Y, Rosier C, Vandermander J, Lairon D. Green tea extract (AR25®) inhibits lipolysis of triglycerides in gastric and duodenal medium in vitro. *J Nutr Biochem* 2000; 11: 45–51.
324. Gondoin A, Grussu D, Stewart D, McDougall GJ. White and green tea polyphenols inhibit pancreatic lipase in vitro. *Food Res Int* 2010; 43: 1537–1544.
325. Ikeda I, Tsuda K, Suzuki Y, Kobayashi M, Unno T, Tomoyori H et al. Tea catechins with a galloyl moiety suppress postprandial hypertriglycerolemia by delaying lymphatic transport of dietary fat in rats. *J Nutr* 2005; 135: 155–159.
326. Grove KA, Sae-tan S, Kennett MJ, Lambert JD. (-)-Epigallocatechin-3-gallate inhibits pancreatic lipase and reduces body weight gain in high fat-fed obese mice. *Obesity* 2012; 20: 2311–2311.
327. Wu X, He W, Li Y, Zhang H, Liu Z, Wang W et al. Characterization of binding interactions of (-)-epigallocatechin-3-gallate from green tea and lipase. *J Agric Food Chem* 2013; 61: 8829–8835.
328. Armand M, Pasquier B, André M, Borel P, Senft M, Peyrot J et al. Digestion and absorption of 2 fat emulsions with different droplet sizes in the human digestive tract. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 1096–1106.
329. Shishikura Y, Khokhar S, Murray BS. Effects of tea polyphenols on emulsification of olive oil in a small intestine model system. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 1906–1913.
330. Qin B, Dawson HD, Schoene NW, Polansky MM, Anderson RA. Cinnamon polyphenols regulate multiple metabolic pathways involved in insulin signaling and intestinal lipoprotein metabolism of small intestinal enterocytes. *Nutrition* 2012; 28: 1172–1179.
331. He Q, Lv Y, Yao K. Effects of tea polyphenols on the activities of  $\alpha$ -amylase, pepsin, trypsin and lipase. *Food Chem* 2007; 101: 1178–1182.
332. Naz S, Siddiqi R, Dew TP, Williamson G. Epigallocatechin-3-gallate inhibits lactase but is alleviated by salivary proline-rich proteins. *J Agr Food Chem* 2011; 59: 2734–2738.
333. Koh LW, Wong LL, Loo YY, Kasapis S, Huang D. Evaluation of different teas against starch digestibility by mammalian glycosidases. *J Agr Food Chem* 2010; 58: 148–154.
334. Forester SC, Gu Y, Lambert JD. Inhibition of starch digestion by the green tea polyphenol, (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56: 1647–1654.
335. Matsui T, Tanaka T, Tamura S, Toshima A, Tamaya K, Miyata Y et al.  $\alpha$ -Glycosidase inhibitory profile of catechins and theaflavins. *J Agr Food Chem* 2007; 55: 99–10.
336. Lo Piparo E, Scheib H, Frei N, Williamson G, Grigorov M, Chou CJ. Flavonoids for controlling starch digestion: structural requirements for inhibiting human  $\alpha$ amylase. *J Med Chem* 2008; 51: 3555–3561.
337. Shimizu M, Kobayashi Y, Suzuki M, Satsu H, Miyamoto Y. Regulation of intestinal glucose transport by tea catechins. *Biofactors* 2000; 13: 61–65.
338. Hossain SJ, Kato H, Aoshima H, Yokoyama T, Yamada M, Hara Y. Polyphenol-induced inhibition of the response of Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter expressed in *Xenopus* oocytes. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 5215–521.
339. Liu J, Wang M, Peng S, Zhang G. Effect of green tea catechins on the postprandial glycemic response to starches differing in amylose content. *J Agric Food Chem* 2011; 59: 4582–4588.
340. Kim HJ, Jeon SM, Lee MK, Jung UJ, Shin SK, Choi MS. Antilipogenic effect of green tea extract in C57BL/6J-Lep<sup>ob/ob</sup> mice. *Phytother Res* 2009; 23: 467–471.
341. Murase T, Nagasawa A, Suzuki J, Hase T, Tokimitsu I. Beneficial effects of tea catechins on diet-induced obesity: stimulation of lipid catabolism in the liver. *Int J Obesity* 2002; 26: 1459–1464.
342. Osada K, Funayama M, Fuchi S, Sami M, Ohta Y, Kanda T et al. Effects of dietary procyanidins and tea polyphenols on adipose tissue mass and fatty acid metabolism in rats on a high fat diet. *J Oleo Sci* 2006; 55: 79–89.
343. Li RW, Douglas TD, Maiyoh GK, Adeli K, Theriault AG. Green tea leaf extract improves lipid and glucose homeostasis in a fructose-fed insulin-resistant hamster model. *J Ethnopharmacol*

- 2006; 104: 24–31.
344. Chen N, Bezzina R, Hinch E, Lewandowski PA, Cameron-Smith D, Mathai ML et al. Green tea, black tea, and epigallocatechin modify body composition, improve glucose tolerance, and differentially alter metabolic gene expression in rats fed a high-fat diet. *Nutr Res* 2009; 29: 784–793.
  345. Hasumura T, Shimada Y, Kuroyanagi J, Nishimura Y, Meguro S, Takema Y et al. Green tea extract suppresses adiposity and affects the expression of lipid metabolism genes in diet-induced obese zebra fish. *Nutr Metab* 2012; 9: 1–7.
  346. Huang J, Zhang Y, Zhou Y, Zhang Z, Xie Z, Zhang J et al. Green tea polyphenols alleviate obesity in broiler chickens through the regulation of lipid-metabolism-related genes and transcription factor expression. *J Agric Food Chem* 2013; 61: 8565–8572.
  347. Yasui K, Paeng N, Miyoshi N, Suzuki T, Taguchi K, Ishigami Y et al. Effects of a catechin-free fraction derived from green tea on gene expression of enzymes related to lipid metabolism in the mouse liver. *Biomed Res* 2012; 33: 9–13.
  348. Lu C, Zhu W, Shen CL, Gao W. Green tea polyphenols reduce body weight in rats by modulating obesity-related genes. *PLoS One* 2012; 7: e38332
  349. Lee MS, Kim CT, Kim Y. Green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate reduces body weight with regulation of multiple genes expression in adipose tissue of diet induced obese mice. *Ann Nutr Metab* 2009; 54: 151–157.
  350. Serisier S, Leray V, Poudroux W, Magot T, Ouguerram K, Nguyen P. Effects of green tea on insulin sensitivity, lipid profile and expression of PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  and their target genes in obese dogs. *Br J Nutr* 2008; 99: 1208–1216.
  351. Park HJ, DiNatale DA, Chung MY, Park YK, Lee JY, Koo SI et al. Green tea extract attenuates hepatic steatosis by decreasing adipose lipogenesis and enhancing hepatic antioxidant defenses in ob/ob mice. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 393–400.
  352. Lee MS, Kim CT, Kim IH, Kim Y. Inhibitory effects of green tea catechin on the lipid accumulation in 3T3-L1 adipocytes. *Phytother Res* 2009; 23: 1088–1091.
  353. Wolfram S, Raederstorff D, Wang Y, Teixeira SR, Elste V, Weber P. TEAVI-GO (epigallocatechin gallate) supplementation prevents obesity in rodents by reducing adipose tissue mass. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 54–63.
  354. Ashida H, Furuyashiki T, Nagayasu H, Bessho H, Sakakibara H, Hashimoto T et al. Anti-obesity actions of green tea: possible involvements in modulation of the glucose uptake system and suppression of the adipogenesis-related transcription factors. *Biofactors* 2004; 22: 135–140.
  355. Chantre P, Lairon D. Recent findings of green tea extract AR25 (Exolise) and its activity for the treatment of obesity. *Phytomedicine* 2002; 9: 3–8.
  356. Basu A, Sanchez K, Leyva MJ, Wu M, Betts NM, Aston CE et al. Green tea supplementation affects body weight, lipids, and lipid peroxidation in obese subjects with metabolic syndrome. *J Am Coll Nutr* 2010; 29: 31–40.
  357. Brown AL, Lane J, Holyoak C, Nicol B, Mayes AE, Dadd T. Health effects of green tea catechins in overweight and obese men: a randomized controlled crossover trial. *Br J Nutr* 2011; 106: 1880–1889.
  358. Suliburska J, Bogdanski P, Szulinska M, Stepien M, Pupek-Musialik D, Jablecka A. Effects of green tea supplementation on elements, total antioxidants, lipids, and glucose values in the serum of obese patients. *Biol Trace Elem Res* 2012; 149: 315–322.
  359. Hill AM, Coates AM, Buckley JD, Ross R, Thielecke F, Howe PR. Can EGCG reduce abdominal fat in obese subjects? *J Am Coll Nutr* 2007; 26: 396S–402S.
  360. Cardoso GA, Salgado JM, Cesar Mde C, Donado-Pestana CM. The effects of green tea consumption and resistance training on body composition and resting metabolic rate in overweight or obese women. *J Med Food* 2013; 16: 120–127.
  361. Maki KC, Reeves MS, Farmer M, Yasunaga K, Matsuo N, Katsuragi Y et al. Green tea catechin consumption enhances exercise-induced abdominal fat loss in overweight and obese adults. *J Nutr* 2009; 139: 264–270.
  362. Diepvens K, Kovacs EM, Vogels N, Westerterp-Plantenga MS. Metabolic effects of green tea and of phases of weight loss. *Physiol Behav* 2006; 87: 185–191.
  363. Di Pierro F, Menghi AB, Barreca A, Lucarelli M, Calandrelli A. Greenselect Phytosome as an adjunct to a low-calorie diet for treatment of obesity: a clinical trial. *Altern Med Rev* 2009; 14: 154–160.
  364. Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MP, Kovacs EM. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. *Obes Res* 2005; 13: 1195–1204.
  365. Belza A, Frandsen E, Kondrup J. Body fat loss achieved by stimulation of thermogenesis by a combination of bioactive food ingredients: a placebo-controlled, double-blind 8-week intervention in obese subjects. *Int J Obesity* 2007; 31: 121–130.
  366. Lenon GB, Li KX, Chang YH, Yang AW, Da Costa C, Li CG et al. Efficacy and safety of a Chinese herbal medicine formula (RCM-104) in the management of simple obesity: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Evid Based Compl Alternat Med* 2012; 2012: 1–11.
  367. Kovacs EM, Lejeune MP, Nijs I, Westerterp-Plantenga MS. Effects of green tea on weight maintenance after body-weight loss. *Br J Nutr* 2004; 91: 431–437.
  368. Chan CC, Koo MW, Ng EH, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. Effects of Chinese green tea on weight, and hormonal and biochemical profiles in obese patients with polycystic ovary syndrome—a randomized placebo-controlled trial. *J Soc Gynecol Invest* 2006; 13: 63–68.
  369. Hsu C, Liao Y, Lin S, Tsai T, Huang C, Chou P. Does supplementation with green tea extract improve insulin resistance in obese type 2 diabetics? A randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Altern Med Rev* 2011; 16: 157–163.
  370. Nagao T, Komine Y, Soga S, Meguro S, Hase T, Tanaka Y et al. Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 122–129.
  371. Hsu CH, Tsai TH, Kao YH, Hwang KC, Tseng TY, Chou P. Effect of green tea extract on obese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2008; 27: 363–370.
  372. Nagao T, Hase T, Tokimitsu I. A green tea extract high in catechins reduces body fat and cardiovascular risks in humans. *Obesity* 2007; 15: 1473–1483.
  373. Wang H, Wen Y, Du Y, Yan X, Guo H, Rycroft JA et al. Effects of catechin enriched green tea on body composition. *Obesity* 2010; 18: 773–779.
  374. Zhang Y, Yu Y, Li X, Meguro S, Hayashi S, Katashima M et al. Effects of catechin-enriched green tea beverage on visceral fat loss in adults with a high proportion of visceral fat: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Funct Foods* 2012; 4: 315–322.
  375. Auvichayapat P, Prapochanung M, Tunkamnerdthai O, Sripanidkulchai BO, Auvichayapat N, Thinkhamrop B et al. Effectiveness of green tea on weight reduction in obese Thais: a randomized, controlled trial. *Physiol Behav* 2008; 93: 486–491.
  376. Matsuyama T, Tanaka Y, Kamimaki I, Nagao T, Tokimitsu I. Catechin safely improved higher levels of fatness, blood pressure, and cholesterol in children. *Obesity* 2008; 16: 1338–1348.
  377. Kelly T, Yang W, Chen C, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005

- and projections to 2030. *Int J Obesity* 2008; 32: 1431–1437.
378. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 2006; 368: 1681–1688.
379. Indulekha K, Anjana RM, Surendar J, Mohan V. Association of visceral and subcutaneous fat with glucose intolerance, insulin resistance, adipocytokines and inflammatory markers in Asian Indians (CURES-113). *Clin Biochem* 2011; 44: 281–287.
380. Bérubé-Parent S, Pelletier C, Doré J, Tremblay A. Effects of encapsulated green tea and Guarana extracts containing a mixture of epigallocatechin-3-gallate and caffeine on 24 h energy expenditure and fat oxidation in men. *Br J Nutr* 2005;94: 432.
381. Boschmann M, Thielecke F, Franke G, Adams F, Birkenfeld A, Luft F et al. Evaluation of EGCG on thermogenesis and fat oxidation. *Am J Clin Nutr* 2007; 25:441–449?
382. Aizaki T, Osaka M, Hara H, et al. Hypokalemia with syncope caused by habitual drinking of oolong tea. *Intern Med*. 1999; 38(3):252-256.
383. Trewby PN, Rutter MD, Earl UM, Sattar MA. Teapot myositis. *Lancet*. 1998; 351(9111):1248.
384. Finsterer J. Earl Grey tea intoxication. *Lancet*. 2002; 359(9316):1484.
385. Syed F, Mena-Gutierrez A, Ghaffar U. A case of iced-tea nephropathy. *N Engl J Med*. 2015; 372(14):1377-1378.
386. Izuora K, Twombly JG, Whitford GM, Demertzis J, Pacifici R, Whyte MP. Skeletal fluorosis from brewed tea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(8):2318-2324.
387. Kakumanu N, Rao SD. Images in clinical medicine. Skeletal fluorosis due to excessive tea drinking. *N Engl J Med*. 2013; 368(12):1140.
388. Whyte MP, Totty WG, Lim VT, Whitford GM. Skeletal fluorosis from instant tea. *J Bone Miner Res*. 2008; 23(5):759-769.
389. Gleason CE, Carlsson CM, Barnett JH, et al. A preliminary study of the safety, feasibility and cognitive efficacy of soy isoflavone supplements in older men and women. *Age Ageing*. 2009; 38(1):86-93.
390. Allred CD, Allred KF, Ju YH, Virant SM, Helferich WG. Soy diets containing varying amounts of genistein stimulate growth of estrogen-dependent (MCF-7) tumors in a dose-dependent manner. *Cancer Res*. 2001; 61(13):5045-5050.
391. Ju YH, Allred CD, Allred KF, Karko KL, Doerge DR, Helferich WG. Physiological concentrations of dietary genistein dose-dependently stimulate growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) tumors implanted in athymic nude mice. *J Nutr*. 2001;131(11):2957-2962.
392. Ju YH, Doerge DR, Allred KF, Allred CD, Helferich WG. Dietary genistein negates the inhibitory effect of tamoxifen on growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) cells implanted in athymic mice. *Cancer Res*. 2002; 62(9):2474-2477.
393. Liu B, Edgerton S, Yang X, et al. Low-dose dietary phytoestrogen abrogates tamoxifen-associated mammary tumor prevention. *Cancer Res*. 2005; 65(3):879-886.
394. Constantinou AI, Lantvit D, Hawthorne M, Xu X, van Breemen RB, Pezzuto JM. Chemopreventive effects of soy protein and purified soy isoflavones on DMBA-induced mammary tumors in female Sprague-Dawley rats. *Nutr Cancer*. 2001; 41(1-2):75-81.
395. Tanos V, Brzezinski A, Drize O, Strauss N, Peretz T. Synergistic inhibitory effects of genistein and tamoxifen on human dysplastic and malignant epithelial breast cells in vitro. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002; 102(2):188-194.
396. Petrakis NL, Barnes S, King EB, et al. Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5(10):785-794.
397. Hargreaves DF, Potten CS, Harding C, et al. Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(11):4017-4024.
398. Sartippour MR, Rao JY, Apple S, et al. A pilot clinical study of short-term isoflavone supplements in breast cancer patients. *Nutr Cancer*. 2004;49(1):59-65.
399. Shu XO, Zheng Y, Cai H, et al. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA*. 2009;302(22):2437-2443.
400. Caan B, Sternfeld B, Gunderson E, Coates A, Quesenberry C, Slattery ML. Life After Cancer Epidemiology (LACE) Study: a cohort of early stage breast cancer survivors (United States). *Cancer Causes Control*. 2005;16(5):545-556
401. Pierce JP, Faerber S, Wright FA, et al. A randomized trial of the effect of a plant-based dietary pattern on additional breast cancer events and survival: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Study. *Control Clin Trials*. 2002;23(6):728-756.
402. Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, et al. Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96(1):123-132.
403. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(4):243-274.p
404. Duffy C, Perez K, Partridge A. Implications of phytoestrogen intake for breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 2007; 57(5):260-277.
405. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Soy protein-based formulas: recommendations for use in infant feeding. *Pediatrics*. 1998; 101(1 Pt 1):148-153.
406. Bhatia J, Greer F. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics*. 2008;121(5):1062-1068.
407. Setchell KD, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi JE. Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68(6 Suppl):1453S-1461S.
408. Setchell KD, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi JE. Exposure of infants to phytoestrogens from soy-based infant formula. *Lancet*. 1997; 350(9070):23-27.
409. Vandenplas Y, Castrellon PG, Rivas R, et al. Safety of soya-based infant formulas in children. *Br J Nutr*. 2014;111(8):1340-1360.
410. Andres A, Cleves MA, Bellando JB, Pivik RT, Casey PH, Badger TM. Developmental status of 1-year-old infants fed breast milk, cow's milk formula, or soy formula. *Pediatrics*. 2012; 129(6):1134-1140.
411. Malloy MH, Berendes H. Does breast-feeding influence intelligence quotients at 9 and 10 years of age? *Early Hum Dev*. 1998; 50(2):209-217.
412. Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE, et al. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *JAMA*. 2001;286(7):807-814.
413. Andres A, Moore MB, Linam LE, Casey PH, Cleves MA, Badger TM. Compared with feeding infants breast milk or cow-milk formula, soy formula feeding does not affect subsequent reproductive organ size at 5 years of age. *J Nutr*. 2015; 145(5):871-875.
414. Westmark CJ. Soy Infant Formula may be Associated with Autistic Behaviors. *Autism Open Access*. 2013; 3.
415. Westmark CJ. Soy infant formula and seizures in children with autism: a retrospective study. *PLoS One*. 2014;9(3):e80488.
416. Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Anti-thyroid isoflavones from soybean: isolation, characterization, and mechanisms of action. *Biochem Pharmacol*. 1997; 54(10):1087-1096.
417. Doerge DR, Sheehan DM. Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environ Health Perspect*. 2002; 110 Suppl 3:349-353.

418. Messina M, Redmond G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature. *Thyroid*. 2006; 16(3):249-258.
419. Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ, Greger NG, Postellon DC. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of the literature. *Pediatrics*. 1995; 96(1 Pt 1):148-150.
420. Bruce B, Messina M, Spiller GA. Isoflavone supplements do not affect thyroid function in iodine-replete postmenopausal women. *J Med Food*. 2003; 6(4):309-316.
421. Persky VW, Turyk ME, Wang L, et al. Effect of soy protein on endogenous hormones in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75(1):145-153.
422. Duncan AM, Merz BE, Xu X, Nagel TC, Phipps WR, Kurzer MS. Soy isoflavones exert modest hormonal effects in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(1):192-197.
423. Duncan AM, Underhill KE, Xu X, Lavalleur J, Phipps WR, Kurzer MS. Modest hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(10):3479-3484.
424. Dillingham BL, McVeigh BL, Lampe JW, Duncan AM. Soy protein isolates of varied isoflavone content do not influence serum thyroid hormones in healthy young men. *Thyroid*. 2007; 17(2):131-137.
425. Messina M. Soybean isoflavone exposure does not have feminizing effects on men: a critical examination of the clinical evidence. *Fertil Steril*. 2010; 93(7):2095-2104.
426. Hamilton-Reeves JM, Vazquez G, Duval SJ, Phipps WR, Kurzer MS, Messina MJ. Clinical studies show no effects of soy protein or isoflavones on reproductive hormones in men: results of a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2010; 94(3):997-1007.
427. Cederroth CR, Zimmermann C, Nef S. Soy, phytoestrogens and their impact on reproductive health. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 355(2):192-200.
428. Harwood M, Danielewska-Nikiel B, Borzelleca JF, Flamm GW, Williams GM, Lines TC. A critical review of the data related to the safety of Quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties. *Food Chem Toxicol*. 2007; 45(11):2179-2205.
429. Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Rajfer J. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology*. 1999; 54(6):960-963.
430. Ferry DR, Smith A, Malkhandi J, et al. Phase I clinical trial of the flavonoid quercetin: pharmacokinetics and evidence for in vivo tyrosine kinase inhibition. *Clin Cancer Res*. 1996; 2(4):659-668.
431. Jatoi A, Ellison N, Burch PA, et al. A phase II trial of green tea in the treatment of patients with androgen independent metastatic prostate carcinoma. *Cancer*. 2003; 97(6):1442-1446.
432. Pisters KM, Newman RA, Coldman B, et al. Phase I trial of oral green tea extract in adult patients with solid tumors. *J Clin Oncol*. 2001; 19(6):1830-1838.
433. Sarma DN, Barrett ML, Chavez ML, et al. Safety of green tea extracts: a systematic review by the US Pharmacopeia. *Drug Saf*. 2008; 31(6):469-484.
434. Mazzanti G, Di Sotto A, Vitalone A. Hepatotoxicity of green tea: an update. *Arch Toxicol*. 2015; 89(8):1175-1191.
435. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific opinion on the safety of green tea catechins. *EFSA Journal* Volume 16, Issue 4. First published: 18 April 2018.
436. Murakami A, 2014. Dose-dependent functionality and toxicity of green tea polyphenols in experimental rodents. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 557, 3–10.
437. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 462: Moderate caffeine consumption during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2010; 116(2 Pt 1):467-468.
438. Li J, Zhao H, Song JM, Zhang J, Tang YL, Xin CM. A meta-analysis of risk of pregnancy loss and caffeine and coffee consumption during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015; 130(2):116-122.
439. Rhee J, Kim R, Kim Y, et al. Maternal Caffeine Consumption during Pregnancy and Risk of Low Birth Weight: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*. 2015; 10(7):e0132334.
440. Li Y, Paxton JW. The effects of flavonoids on the ABC transporters: consequences for the pharmacokinetics of substrate drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013; 9(3):267-285.
441. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75(1):13-33.
442. Freedman JE, Parker C, 3rd, Li L, et al. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation*. 2001; 103(23):2792-2798.
443. Keevil JG, Osman HE, Reed JD, Folts JD. Grape juice, but not orange juice or grapefruit juice, inhibits human platelet aggregation. *J Nutr*. 2000; 130(1):53-56.
444. Polagruto JA, Schramm DD, Wang-Polagruto JF, Lee L, Keen CL. Effects of flavonoid-rich beverages on prostacyclin synthesis in humans and human aortic endothelial cells: association with ex vivo platelet function. *J Med Food*. 2003; 6(4):301-308.
445. Murphy KJ, Chronopoulos AK, Singh I, et al. Dietary flavanols and procyanidin oligomers from cocoa (Theobroma cacao) inhibit platelet function. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77(6):1466-1473.
446. Natural Medicines. Hesperidin Professional Monograph; 2015.
447. Bailey DG, Dresser GK. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004; 4(5):281-297.
448. Bailey DG, Dresser G, Arnold JM. Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ*. 2013; 185(4):309-316.
449. Cambria-Kiely JA. Effect of soy milk on warfarin efficacy. *Ann Pharmacotherapy*. 2002; 36(12):1893-1896.
450. Jabbar MA, Larrea J, Shaw RA. Abnormal thyroid function tests in infants with congenital hypothyroidism: the influence of soy-based formula. *J Am Coll Nutr*. 1997; 16(3):280-282.
451. Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. *Endocr Pract*. 2001; 7(3):193-194.
452. Liu ZM, Chen YM, Ho SC. Effects of soy intake on glycemic control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93(5):1092-1101.
453. Li Z, Hong K, Saltsman P, et al. Long-term efficacy of soy-based meal replacements vs an individualized diet plan in obese type II DM patients: relative effects on weight loss, metabolic parameters, and C-reactive protein. *Eur J Clin Nutr*. 2005; 59(3):411-418.
454. Toro-Funes N, Bosch-Fuste J, Latorre-Moratalla ML, Veciana-Nogues MT, Vidal-Carou MC. Biologically active amines in fermented and non-fermented commercial soybean products from the Spanish market. *Food Chem*. 2015; 173:1119-1124.
455. Kim EY, Ham SK, Shigenaga MK, Han O. Bioactive dietary polyphenolic compounds reduce nonheme iron transport across human intestinal cell monolayers. *J Nutr*. 2008; 138(9):1647-1651.
456. Thankachan P, Walczyk T, Muthayya S, Kurpad AV, Hurrell RF. Iron absorption in young Indian women: the interaction of iron status with the influence of tea and ascorbic acid. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(4):881-886.
457. Hurrell RF, Reddy M, Cook JD. Inhi-

- bition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br J Nutr.* 1999;81(4):289-295
458. Zijp IM, Korver O, Tijburg LB. Effect of tea and other dietary factors on iron absorption. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2000;40(5):371-398.
459. Ma Q, Kim EY, Lindsay EA, Han O. Bioactive dietary polyphenols inhibit heme iron absorption in a dose-dependent manner in human intestinal Caco-2 cells. *J Food Sci.* 2011;76(5):H143-150.
460. Kim EY, Ham SK, Bradke D, Ma Q, Han O. Ascorbic acid offsets the inhibitory effect of bioactive dietary polyphenolic compounds on trans epithelial iron transport in Caco-2 intestinal cells. *J Nutr.* 2011; 141(5):828-834.





## 53. Φυτοστερόλες

### Εισαγωγή

Οι φυτικές στερόλες (plant sterols) και οι φυτικές στανόλες (plant stanols), γνωστές ως φυτοστερόλες αποτελούν φυσικά, μη θρεπτικά συστατικά, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στη δομή του κυτταρικού τοιχώματος των φυτικών κυττάρων <sup>(1,2)</sup>. Υπάγονται στην ομάδα των ισοπρενοειδών και συγκεκριμένα των τριτερπενίων και το βασικό χαρακτηριστικό τους αποτελεί η σημαντική χημική ομοιότητα με την χοληστερόλη. Το γεγονός αυτό οδήγησε στο να αναφέρονται συχνά ως «η χοληστερόλη των φυτών».

Η σημαντικότερη βιολογική δράση των φυτοστερολών είναι η υπολιπιδαιμική, καθώς μια ημερήσια διατροφική πρόσληψη >των 800 mg συνοδεύεται από μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης κατά 8 - 10%. Η υπολιπιδαιμική δράση των φυτοστερολών προκύπτει απόρροια της χημικής συγγένειας με την χοληστερόλη. Συγκεκριμένα, λόγω της παρόμοιας μορφολογίας τους ανταγωνίζονται τη χοληστερόλη για την ενσωμάτωσή τους στις περιορισμένες θέσεις των μικκυλίων, οδηγώντας στην μείωση της εντερικής της απορρόφησης.

Αν και ανευρίσκονται ουσιαστικά σε όλα τα τρόφιμα φυτικής προέλευσης, η σύγχρονη δίαιτα Δυτικού τύπου παρέχει χαμηλές ποσότητες φυτοστερολών (150 - 400 mg περίπου). Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την σημαντική υπολιπιδαιμική τους δράση, οδήγησε την βιομηχανία της Διατροφής στον εμπλουτισμό αρκετών τροφίμων με φυτοστερόλες, ώστε να αυξηθεί η ημερήσια διατροφική τους πρόσληψη. Υπολογίζεται μάλιστα, ότι ξεοδεύονται πάνω από 3 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως στην παρασκευή λειτουργικών τροφίμων με φυτοστερόλες.

Στη βιβλιογραφία επικρατεί μερική σύγχυση μεταξύ των όρων που περιγράφουν τις φυτοστερόλες και τις υποκατηγορίες τους. Αυτό οφείλεται πρωτίστως στο

ότι συχνά ο όρος φυτοστερόλες χρησιμοποιείται ως συνώνυμος των φυτικών στερολών. Στον **Πίνακα 53.1** περιγράφονται και επεξηγούνται συνοπτικά οι όροι που περιγράφουν τις φυτοστερόλες και τις υποκατηγορίες τους.

### Χημική δομή Φυτοστερολών

Δομικά οι φυτοστερόλες αποτελούν στερόλες με 28 ή 29 άτομα άνθρακα <sup>(3)</sup> και, όπως η χοληστερόλη, αποτελούνται από ένα τετρακυκλικό κυκλοπεντανο (α) φεναθρένιο και μία πλευρική ανθρακική αλυσίδα στον άνθρακα 17 <sup>(4)</sup>. Η διαφορά με την χοληστερόλη συνίσταται στην παρουσία μιας επιπλέον ομάδας μεθυλίου ή αιθυλίου ή διπλού δεσμού στην πλευρική τους αλυσίδα <sup>(5)</sup>.

Η διάκριση των φυτοστερολών σε στερόλες ή στανόλες, γίνεται με βάση την ύπαρξη διπλού δεσμού στον στερολικό δακτύλιο. Οι φυτικές στερόλες διαθέτουν ένα διπλό δεσμό στον στερολικό τους δακτύλιο, ενώ οι φυτικές στανόλες δεν διαθέτουν, αποτελώντας ουσιαστικά τα κορεσμένα ανάλογα των φυτικών στερολών <sup>(6)</sup>.

Οι σημαντικότερες φυτικές στερόλες περιλαμβάνουν την καμπεστερόλη, τη β-σιτοστερόλη και την στιγμαστερόλη, αντιστοιχώντας σε ποσοστό  $\geq 90\%$  της συνολικής διατροφικής πρόσληψης των φυτοστερολών.

Τα δομικά χαρακτηριστικά των συγκεκριμένων φυτικών στερολών περιλαμβάνουν:

- Στην καμπεστερόλη, την ύπαρξη μιας μεθυλομάδας στον 24<sup>ο</sup> άνθρακα της 5 πλευρικής της αλυσίδας.
- Στην β-σιτοστερόλη, την ύπαρξη μιας αιθυλομάδας στον 24<sup>ο</sup> άνθρακα της 5 πλευρικής της αλυσίδας.
- Στη στιγμαστερόλη, την ύπαρξη διπλού δεσμού στον 22<sup>ο</sup> και στον 24<sup>ο</sup> άνθρακα της πλευρικής της αλυσίδας.

ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΚΑΙ ΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΦΥΤΟΣΤΕΡΟΛΕΣ	
<b>Φυτοστερόλες</b>	Όρος που περιλαμβάνει συνολικά τις φυτικές στερόλες και τις φυτικές στανόλες
<b>Φυτικές στερόλες</b>	Φυτοστερόλες που διαθέτουν διπλό δεσμό στον στερολικό τους δακτύλιο
<b>Φυτικές στανόλες</b>	Φυτοστερόλες που δεν διαθέτουν διπλό δεσμό στον στερολικό τους δακτύλιο (αποτελούν κορεσμένα ανάλογα των φυτικών στερολών)
<b>Εστέρες στερολών και στανολών</b>	Στερόλες και στανόλες που έχουν εστεροποιηθεί με λιπαρό οξύ. Η εστεροποίηση αποτελεί μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο βιομηχανικής επεξεργασίας, καθώς καθιστά τις φυτοστερόλες πιο λιποδιαλυτές, επιτρέποντας την εύκολη ενσωμάτωσή τους σε λιπαρά τρόφιμα (όπως είναι οι μαργαρίνες)

Πίνακας 53.1: Όροι που χρησιμοποιούνται στη βιβλιογραφία για τις Φυτοστερόλες και εννοιολογική επεξήγηση τους.

Όταν οι συγκεκριμένες φυτικές στερόλες υφίστανται κορεσμό με υδρογόνωση παράγονται τα κορεσμένα ανάλογά τους, δηλαδή οι αντίστοιχες φυτοστανόλες. Συγκεκριμένα, η σιτοστερόλη δίνει την σιτοστανόλη, η καμπεστερόλη την καμπεστανόλη κ.ο.κ. Η διατροφική πρόσληψη των φυτικών στανολών αντιστοιχεί στο 2-10% της συνολικής διατροφικής πρόσληψης των φυτοστερολών.

Η χημική δομή τόσο των φυτικών στερολών, όσο και των φυτικών προσομοιάζει σημαντικά της χοληστερόλης (Εικόνα 53.1).

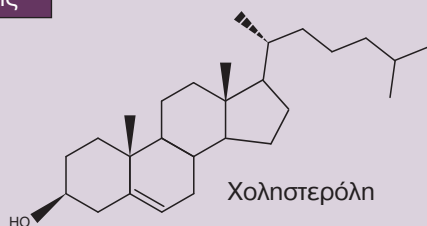
## Μεταβολισμός Φυτοστερολών

### Απορρόφηση και εντεροπατικός κύκλος Φυτοστερολών

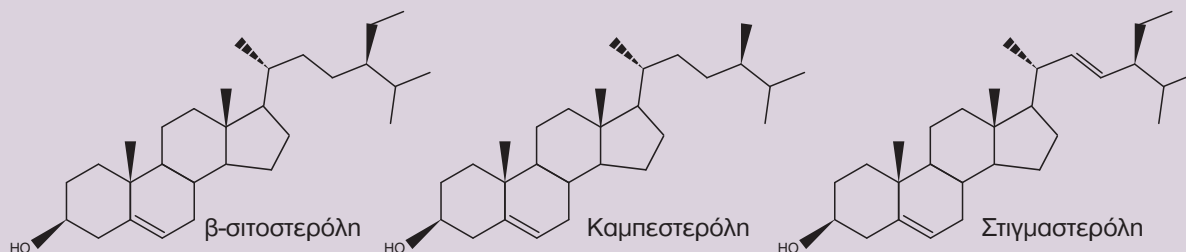
Οι φυτοστερόλες της διατροφής μοιράζονται τις ίδιες οδούς απορρόφησης με τη χοληστερόλη. Συγκεκριμένα, η απορρόφηση της χοληστερόλης και των φυτοστερολών απαιτεί τον σχηματισμό μικκυλίων, τα οποία αναλαμβάνουν τη μεταφορά τους στην επιφάνεια της μεμβράνης των εντεροκυττάρων.

#### ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ, ΦΥΤΙΚΩΝ ΣΤΕΡΟΛΩΝ ΚΑΙ ΦΥΤΙΚΩΝ ΣΤΑΝΟΛΩΝ

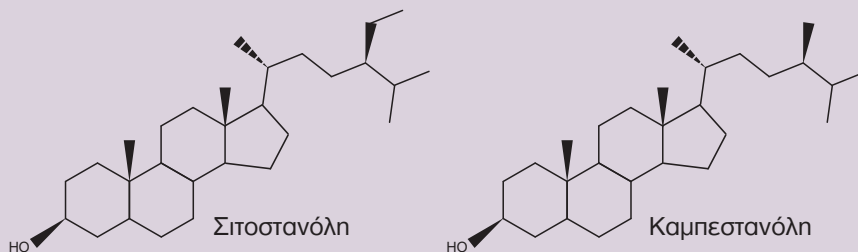
##### Χημική δομή Χοληστερόλης



##### Χημική δομή Φυτικών Στερολών



##### Χημική δομή Φυτικών Στανολών



**Εικόνα 53.1: Χημική δομή Χοληστερόλης, Φυτικών στερολών και Φυτικών Στανολών.** Η διάκριση των φυτοστερολών σε στερόλες ή στανόλες, γίνεται με βάση την ύπαρξη διπλού δεσμού στον στερολικό δακτύλιο. Οι φυτικές στερόλες διαθέτουν ένα διπλό δεσμό στον στερολικό τους δακτύλιο, ενώ οι φυτικές στανόλες δεν διαθέτουν, αποτελώντας ουσιαστικά τα κορεσμένα ανάλογα των φυτικών στερολών. Το βασικό δομικό χαρακτηριστικό τόσο των φυτικών στερολών, όσο και των φυτικών στανολών αποτελεί η σημαντική χημική ομοιότητα με την χοληστερόλη. Το γεγονός αυτό οδήγησε στο να αναφέρονται συχνά ως «η χοληστερόλη των φυτών». Η υπολιπιδαιμική δράση των φυτοστερολών προκύπτει απόρροια της χημικής συγγένειας με την χοληστερόλη.

Το 2<sup>ο</sup> βήμα περιλαμβάνει την πρόσληψη της χοληστερόλης και των φυτοστερολών και την είσοδο τους στο εσωτερικό των εντεροκυττάρων, μέσω του μεταφορέα Niemann-Pick C1 Like 1 (NCP1L1) <sup>(6)</sup>.

Στη συνέχεια, μέρος αυτών εστεροποιείται και ενσωματώνεται στα κυλομικρά τα οποία εκκρίνονται στη λεμφική κυκλοφορία και τελικά στην κυκλοφορία του αίματος μέσω του θωρακικού πόρου <sup>(7)</sup>.

Η μη-εστεροποιημένη χοληστερόλη και οι μη εστεροποιημένες φυτοστερόλες εκκρίνονται ξανά μέσα στον εντερικό αυλό μέσω των ATP μεταφορέων ABCG5 και ABCG8 (Adenosine Triphosphate Binding Cassete (ABC) half-transporters) και απεκκρίνονται με τα κόπρανα <sup>(6)</sup>. Εν συγκρίσει με τη χοληστερόλη, οι φυτοστερόλες υπόκεινται σε πολύ μικρότερη εστεροποίηση, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη απέκκριση από το εντεροκύτταρο και πολύ μικρότερη συστηματική απορρόφηση <sup>(8)</sup>.

Οι φυτοστερόλες που ενσωματώνονται στα κυλομικρά, μέσω της κυκλοφορίας προσλαμβάνονται από το ήπαρ, όπου απεκκρίνονται ταχέως στα χολαγγεία. Η απέκκριση των φυτοστερολών από τα ηπατοκύτταρα στα χολαγγεία γίνεται μέσω των ίδιων μεταφορέων που συμμετέχουν στην απέκκριση των μη εστεροποιημένων φυτοστερολών από το εντεροκύτταρο στον εντερικό αυλό (ABCG5 και ABCG8) <sup>(9)</sup>.

## Συστηματική κυκλοφορία Φυτοστερολών

Παρά την σημαντική δομική ομοιότητα και την κοινή μεταβολική διαδρομή η συγκέντρωση των φυτοστερολών της συστηματικής κυκλοφορίας είναι πολύ μικρότερη της αντίστοιχης της χοληστερόλης <sup>(10)</sup>. Αυτό οφείλεται κυρίως στην μειωμένη απορρόφηση από τα εντεροκύτταρα (λόγω του μικρού βαθμού εστεροποίησης τους). Λιγότερο από το 2% των φυτικών στερολών (0,5 - <2%) και λιγότερο από το 0,2% των φυτικών στανολών (0,04 - <0,2%) της διατροφής απορροφάται συστηματικά, σε αντίθεση με το 50%-60% περίπου της διατροφικής χοληστερόλης <sup>(6,11)</sup>. Επιπροσθέτως η αυξημένη απέκκριση τους στην χολή μετά την πρόσληψη τους από το ήπαρ, συμβάλει περαιτέρω στα χαμηλά επίπεδα των φυτοστερολών στη συστηματική κυκλοφορία. Συγκεκριμένα τα επίπεδα στην κυκλοφορία κυμαίνονται μεταξύ 0.3 και 1.0 mg/dL για τις φυτικές στερόλες και μεταξύ 0.002 και 0,012 mg/dL για τις φυτικές στανόλες, δηλαδή 500 - 10.000 φορές χαμηλότερα από τα αντίστοιχα επίπεδα της χοληστερόλης <sup>(12)</sup>. Η μακροχρόνια κατανάλωση τροφίμων εμπλουτισμένων με φυτικές στερόλες (μέση πρόσληψη 1,1 ± 0,6 gr ημερησίως), μπορεί να οδηγήσει σε μερική αύξηση των επιπέδων τους στο αίμα (0,8 - 1,2 mg/dL).

Ο μεταβολισμός των φυτοστερολών απεικονίζεται σχη-

ματικά στην **Εικόνα 53.2**.

## Συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού των Φυτοστερολών (Σιτοστερολαιμία)

Η σιτοστερολαιμία αποτελεί ένα σπάνιο αυτοσωμικό γενετικό νόσημα που κληρονομείται με το αυτοσωμικό υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομικότητας και χαρακτηρίζεται από αυξημένες συγκεντρώσεις φυτοστερολών στο πλάσμα και στους ιστούς (κυρίως της σιτοστερόλης, που προσδίδει και την ονομασία στη νόσο). Η νόσος οφείλεται σε μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες μεταφορείς των στερολών, ABCG5 και ABCG8, οι οποίες εκφράζονται στα εντεροκύτταρα και στα ηπατοκύτταρα. Η έλλειψη ή η λειτουργική διαταραχή των ABCG5, ABCG8 ή και των δύο μεταφορέων έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη απέκκριση τους από τα εντεροκύτταρα και τα ηπατοκύτταρα και την αύξηση τους στο πλάσμα και στους ιστούς <sup>(7)</sup>. Εν συγκρίσει με τα φυσιολογικά επίπεδα των στερολών του πλάσματος που είναι <1 mg/dL, οι πάσχοντες από σιτοστερολαιμία εμφανίζουν επίπεδα που κυμαίνονται μεταξύ 12 και 40 mg/dL <sup>(13)</sup>. Κλινικά η νόσος εκδηλώνεται από τη παιδική ηλικία με ξανθωμάτωση, αρθραλγίες, αρθρίτιδα και αιμόλυση οφειλόμενη σε αυξημένη οσμωτική ευθραυστότητα των ερυθροκυττάρων (πιθανώς σχετιζόμενη με μη φυσιολογική περιεκτικότητα σε στερόλες των κυτταρικών μεμβρανών των ερυθρών αιμοσφαιρίων) <sup>(14-18)</sup>.

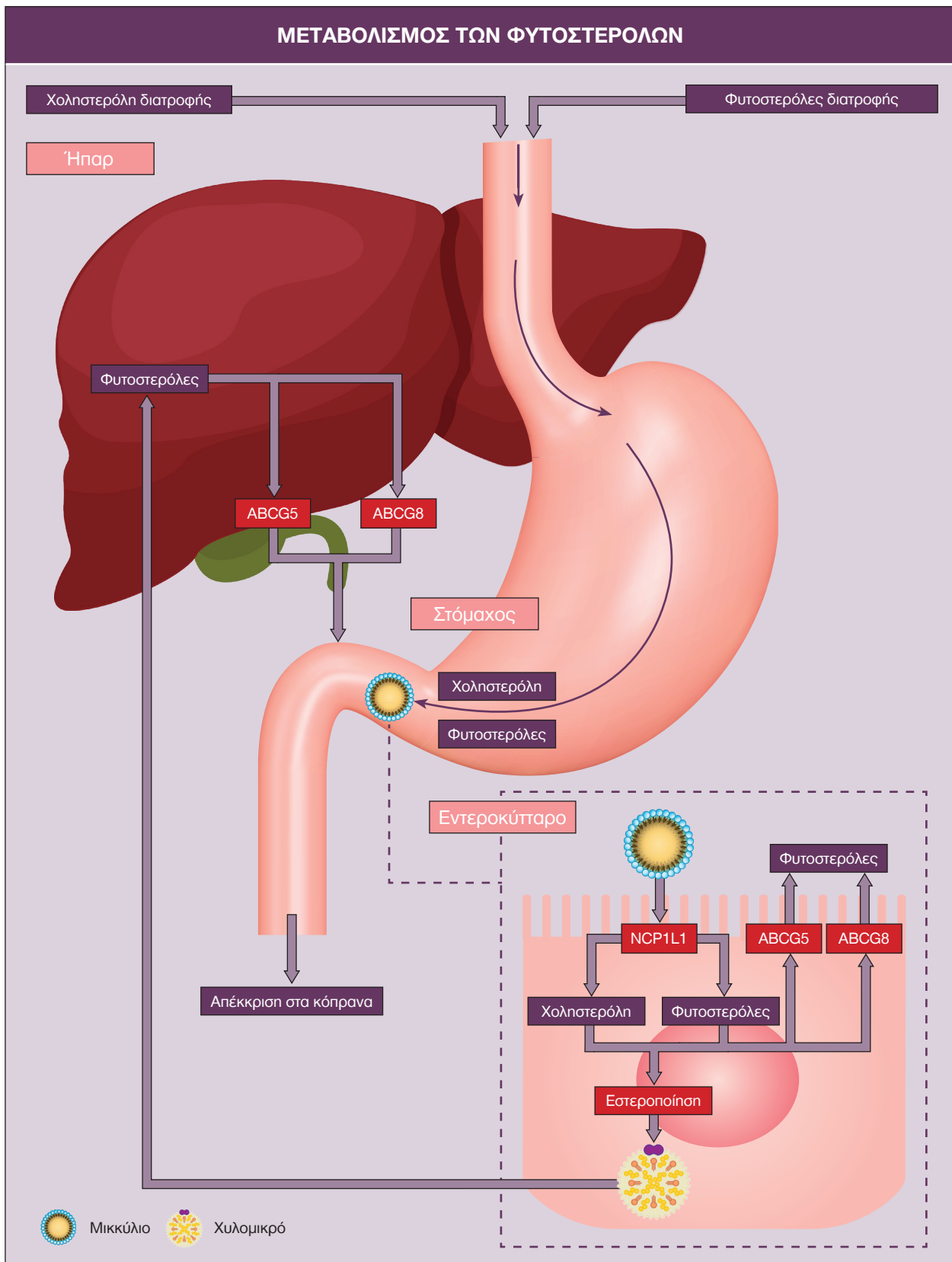
## Βιολογικές δράσεις Φυτοστερολών

Οι βιολογικές δράσεις των φυτοστερολών διακρίνονται σε 2 μεγάλες υποκατηγορίες: στις δράσεις που σχετίζονται με την ιδιότητα τους να δρουν υποχοληστερολαιμικά και σε δράσεις που δεν σχετίζονται με αυτή την μεταβολική τους ικανότητα.

### Υποχοληστερολαιμική δράση

Είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο, ότι η υψηλή διατροφική πρόσληψη φυτοστερολών συνοδεύεται από σημαντική μείωση της ολικής και LDL χοληστερόλης. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην υπολιπιδαιμική δράση των φυτοστερολών είναι πολλαπλοί <sup>(19)</sup> και περιλαμβάνουν την επίδραση τους στην απορρόφηση, στον μεταβολισμό και στην απέκκριση της χοληστερόλης.

**Επίδραση φυτοστερολών επί της απορρόφησης της χοληστερόλης:** Οι φυτοστερόλες επιδρούν σε πολλαπλά στάδια της απορρόφησης της χοληστερόλης. Αρχικά στον εντερικό αυλό λόγω της χημικής τους ομοιότητας, ανταγωνίζονται την χοληστερόλη για την



Εικόνα 53.2: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού των Φυτοστερολών.

**NCP1L1:** μεταφορέας Niemann-Pick C1 Like 1, **ABCG5 /ABCG8:** μεταφορείς Adenosine Triphosphate Binding Cassete.

ενσωμάτωσή τους στις περιορισμένες θέσεις των μικκυλίων <sup>(20)</sup>. Μάλιστα, λόγω της πιο υδρόφοβης φύσης τους έχουν μεγαλύτερη συγγένεια πρόσδεσης με τα μικκύλια εν συγκρίσει με τη χοληστερόλη. Επιπροσθέτως παρεμβαίνουν στην εστεροποίηση και την ενσωμάτωση της χοληστερόλης στα κυλομικρά στο εσωτερικό των εντεροκυττάρων, αυξάνοντας με τον τρόπο αυτό το κλάσμα της χοληστερόλης που απεκκρίνεται από τα εντεροκύτταρα στον εντερικό αυλό <sup>(21)</sup>.

**Επίδραση φυτοστερολών επί της απέκκρισης της χοληστερόλης:** Οι φυτοστερόλες αυξάνουν την απέκκριση της χοληστερόλης από τον οργανισμό <sup>(21)</sup> αν και οι επιμέρους μηχανισμοί αύξησης της απέκκρισης δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί. Ο κύριος μηχανισμός περιλαμβάνει την διευκόλυνση της εκροής της χοληστερόλης από τους περιφερειακούς ιστούς προς το ήπαρ και την αύξηση της ηπατοχολικής έκκριση. Προσφάτως περιγράφηκε και ένας επιπλέον μηχανισμός, αυτός της αύξησης της διεντερικής απέκκρισης της χοληστερόλης <sup>(20)</sup>.

**Επίδραση φυτοστερολών επί του ενδογενούς μεταβολισμού της χοληστερόλης:** Η μείωση της απορρόφησης της χοληστερόλης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ενδογενούς (ηπατικής) σύνθεσης, προκειμένου να διατηρηθεί η ομοιοστασία της χοληστερόλης στον οργανισμό <sup>(21)</sup>. Η αύξηση της ενδογενούς σύνθεσης όμως δεν επαρκεί για να αντισταθμίσει εντελώς τη μειωμένη παροχή χοληστερόλης στο ήπαρ, γεγονός που οδηγεί στην αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων της LDL στα ηπατοκύτταρα και στην αύξηση της κάθαρσης της LDL από την κυκλοφορία <sup>(22)</sup>. Εντός του ηπατοκυττάρου η LDL λιποπρωτεΐνη αποδομείται στα λυσοσωμάτια και η χοληστερόλη που απελευθερώνεται, καθίσταται διαθέσιμη για την κάλυψη των μεταβολικών αναγκών των ηπατοκυττάρων. Επιπροσθέτως η LDL και η, προερχόμενη από την LDL, χοληστερόλη αναστέλλουν τις SREBPs (Sterol Regulatory Element-Binding Proteins : πρωτεΐνες δέσμησης ρυθμιστικών στερολών). Οι SREBPs δρουν ως εξειδικευμένοι αισθητήρες στερόλης στο κύτταρο και η ενεργοποίησή τους προάγει τη μεταγραφή της HMG-CoA αναγωγάσης (β-υδροξυ-β-μέθυλο-γλουτάρυλο-συνένζυμου Α), το περιοριστικό ένζυμο της σύνθεσης χοληστερόλης, ενώ ταυτόχρονα ενεργοποιεί το μονοπάτι που σχετίζεται με την αύξηση της ενδοκυττάριας σύνθεσης χοληστερόλης (Mevalonate pathway). Ως εκ τούτου η αναστολή τους οδηγεί στην αναστολή μεταγραφής της HMG-CoA αναγωγάσης και της ενδοκυττάριας σύνθεσης χοληστερόλης <sup>(23)</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η υπολιπιδαιμική επίδραση των φυτοστερολών επηρεάζεται από συγκεκριμένα μεταβολικά χαρακτηριστικά <sup>(24-26)</sup>. Επί παραδείγματι είναι περιορισμένη σε άτομα με μειωμένη εντερική απορρόφηση <sup>(24)</sup> και /ή υψηλή ενδογενή σύνθεση χοληστερόλης <sup>(25)</sup>

(δείτε: Παράγοντες που επηρεάζουν την υποχοληστερολαιμική δράση των Φυτοστερολών).

## Βιολογικές δράσεις που δεν σχετίζονται με την υποχοληστερολαιμική επίδραση

Πειράματα σε κυτταρικές καλλιέργειες και ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι οι φυτοστερόλες διαθέτουν μια πληθώρα βιολογικών ιδιοτήτων οι οποίες δεν σχετίζονται με τη μείωση της χοληστερόλης. Οι ιδιότητες αυτές περιλαμβάνουν την επίδραση στον μεταβολισμό της τεστοστερόνης (αναστολή της 5-α ρεδοκτάσης) <sup>(27,28)</sup>, στην φυσιολογία του καρκίνου (αναστολή πολλαπλασιασμού, επαγωγή απόπτωσης και μείωση της διεισδυτικότητας των καρκινικών κυττάρων) <sup>(29)</sup> και στην εξέλιξη της φλεγμονώδους απόκρισης (μείωση της δραστηριότητας των μακροφάγων και των ουδετερόφιλων, μείωση της CRP) <sup>(30-32)</sup>.

Παραμένει ωστόσο ασαφές το εάν οι δράσεις αυτές εμφανίζονται και στον άνθρωπο.

## Φυτοστερόλες και Διατροφή

### Διατροφικές πηγές Φυτοστερολών

Οι φυτοστερόλες απαντώνται σε όλα τα τρόφιμα φυτικής προέλευσης <sup>(1,33,34)</sup>. Κατά κύριο λόγο απαντώνται σε ελεύθερη μορφή ή συνδεδεμένες με λιπαρά οξέα (εστεροποιημένες φυτοστερόλες) ή με υδατάνθρακες (γλυκοζιτες φυτοστερολών). Οι κυριότερες πηγές φυτοστερολών είναι τα φυτικά έλαια όπως το αραβοσιτέλαιο, σογιέλαιο, ηλιέλαιο και σπασμέλαιο και οι μαργαρίνες. Καλές πηγές επίσης αποτελούν το σουσάμι, οι ξηροί καρποί, όπως τα καρύδια και τα αμύγδαλα, το φύτρο αλλά και το πίτουρο του σιταριού <sup>(2,34)</sup>. Ως εκ τούτου τα προϊόντα ολικής αλέσεως, αποτελούν σημαντική πηγή φυτοστερολών. Άλλες διαιτητικές πηγές είναι τα όσπρια, τα φρούτα, όπως η μπανάνα και τα λαχανικά, όπως το μπρόκολο και τα λαχανάκια Βρυξελλών (**Πίνακας 53.2**). Η περιεκτικότητα των τροφίμων σε φυτοστερόλες φαίνεται ότι δεν επηρεάζεται κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας τους, όπως κατά τη μαγειρική τους. Αντιθέτως η βιομηχανική επεξεργασία των τροφίμων μπορεί να μειώσει την περιεκτικότητά τους σε φυτοστερόλες κατά 10 - 70% <sup>(34)</sup>.

Εν αντιθέσει με δίαιτες παλαιολιθικού τύπου (Paleo Diet) οι οποίες απέδιδαν έως και 1 gr φυτοστερολών ημερησίως, οι σύγχρονες Δυτικού τύπου δίαιτες παρέχουν χαμηλή ποσότητα φυτοστερολών (150 - 400 mg περίπου), από την οποία μόλις το 2 - 10% αντιστοιχεί σε φυτικές στανόλες ενώ το υπόλοιπο ποσοστό αντιστοιχεί σε στερόλες <sup>(12)</sup>. Τα φυτικά έλαια, οι μαργαρίνες, το ψωμί,

## ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥΣ ΣΕ ΦΥΤΟΣΤΕΡΟΛΕΣ

Διατροφική πηγή	Ποσότητα	Περιεκτικότητα σε Φυτοστερόλες (mg)
Φασόλια σόγιας	½ φλιτζάνι	149
Ωμά Μπιζέλια,	½ φλιτζάνι	133
Σπασμέλαιο	1 κουταλιά της σούπας	118
Κόκκινα Φασόλια	½ φλιτζάνι	117
Φιστίκια Αιγίνης	28 γραμμάρια	61
Καρθαμέλαιο	1 κουταλιά της σούπας	60
Φακές	½ φλιτζάνι	54
Κάσιους	28 γραμμάρια	45
Φασόλια σόγιας (βρασμένα)	½ φλιτζάνι	45
Βαμβακέλαιο	1 κουταλιά της σούπας	44
Πορτοκάλι	1 φρούτο	34
Μακαντάμια	10-12 πυρήνες	33
Αμύγδαλα	28 γραμμάρια	32
Ελαιόλαδο	1 κουταλιά της σούπας	30
Μπανάνα	1 μεγάλη	24
Λαχανάκια Βρυξελλών (ωμά)	1 φλιτζάνι	21

Πίνακας 53.2: Διατροφικές πηγές και περιεκτικότητα τους σε Φυτοστερόλες.

τα όσπρια, τα δημητριακά και τα λαχανικά προσφέρουν το 50-80% της καθημερινής πρόσληψης φυτοστερολών, ενώ τα φρούτα ένα επιπλέον ποσοστό της τάξης του 12%. Για τον λόγο αυτό οι χορτοφαγικές δίαιτες χαρακτηρίζονται από υψηλότερη διατροφική πρόσληψη φυτοστερολών (έως 600 mg) <sup>(12)</sup>. Η σιτοστερόλη και η καμπεστερόλη και η σιτοστανόλη και η καμπεστανόλη αποτελούν αντίστοιχα τις κύριες στερόλες και στανόλες της διατροφής.

### Φυτοστερόλες σε εμπλουτισμένα τρόφιμα

Η επίτευξη της υποχοληστερολαιμικής δράσης των φυτοστερολών απαιτεί πολύ υψηλές ποσότητες, οι οποίες είναι αδύνατον να ληφθούν μέσω της διατροφής. Ενδεικτικά, για την πρόσληψη >1,5 gr φυτικών στερολών, ποσότητα που οδηγεί σε κλινικά σημαντική μείωση της χοληστερόλης, απαιτείται η κατανάλωση 5 κιλών μπρόκολου ή 1,7 κιλών καρυδιών ή 2,3 κιλά ψωμί ολικής αλέσεως. Το γεγονός αυτό οδήγησε την βιομηχανία των τροφίμων στον εμπλουτισμό διαφόρων προϊόντων διατροφής με φυτοστερόλες, ώστε να επιτευχθεί η αύξηση της ημερήσιας πρόσληψης στα επιθυμητά επίπεδα <sup>(2)</sup>. Για τον εμπλουτισμό των τροφίμων χρησιμοποιού-

νται εστέρες στερολών και στανολών, ώστε να αυξηθεί η διαλυτότητα τους και η απορρόφηση τους από τον οργανισμό. Τα τρόφιμα που εμπλουτίζονται είναι κατά βάση λιπαρά (μαργαρίνες, έλαια κλη), αν και η χρήση εστέρων φυτοστερολών επιτρέπει την ενσωμάτωσή τους και σε τρόφιμα με περιορισμένη ποσότητα λίπους, όπως είναι τα προϊόντα με χαμηλά λιπαρά ή ακόμη και τα άπαχα.

Η υποχοληστερολαιμική δράση των φυτοστερολών επισημαίνεται ως νόμιμος ισχυρισμός υγείας στην ετικέτα των εμπλουτισμένων τροφίμων για την ενημέρωση των καταναλωτών. Στις ΗΠΑ, οι εγκεκριμένοι από τον FDA ισχυρισμοί υγείας στις ετικέτες των εμπλουτισμένων με φυτοστερόλες τροφίμων προσδιορίζουν ότι η ημερήσια διατροφική πρόσληψη φυτικών στερολών (≥1,3 gr ημερησίως) ή εστέρων στανόλης (≥3,4 gr ημερησίως) που έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο καρδιακής νόσου θα πρέπει να μοιράζεται σε δύο μερίδες που καταναλώνονται σε διαφορετικές ώρες της ημέρας με άλλα τρόφιμα, στα πλαίσια μιας δίαιτας χαμηλής σε κορεσμένα λιπαρά και χοληστερόλη <sup>(35,36)</sup>. Στην ΕΕ, ο εγκεκριμένος από την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) <sup>(37)</sup>, ισχυρισμός υγείας είναι ο ακόλουθος: «Οι φυτοστερόλες/φυτοστανόλες συμβάλλουν στη δι-

ατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα. Η υπερχοληστερολαιμία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου». Για την νόμιμη χρήση του ισχυρισμού οι ετικέτες των τροφίμων πρέπει να επισημαίνουν, ότι η ευεργετική επίδραση των φυτοστερολών επιτυγχάνεται με ημερήσια πρόσληψη 0,8 gr φυτικών στερολών/στανολών.

## Συμπληρώματα διατροφής Φυτοστερολών

Τα συμπληρώματα φυτοστερολών περιέχουν συνήθως φυτικές στερόλες και σπανιότερα στανόλες. Η στερόλη που χρησιμοποιείται ως επί το πλείστον στα συμπληρώματα είναι η β-σιτοστερόλη. Σε μικρότερες ποσότητες μπορεί να περιέχονται και άλλες στερόλες ή εκχυλίσματα βοτάνων όπως το έλαιο κολοκυθόσπορου ή το Saw palmetto<sup>(38)</sup>. Τα συμπληρώματα φυτοστερολών εκτός της χρήσης τους στην μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης, χρησιμοποιούνται και στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (δείτε: Φυτοστερόλες στην κλινική πράξη)<sup>(38)</sup>.

## Φυτοστερόλες στην κλινική πράξη

### Υπολιπιδαιμική δράση

Η χρήση των φυτοστερολών ως υπολιπιδαιμικών παραγόντων αποτελεί την κύρια κλινική τους ένδειξη. Ένας μεγάλος αριθμός τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών<sup>(39-43)</sup> και μετα αναλύσεων<sup>(44-49)</sup> έχει επιβεβαιώσει ότι η καθημερινή κατανάλωση τροφών εμπλουτισμένων με ελεύθερες ή εστεροποιημένες μορφές φυτικών στερολών ή στανολών μειώνει τις συγκεντρώσεις της ολικής και της LDL χοληστερόλης ορού. Αξίζει να επισημανθεί ότι οι μελέτες στις οποίες περιγράφηκε αξιοσημείωτη υποχοληστερολαιμική δράση, διεξήχθησαν πρωτίστως με εμπλουτισμένα τρόφιμα και συμπληρώματα φυτοστερολών. Ο αριθμός των μελετών που αφορούσαν στην αξιολόγηση της υποχοληστερολαιμικής δράσης των φυτοστερολών που ανευρίσκονται φυσιολογικά στη διατροφή είναι μικρός<sup>(50,51)</sup> και το περιγραφέν όφελος περιορισμένο, γεγονός που πιθανώς οφείλεται στο ότι η απαιτούμενη δόση φυτοστερολών για την μείωση της ολικής και της LDL χοληστερόλης ορού είναι εξαιρετικά δύσκολο να επιτευχθεί μέσω της διατροφής.

### Χαρακτηριστικά υποχοληστερολαιμικής δράσης Φυτοστερολών

Η μείωση της LDL χοληστερόλης εμφανίζεται σε ημερήσια πρόσληψη φυτοστερολών που υπερβαίνει τα 800 mg και είναι δόσοεξαρτώμενη μέχρι την ημερήσια δόση των 4 γραμμαρίων<sup>(52)</sup>. Συγκεκριμένα η πρόσλη-

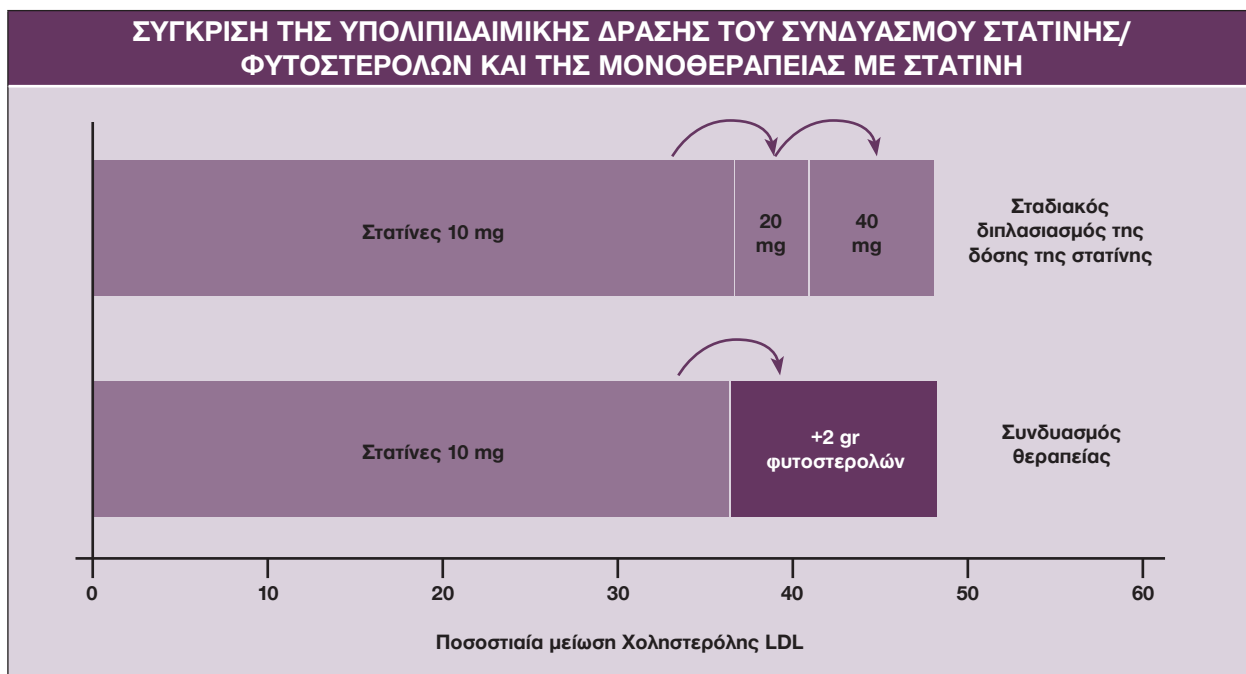
ψη φυτοστερολών σε ημερήσια δόση μεταξύ 0,6 και 1,1 gr μειώνει την συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης κατά τουλάχιστον 5%, ενώ η ημερήσια πρόσληψη 3,3 gr φυτοστερολών μειώνει την συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης κατά 12,4% περίπου<sup>(52)</sup>. Τα δεδομένα σχετικά με το όφελος της χορήγησης ημερήσιων δόσεων φυτοστερολών που υπερβαίνουν τα 4 γραμμάρια είναι περιορισμένα. Σε μια μελέτη, η χορήγηση στανολών σε ημερήσια δόση 4 - 9 gr, συνοδεύτηκε από υψηλότερη μείωση της LDL χοληστερόλης, της τάξης του 16% - 17%<sup>(53)</sup>, υποδηλώνοντας ότι το δόσοεξαρτώμενο πρότυπο της υποχοληστερολαιμικής δράσης των φυτοστερολών μπορεί να υπερβαίνει το όριο της ημερήσιας πρόσληψης των 4 γραμμαρίων. Παρά την σημαντική διαφορά στην απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα μεταξύ φυτικών στερολών και στανολών, η υπολιπιδαιμική τους δράση είναι παρόμοια.

### Συγχορήγηση Φυτοστερολών με υπολιπιδαιμική φαρμακολογική αγωγή

Αρκετές μελέτες αξιολόγησαν το όφελος της συνδυαστικής χορήγησης των φυτοστερολών με την κλασσική υπολιπιδαιμική αγωγή:

- 1. Συγχορήγηση με στατίνες:** Οι φυτικές στερόλες/στανόλες προκαλούν μια πρόσθετη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης, της τάξης του 10-15%, όταν χορηγούνται σε άτομα που λαμβάνουν στατίνη. Μάλιστα η μείωση αυτή μπορεί να είναι μεγαλύτερη από αυτή που θα επιτυγχάνετο με το διπλασιασμό της δόσης της στατίνης (κυμαίνεται μεταξύ 6-10%)<sup>(54,55)</sup> **(Εικόνα 53.3)**
- 2. Συγχορήγηση με εζετιμίμπη:** Ο μοριακός στόχος της εζετιμίμπης είναι ο μεταφορέας στερολών, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) που είναι υπεύθυνος για την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των φυτοστερολών. Ως εκ τούτου θα μπορούσε να υποτεθεί ότι ανταγωνίζεται την φαρμακολογική δράση των φυτοστερολών, καθώς αναστέλλει την απορρόφηση τους. Καθώς όμως ο ανταγωνισμός των φυτοστερολών με την χοληστερόλη για την ενσωμάτωση τους στις περιορισμένες θέσεις των μικκυλίων λαμβάνει χώρα στον εντερικό αυλό, δηλαδή πριν την απορρόφηση τους από τα εντεροκύτταρα, η συγχορήγηση με την εζετιμίμπη μπορεί να έχει συνεργική υποχοληστερολαιμική δράση. Πράγματι η συγχορήγηση οδηγεί σε επιπλέον μείωση κατά 8% της LDL χοληστερόλης, σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο της εζετιμίμπης<sup>(56)</sup>.
- 3. Συγχορήγηση με φιβράτες:** Μικρός αριθμός δεδομένων δείχνουν μια τάση για πιθανό προσθετικό όφελος στη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης, επί συγχορήγησης φυτοστερολών και φιβράτης<sup>(57)</sup>.





Εικόνα 53.3: Σύγκριση της μείωσης της LDL σε συνδυαστική χορήγηση στατίνης + 2 gr φυτοστερολών και σε σταδιακό διπλασιασμό της δόσης της στατίνης.

- Συγχορήγηση με Ω3:** Δεδομένου ότι τα Ω-3 λιπαρά οξέα έχουν μικρή επίδραση στο μεταβολισμό της χοληστερόλης, η συγχορήγηση τους με φυτοστερόλες δεν συνοδεύεται από επιπρόσθετο όφελος. Καθώς όμως επηρεάζουν σημαντικά τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, η συγχορήγηση τους με φυτικές στερόλες μπορεί να αποτελέσει μια ευεργετική συμπληρωματική προσθήκη στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ <sup>(58)</sup>.
- Είδος του τροφίμου που έχει εμπλουτιστεί με φυτοστερόλες:** Εμπλουτισμένα τρόφιμα όπως είναι η μαργαρίνη, το γάλα, και το γιαούρτι, σχετίζονται με μεγαλύτερη μείωση της χοληστερόλης συγκριτικά με άλλα, όπως οι μπάρες δημητριακών και οι σοκολάτες <sup>(47,62)</sup>.

#### Παράγοντες που επηρεάζουν την υποχοληστερολαιμική δράση των Φυτοστερολών

Η υποχοληστερολαιμική δράση των φυτοστερολών μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες <sup>(44)</sup>:

- Επίπεδα της LDL χοληστερόλης προ της έναρξης της αγωγής:** Η μείωση της LDL χοληστερόλης είναι μεγαλύτερη σε άτομα με υψηλότερα επίπεδα LDL χοληστερόλης, σε σύγκριση με άτομα με οριακά ή φυσιολογικά επίπεδα LDL χοληστερόλης <sup>(59)</sup>.
- Ηλικία:** Η μείωση της χοληστερόλης είναι υψηλότερη στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας <sup>(47,60)</sup>.
- Συχνότητα και χρονική στιγμή της χορήγησης των φυτοστερολών <sup>(44,60,61)</sup>:** Η λήψη της δόσης, μοιρασμένης σε 2 ή 3 μικρότερες δόσεις κατά την διάρκεια της ημέρας οδηγεί σε μεγαλύτερη μείωση της LDL χοληστερόλης. Όταν η δόση που λαμβάνεται είναι μονή, είναι καλύτερο να λαμβάνεται το απόγευμα μετά φαγητού, παρά το πρωί.
- Επίδραση Φυτοστερολών επί των λοιπών λιπιδίων**  
Η επίδραση της χορήγησης των φυτοστερολών επί των λοιπών λιπιδίων αξιολογήθηκε σε ένα μικρό αριθμό μελετών.
  - HDL:** Η πρόσληψη των φυτοστερολών δεν επηρεά-

- Ρυθμός της ενδογενούς σύνθεσης χοληστερόλης:** Ασθενείς με υψηλότερο ρυθμό ενδογενούς σύνθεσης εμφανίζουν μικρότερου βαθμού μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης συγκριτικά με εκείνους με χαμηλότερο ρυθμό σύνθεσης <sup>(25)</sup>. Το γεγονός αυτό εξηγείται από το ότι ο κύριος μηχανισμός της υποχοληστερολαιμικής δράσης των φυτικών στερολών περιλαμβάνει την μείωση της απορρόφησης και την αύξηση της απέκκρισης της χοληστερόλης και όχι την αναστολή της ενδογενούς σύνθεσης <sup>(2)</sup>.
- Βαθμός της εντερικής απορρόφησης της χοληστερόλης:** Ασθενείς με μειωμένη εντερική απορρόφηση χοληστερόλης παρουσιάζουν περιορισμένη μείωση της LDL χοληστερόλης κατόπιν λήψης φυτοστερολών <sup>(24)</sup>.

ζει τα επίπεδα της HDL <sup>(63,64)</sup>.

- **Τριγλυκερίδια:** Σε ορισμένες μελέτες η ημερήσια πρόσληψη 1,5 - 2 gr φυτοστερολών στανολών συνοδεύτηκε από μείωση των τριγλυκεριδίων κατά 6–20% <sup>(59,63,64)</sup>. Η επίδραση των φυτοστερολών στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων φαίνεται ότι εξαρτάται από τα αρχικά τους επίπεδα. Επί τριγλυκεριδίων ορού >170 mg/dl, η πρόσληψη των φυτοστερολών προκαλεί μείωση κατά 9%, ενώ σε επίπεδα της τάξης των 90 mg/dl δεν διαπιστώθηκε καμία επίδραση <sup>(63)</sup>.
- **VLDL:** Σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο και μέτρια υπερτριγλυκεριδαιμία, η χορήγηση φυτικών στανολών οδήγησε σε μείωση της ηπατικής παραγωγής, τόσο των μεγάλων (>60 nm), όσο και των μεσαίου μεγέθους (35 - 60 nm) σωματιδίων VLDL <sup>(63)</sup>.
- **Απολιποπρωτεΐνη A (ApoA) & B (ApoB):** Η πρόσληψη φυτοστερολών μειώνει τα επίπεδα της ApoB, ενώ δεν επηρεάζει τα επίπεδα της ApoA <sup>(65-67)</sup>.

#### Υπολιπιδαιμική δράση Φυτοστερολών και μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου

Τα αυξημένα επίπεδα LDL αποτελούν έναν καθιερωμένο προδιαθεσικό παράγοντα στεφανιαίας νόσου <sup>(68)</sup> και η μείωση τους αποτελεί έναν από τους κύριους θεραπευτικούς στόχους της καρδιολογικής θεραπείας. Η μείωση κατά 1 mmol/L της συγκέντρωσης της LDL χοληστερόλης, συνοδεύεται από μείωση κατά 24% του κινδύνου μειζόνων στεφανιαίων επεισοδίων και κατά 12% μείωση της αγγειακής θνησιμότητας, ανεξάρτητα από το φύλο και το επίπεδο του καρδιαγγειακού κινδύνου <sup>(69)</sup>. Καθώς, η συστηματική κατανάλωση τροφίμων εμπλουτισμένων με 2 - 3 gr φυτοστερολών μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της ολικής και της LDL χοληστερόλης πλάσματος, εγείρεται το ερώτημα κατά πόσον η πρόσληψη τους συνοδεύεται από μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας.

Επί του παρόντος, το ερώτημα παραμένει αναπάντητο, καθώς τα ευρήματα τόσο των επιδημιολογικών, όσο και των κλινικών μελετών είναι αντικρουόμενα. Ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες <sup>(70-76)</sup> απορρίπτουν την ύπαρξη συσχέτισης ενώ άλλες <sup>(77,78)</sup> αποδεικνύουν θετική συσχέτιση των μεταξύ των επιπέδων φυτοστερολών του πλάσματος και των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Κατ'αντιστοιχίαν και οι κλινικές μελέτες, που διεξήχθησαν με σκοπό να αποδειχθεί η σχέση αιτίας-αποτελέσματος, παρουσιάζουν αντικρουόμενα ευρήματα. Σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα η χορήγηση τροφής εμπλουτισμένης με φυτοστερόλες συνοδεύτηκε από μειωμένο σχηματισμό αφρωδών κυττάρων <sup>(58)</sup> και αθη-

ρωματικής πλάκας <sup>(13)</sup>, ενώ σε άλλα ο σχηματισμός αθηρωματικής πλάκας φαίνεται να επηρεάζεται αρνητικά <sup>(79)</sup> ή καθόλου <sup>(71,80)</sup> από την αυξημένη πρόσληψη φυτοστερολών. Αξίζει μάλιστα να αναφερθεί ότι σε μια πρόσφατη μελέτη σε επίμυες η αυξημένη πρόσληψη φυτοστερολών συνοδεύτηκε παραδόξως από δυσλειτουργία της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής και αυξημένο σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας <sup>(3)</sup>.

Η ασυνέπεια των ευρημάτων σχετικά με την συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης των φυτοστερολών και της μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου φαίνεται και από τις συστάσεις των Επιστημονικών Εταιρειών.

Πιο συγκεκριμένα, η καθημερινή πρόσληψη 2 gr εστέρων φυτικών στανολών/στερολών για την μείωση της LDL χοληστερόλης συστήνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες ATP III (Αμερικανικές Οδηγίες για τη διαχείριση της χοληστερόλης πλάσματος ATP III /Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Adult Treatment Panel III, 2002) <sup>(73)</sup> καθώς και ενός μεγάλου αριθμού Επιστημονικών Εταιρειών (όπως η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association, AHA, 2006) <sup>(74)</sup>, το Αμερικανικό Κολέγιο Καρδιολογίας (American College of Cardiology, ACC, 2005) <sup>(75)</sup>, η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association, ADA, 2008) <sup>(76)</sup>, το Εθνικό Ίδρυμα Καρδιάς της Αυστραλίας (National Heart Foundation of Australia, NHFA) και την Καρδιολογική Εταιρεία Αυστραλίας και Νέας Ζηλανδίας (The Cardiac Society of Australia and New Zealand, CSANZ) (2001) <sup>(77)</sup>. Εντούτοις επισημαίνεται ότι παρά το επιβεβαιωμένο όφελος των φυτοστερολών στην βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, δεν υπάρχουν μελέτες που να εξετάζουν τις επιδράσεις των φυτοστερολών με τελικό σημείο την εμφάνιση καρδιαγγειακού επεισοδίου <sup>(77)</sup>.

Παρόμοιες είναι και οι συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Καρδιολογίας (European Society of Cardiology, ESC), σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης (European Atherosclerosis Society, EAS), για τη διαχείριση των δυσλιπιδαιμιών. Σύμφωνα με αυτές δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι οι φυτοστερόλες μπορούν να οδηγήσουν σε πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, παρόλη την υπολιπιδαιμική τους δράση <sup>(58)</sup>. Μάλιστα, παλαιότερες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Καρδιολογίας (ESC, 2007) <sup>(80)</sup>, καθώς και της Γερμανικής Επιτροπής Φαρμάκων (Drug Commission of the German Medical Profession, AkdA, 2004) <sup>(78)</sup> και της Βρετανικής Υπηρεσίας Υγείας (National Health Service, NHS, 2010) <sup>(81)</sup> συστήνουν να αποφεύγεται η γενική χρήση προϊόντων με φυτοστερόλες στα πλαίσια της πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων, ανεξάρτητα από την επίδρασή τους στις δυσλιπιδαιμίες.

Παρά την έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων οι εγκεκριμέ-

νοι από τον FDA ισχυρισμοί υγείας για την επισήμανση των εμπλουτισμένων με φυτοστερόλες τροφίμων, περιγράφουν σαφή αιτιολογική συσχέτιση της κατανάλωσης φυτοστερολών και της μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Συγκεκριμένα οι ισχυρισμοί προσδιορίζουν ότι η ημερήσια διατροφική πρόσληψη φυτικών στερολών ( $\geq 1,3$  gr ημερησίως) ή εστέρων στανόλης ( $\geq 3,4$  gr ημερησίως) που έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο καρδιακής νόσου θα πρέπει να μοιράζεται σε δύο μερίδες που καταναλώνονται σε διαφορετικές ώρες της ημέρας με άλλα τρόφιμα, στα πλαίσια μιας δίαιτας χαμηλής σε κορεσμένα λιπαρά και χοληστερόλη<sup>(35,36)</sup>.

### Καλοήθης υπερπλασία προστάτη

Η χρήση των φυτοστερολών στην καλοήθη υπερπλασία του προστάτη, σπηρίζεται στην ιδιότητα τους να ασκούν αντιανδρογόνο δράση, λόγω της αναστολής της 5-α-ρεδουκτάσης. Το σύνολο των μελετών που αξιολόγησαν την κλινική αποτελεσματικότητα των φυτοστερολών στην καλοήθη υπερπλασία του προστάτη, διεξήχθησαν με β-σιτοστερόλη σε ημερήσια δόση πολύ μικρότερη αυτής που απαιτείται την επίτευξη της υπολιπιδαιμικής δράσης (60 - 160 mg).

Αν και ο αριθμός των μελετών αυτών είναι μικρός, εντούτοις τα αποτελέσματα της χορήγησης β-σιτοστερόλης είναι πολλά υποσχόμενα<sup>(82-85)</sup>. Συγκεκριμένα η χορήγηση β-σιτοστερόλης σε πάσχοντες από καλοήθη υπερπλασία του προστάτη βελτίωσε το IPSS Score<sup>(82)</sup> και την ροή ούρων<sup>(82,84,85)</sup> και μείωσε τον υπολειπόμενο όγκο ούρων μετά το πέρας της ούρησης<sup>(82,84,85)</sup>. Μάλιστα η συνέχιση λήψης της β-σιτοστερόλης συνοδεύτηκε από διατήρηση του φαρμακολογικού αποτελέσματος<sup>(83)</sup>. Τα ευρήματα αυτά δικαιολογούν τον σχεδιασμό μεγαλύτερου μεγέθους μελετών για την αξιολόγηση του ρόλου της β-σιτοστερόλης στην καλοήθη υπερπλασία του προστάτη<sup>(86)</sup>.

### Φυτοστερόλες και πρόληψη καρκίνου

Ένας σχετικά περιορισμένος αριθμός δεδομένων από μελέτες σε ζώα<sup>(87)</sup> και από μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους<sup>(29)</sup> υποδηλώνουν ότι η υψηλή διατροφική πρόσληψη φυτοστερολών, μπορεί να ασκεί προληπτική επίδραση στην εκδήλωση καρκίνου. Σε ζωικά πειραματικά μοντέλα η υψηλή διατροφική πρόσληψη φυτοστερολών, ιδιαίτερα σιτοστερόλης, μπορεί να αναστείλει την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού και του προστάτη<sup>(87)</sup>, ενώ σε μελέτες περιπτωσιολογικού ελέγχου σε ανθρώπους, πάσχοντες από καρκίνο του στομάχου<sup>(88-90)</sup>, του πνεύμονα<sup>(88-90)</sup>, του μαστού<sup>(88-91)</sup> και του ενδομητρίου<sup>(92)</sup> παρουσίαζαν χαμηλότερη διατροφική πρόσληψη φυτοστερολών εν συγκρίσει με την υγιή ομάδα ελέγχου. Οι πιθανοί αντικαρκινικοί μηχανισμοί δράσης των φυτοστερολών περιλαμβάνουν την αναστολή του

πολλαπλασιασμού, την επαγωγή της απόπτωσης και την μείωση της διεισδυτικότητας των καρκινικών κυττάρων<sup>(29)</sup>. Οι μηχανισμοί αυτοί προκύπτουν πιθανώς από την επίδραση των φυτοστερολών στην ομοιοστασία της χοληστερόλης, η οποία επηρεάζει την δομική σταθερότητα και λειτουργία των κυτταρικών μεμβρανών και μέσω αυτών επηρεάζει πολλαπλά σηματοδοτικά μονοπάτια.

Εντούτοις, παρά την αρνητική συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτοστερόλες και της επίπτωσης του καρκίνου, δεν είναι σαφές εάν αυτή οφείλεται αποκλειστικά στις φυτοστερόλες ή στη ύπαρξη άλλων nutraceuticals με αντικαρκινική δράση τρόφιμα (π.χ. άλλες φυτοχημικά δραστικές ουσίες, βιταμίνες, μέταλλα, φυτικές ίνες κλπ) ή στη συνεργική επίδραση αυτών.

## Ασφάλεια λήψης Φυτοστερολών

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεδομένου, ότι η απαιτούμενη ποσότητα φυτοστερολών για την επίτευξη της υπολιπιδαιμικής δράσης είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή που λαμβάνουμε φυσιολογικά μέσω της διατροφής, ένα μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας αφορά στη διερεύνηση των πιθανών επιβλαβών επιπτώσεων της πρόσληψης υψηλών ποσοτήτων φυτοστερολών, είτε από εμπλουτισμένα τρόφιμα, είτε από συμπληρώματα. Η κατανάλωση εμπλουτισμένων τροφίμων και συμπληρωμάτων φυτοστερολών θεωρείται ως εξαιρετικά ασφαλής, με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν περιγραφεί να είναι ελάχιστες, ήπιες βαρύτητας και να αφορούν στο γαστρεντερικό (ναυτία, δυσπεψία, διάρροια και δυσκοιλιότητα)<sup>(38,93-95)</sup>.

Εκτός της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, απόρροια της υψηλής δόσης ιδιαίτερη βαρύτητα δόθηκε στην ασφάλεια της παρατεταμένης χορήγησης φυτοστερολών η οποία είναι αναγκαία για την διατήρηση της υπολιπιδαιμικής δράσης. Η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε παρατεταμένη χορήγηση φυτοστερολών εξετάζεται λόγω της ιδιότητας τους να τροποποιούν την απορρόφησης και τον μεταβολισμό των λιποδιαλυτών βιταμινών, των καροτενοειδών και της χοληστερόλης.

### Φυτοστερόλες και διαταραχή του status των λιποδιαλυτών βιταμινών

- **Βιταμίνη Α:** Οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης Α στο πλάσμα δεν επηρεάστηκαν από την κατανάλωση φυτοστερολών για έως και ένα έτος<sup>(47,95)</sup>.
- **Βιταμίνη D:** Η πλειονότητα των μελετών δεν περιέγραψε διαταραχή του status της βιταμίνης D (ως 25 (OH) D πλάσματος). Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό

φάρμακο μελέτη, η κατανάλωση 1,6 gr ημερησίως εστέρων στερόλης για ένα έτος συνοδεύτηκε από μια μικρή (7%) αλλά στατιστικά σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις 25 (OH) D του πλάσματος <sup>(52)</sup>.

- **Βιταμίνη Κ:** Υπάρχουν λίγες ενδείξεις ότι η κατανάλωση φυτικών στερολών ή στανολών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά το status της βιταμίνης Κ. Η κατανάλωση 1,6 gr ημερησίως εστέρων στερόλης για έξι μήνες συσχετίστηκε με μια μη σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις της βιταμίνης Κ1 πλάσματος (14%), ωστόσο το επίπεδο της καρβοξυλιωμένης οστεοκαλσίνης, παρέμεινε αμετάβλητο, υποδηλώνοντας ότι η μείωση των επιπέδων της Κ1 δεν συνοδεύτηκε από διαταραχή των μηχανισμών που εξαρτώνται από αυτή <sup>(95)</sup>. Άλλες μελέτες μικρότερης διάρκειας δεν βρήκαν επίσης καμία επίδραση της κατανάλωσης φυτοστερολών στις συγκεντρώσεις Κ1 του πλάσματος <sup>(96, 97)</sup> ή των παραγόντων πήξης <sup>(65)</sup>.
- **Βιταμίνη Ε:** Σε αρκετές μελέτες η κατανάλωση τροφών εμπλουτισμένων σε φυτοστερόλες έχει βρεθεί ότι μειώνει τη συγκέντρωση της βιταμίνης Ε (α-τοκοφερόλη) στο πλάσμα <sup>(65, 97)</sup>. Ωστόσο, μετά από διόρθωση της μείωσης των επιπέδων της ολικής και LDL χοληστερόλης, η συγκέντρωση της βιταμίνης Ε δεν παρουσίαζε μεταβολή, υποδηλώνοντας ότι η παρατηρούμενη μείωση, οφείλεται σε μείωση της λιποπρωτεΐνης LDL, η οποία αποτελεί τον κύριο φορέα της στο πλάσμα.

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών παρέμβασης δεν περιέγραψε αρνητικές επιπτώσεις της κατανάλωσης τροφής εμπλουτισμένης με φυτοστερόλες (μέση δόση 2,5 gr ημερησίως) επί του status των λιποδιαλυτών βιταμινών σε επαρκώς σιτιζόμενα άτομα <sup>(98)</sup>.

### Φυτοστερόλες και διαταραχή απορρόφησης των καροτενοειδών

Εν αντιθέσει με το status των λιποδιαλυτών βιταμινών, η διατροφική κατανάλωση φυτοστερολών επηρεάζει σημαντικά το status των καροτενοειδών. Συγκεκριμένα η κατανάλωση φυτοστερολών συνοδεύεται από μείωση κατά 5 - 20% του α-καροτενίου, του β-καροτενίου και του λυκοπενίου και κατά 5 έως 15% της ζεαξανθίνης και της β-κρυπτοξανθίνης του πλάσματος <sup>(98)</sup>.

Μάλιστα οι μειώσεις των συγκεντρώσεων των καροτενοειδών αυτών παραμένει ακόμη και επί διόρθωσης των μειωμένων επιπέδων της ολικής και LDL χοληστερόλης του ορού, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι φυτοστερόλες αναστέλλουν την απορρόφηση τους από τον εντερικό αυλό.

Αν και δεν είναι σαφές το εάν οι μειώσεις των συγκε-

ντρώσεων των καροτενοειδών του πλάσματος ενέχουν μακροχρόνιους κινδύνους για την υγεία, σε άτομα με μακροχρόνια πρόσληψη φυτοστερολών συνιστάται η αύξηση της διατροφικής πρόσληψης φρούτων και λαχανικών στα πλαίσια της αντιστάθμισης της μειωμένης απορρόφησης των καροτενοειδών <sup>(99,100)</sup>. Συγκεκριμένα, η κατανάλωση πέντε μερίδων φρούτων και λαχανικών ημερησίως, συμπεριλαμβανομένης μιας μερίδας λαχανικών πλούσιας σε καροτενοειδή, είναι αρκετή για την διατήρηση των επιπέδων καροτενοειδών του πλάσματος σε φυσιολογικά επίπεδα σε άτομα που καταναλώνουν 2,5 gr φυτοστερολών ημερησίως <sup>(100)</sup>.

### Φυτοστερόλες και αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου

Η συσχέτιση της αυξημένης πρόσληψης φυτοστερολών με την αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου στηρίχθηκε σε 2 διαπιστώσεις: Πρώτον, οι πάσχοντες από σιτιστερολαιμία, μπορεί να εμφανίσουν πρόωρο και σοβαρό καρδιαγγειακό νόσημα <sup>(14)</sup>. Δεύτερον, ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναφέρει συσχετίσεις μεταξύ των αυξημένων συγκεντρώσεων φυτικών στερολών στον ορό και της καρδιαγγειακής νόσου. Με βάση τις δυο αυτές παρατηρήσεις, διατυπώθηκε η θεωρία ότι οι φυτοστερόλες ορού σε υψηλά επίπεδα δύναται να έχουν αθηρογόνες ιδιότητες.

Η αξιολόγηση της συσχέτισης των φυτοστερολών με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο αποτέλεσε το αντικείμενο έρευνας μιας πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης 17 επιδημιολογικών μελετών οι οποίες διεξήχθησαν από το 1950 έως το 2010, περιελάμβαναν 11.182 άτομα και εστίασαν πρωτίστως σε δύο κοινές φυτικές στερόλες, τη σιτιστερόλη και την καμπεστερόλη, που αποτελούν πάνω από το 90% των στερολών της διατροφής. Στη μελέτη δεν περιγράφηκε καμία συσχέτιση των φυτοστερολών του ορού και του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου <sup>(70)</sup>.

### Φυτοστερόλες και αύξηση του κινδύνου αιμόλυσης

Η συσχέτιση της αυξημένης πρόσληψης φυτοστερολών με την αύξηση του κινδύνου αιμόλυσης στηρίζεται στην διαπίστωση ότι πάσχοντες από σιτιστερολαιμία εμφανίζουν συχνά επεισόδια αιμόλυσης, απόρροια της αυξημένης ευθραυστότητας των ερυθρών τους αιμοσφαιρίων, λόγω της αντικατάστασης της χοληστερόλης της κυτταρικής τους μεμβράνης από φυτοστερόλες. Σε ζωικά πειραματικά μοντέλα η υψηλή πρόσληψη φυτοστερολών συνοδεύτηκε από μείωση της ευκαμψότητας των ερυθρών και δυνητικά αυξημένη ευθραυστότητα <sup>(101,102)</sup>, εντούτοις σε ανθρώπους, η αυξημένη πρόσληψη φυτοστερολών (1 gr ημερησίως) για 4 εβδομάδες δεν συνοδεύτηκε από αύξηση της ευθραυστότητας των ερυθρών <sup>(103)</sup>.

## Αντενδείξεις

Η χορήγηση συμπληρωμάτων φυτοστερολών καθώς και η διατροφική πρόσληψη εμπλουτισμένων τροφίμων με φυτοστερόλες, αντενδείκνυται σε πάσχοντες από σιτοστερολαιμία.

## Προφυλάξεις

Η πρόσληψη υψηλών ποσοτήτων φυτοστερολών (>2,5 gr ημερησίως) συνιστάται να συνοδεύεται από κατανάλωση πέντε μερίδων φρούτων και λαχανικών ημερησίως, συμπεριλαμβανομένης μιας μερίδας λαχανικών πλούσιας σε καροτενοειδή, για την διατήρηση των επιπέδων καροτενοειδών του πλάσματος σε φυσιολογικά επίπεδα <sup>(100)</sup>.

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η διατροφική πρόσληψη των φυτοστερολών δεν αντενδείκνυται στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Εντούτοις η χορήγηση συμπληρωμάτων φυτοστερολών καθώς και η διατροφική πρόσληψη εμπλουτισμένων τροφίμων με φυτοστερόλες συνιστάται να αποφεύγονται κατά την διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης <sup>(38)</sup>.

## Αλληλεπιδράσεις

### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

**Στατίνες:** Οι φυτικές στερόλες/στανόλες προκαλούν μια πρόσθετη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης, της τάξης του 10 - 15%, όταν χορηγούνται σε άτομα που λαμβάνουν στατίνη. Μάλιστα η μείωση αυτή μπορεί να είναι μεγαλύτερη από αυτή που θα επιτυγχάνεται με το διπλασιασμό της δόσης της στατίνης (κυμαί-

νεται μεταξύ 6 - 10%) (Εικόνα 53.3) <sup>(54,55)</sup>.

**Εξετιμίμνη:** Η συγχορήγηση φυτοστερολών και εξετιμίμνης έχει συνεργική υποχοληστερολαιμική δράση. Συγκεκριμένα, οδηγεί σε επιπλέον μείωση κατά 8% της LDL χοληστερόλης, σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο της εξετιμίμνης <sup>(56)</sup>.

**Φιμπράτες:** Μικρός αριθμός δεδομένων δείχνουν μια τάση για πιθανό προσθετικό όφελος στη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης, επί συγχορήγησης φυτοστερολών και φιμπράτης <sup>(57)</sup>.

### Αλληλεπιδράσεις με μικρο- και μακροθρεπτικά συστατικά

**Λιποδιαλυτές Βιταμίνες:** Αν και σε ορισμένες μελέτες περιγράφεται διαταραχή στο status των βιταμινών D, E, K, κατόπιν πρόσληψης υψηλής ποσότητας φυτοστερολών <sup>(52,65,95,97)</sup> σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών παρέμβασης η πρόσληψη φυτοστερολών (μέση δόση 2,5 gr ημερησίως) δεν συνοδεύτηκε από διαταραχή του status των λιποδιαλυτών βιταμινών σε επαρκώς σιτιζόμενα άτομα <sup>(98)</sup>.

**Καροτενοειδή:** Η αυξημένη διατροφική πρόσληψη φυτοστερολών επηρεάζει σημαντικά το status των καροτενοειδών, λόγω της αναστολής απορρόφησης τους από τον εντερικό αυλό. Συγκεκριμένα η κατανάλωση φυτοστερολών συνοδεύεται από μείωση κατά 5 - 20% του α-καροτενίου, του β-καροτενίου και του λυκοπενίου και κατά 5 έως 15% της ζεαξανθίνης και της β-κρυπτοξανθίνης του πλάσματος <sup>(98)</sup>. Για την αποφυγή της διαταραχής του status των καροτενοειδών, η πρόσληψη υψηλών ποσοτήτων φυτοστερολών (>2,5 gr ημερησίως) συνιστάται να συνοδεύεται από κατανάλωση πέντε μερίδων φρούτων και λαχανικών ημερησίως, συμπεριλαμβανομένης μιας μερίδας λαχανικών πλούσιας σε καροτενοειδή <sup>(100)</sup>.

## Βιβλιογραφία

- Cofán M, Ros E. Clinical application of plant sterol and stanol products. *Journal of AOAC International*. 2015 May 1; 98(3):701-6.
- Gupta AK, Savoroulos CG, Ahuja J, Hatzitolios AI. Role of phytosterols in lipidlowering: current perspectives. *QJM*. 2011 Apr 1; 104(4):301-8.
- AkohC.Casimir. *Handbook of Functional Lipids*. CRC/Taylor & Francis, 2006; pp 403-433, Chapter 18: Phytosterols and Human Health by Vivienne V. Yankah.
- Cristie WW. Sterols 3. Sterols and their conjugates from plants and lower organisms. [lipidlibrary.aocs.org](http://lipidlibrary.aocs.org), last updated: June 21st, 2010.
- Ortega RM, Palencia A, López-Sobaler AM. Improvement of cholesterol levels and reduction of cardiovascular risk via the consumption of phytosterols. *British Journal of Nutrition*. 2006 Aug 1;96(S1):S89-93.
- Weingartner O, Bohm M, Laufs U. Controversial role of plant sterol esters in the management of hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2009, 30:404-409.
- Patel BS, Zablocki CJ. Plant Sterols and Stanols: Their Role in Health and Disease. *J Clin Lipidol* 2008, 2:S11-S19.
- Jones PJ, Rideout T. Lipids, sterols, and their metabolites. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:65-87.
- John S, Sorokin AV, Thompson PD. Phytosterols and vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2007, 18:35-40.
- Von Bergmann K, Sudhop T, Lutjohann D. Cholesterol and plant sterol absorption: recent insights. *Am J Cardiol*. 2005; 96(1A):10D-14D.

11. Ostlund RE, Jr., McGill JB, Zeng CM, et al. Gastrointestinal absorption and plasma kinetics of soy Delta(5)-phytosterols and phytosterols in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; 282(4):E911-916.
12. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, Jones PJ, Lütjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2014 Feb 28; 232(2):346-60.
13. Sudhop T, von Bergmann K. Sitosterolemia—a rare disease, Are elevated plant sterols an additional risk factor? *Z Kardiol* 2004, 93:921–928.
14. A K Bhattacharyya, W E Connor. Beta-sitosterolemia and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters. *J Clin Invest.* 1974 Apr;53(4):1033-43.
15. Miettinen TA. Phytosterolaemia, xanthomatosis and premature atherosclerotic arterial disease: a case with high plant sterol absorption, impaired sterol elimination and low cholesterol synthesis. *Eur J Clin Invest.* 1980 Feb; 10(1):27-35.
16. T H Beaty, P O Kwiterovich Jr, M J Khoury, S White, P S Bachorik, H H Smith, B Teng, A Sniderman. Genetic analysis of plasma sitosterol, apoprotein B, and lipoproteins in a large Amish pedigree with sitosterolemia. *Am J Hum Genet.* 1986 Apr; 38(4):492-504.
17. Hidaka H, Nakamura T, Aoki T, Kojima H, Nakajima Y, Kosugi K, Hatanaka I, Harada, M, Kobayashi M, Tamura A, et al. Increased plasma plant sterol levels in heterozygotes with sitosterolemia and xanthomatosis. *J Lipid Res.* 1990 May; 31(5):881-8.
18. G M Berger, W M Deppe, A D Marais, M Biggs. Phytosterolaemia in three unrelated South African families. *Postgrad Med J.* 1994 Sep; 70(827):631-7.
19. De Smet E, Mensink RP, Plat J. Effects of plant sterols and stanols on intestinal cholesterol metabolism: suggested mechanisms from past to present. *Mol Nutr Food Res.* 2012; 56(7):1058-1072.
20. Nissinen M, Gylling H, Vuoristo M, Miettinen TA. Micellar distribution of cholesterol and phytosterols after duodenal plant stanol ester infusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002; 282(6):G1009-1015.
21. Racette SB, Lin X, Lefevre M, et al. Dose effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism: a controlled feeding study. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(1):32-38.
22. Plat J, Mensink RP. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol.* 2005; 96(Suppl):15D-22D.
23. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29(4):431-438.
24. Zhao HL, Houweling AH, Vanstone CA, et al. Genetic variation in ABCG5/G8 and NPC1L1 impact cholesterol response to plant sterols in hypercholesterolemic men. *Lipids.* 2008; 43(12):1155-1164.
25. Rideout TC, Harding SV, Mackay D, Abumweis SS, Jones PJ. High basal fractional cholesterol synthesis is associated with nonresponse of plasma LDL cholesterol to plant sterol therapy. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92(1):41-46.
26. Rideout TC, Harding SV, Mackay DS. Metabolic and genetic factors modulating subject specific LDL-C responses to plant sterol therapy. *Can J Physiol Pharmacol.* 2012; 90(5):509-514.
27. Awad AB, Hartati MS, Fink CS. Phytosterol feeding induces alteration in testosterone metabolism in rat tissues. *J Nutr Biochem.* 1998;9(12):712-717.
28. Cabeza M, Bratoeff E, Heuze I, Ramirez E, Sanchez M, Flores E. Effect of beta-sitosterol as inhibitor of 5 alpha-reductase in hamster prostate. *Proc West Pharmacol Soc.* 2003; 46:153-155.
29. Woyengo TA, Ramprasath VR, Jones PJ. Anticancer effects of phytosterols. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63(7):813-820.
30. Awad AB, Toczek J, Fink CS. Phytosterols decrease prostaglandin release in cultured P388D1/MAB macrophages. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004; 70(6):511-520.
31. Navarro A, De las Heras B, Villar A. Anti-inflammatory and immunomodulating properties of a sterol fraction from *Sideritis foetens* Clem. *Biol Pharm Bull.* 2001; 24(5):470-473.
32. Rocha VZ, Ras RT, Gagliardi AC, Mangili LC, Trautwein EA, Santos RD. Effects of phytosterols on markers of inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2016; 248:76-83.
33. de Jong A, Plat J, Mensink RP. Metabolic effects of plant sterols and stanols (Review). *J Nutr Biochem.* 2003; 14(7):362-369.
34. Ellegård LH, Andersson SW, Normén AL, Andersson HA. Dietary plant sterols and cholesterol metabolism. *Nutrition reviews.* 2007 Jan 1;65(1):39-45.
35. Writing C, Lloyd-Jones DM, Morris PB, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(1):92-125.
36. Food and Drug Administration. Health claims: plant sterol/stanol esters and risk of coronary heart disease (CHD). U. S. Government Printing Office [Code of Federal Regulations]. April 1, 2002. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=101.83>. Accessed 6/29/05.
37. Shortt C. Authorised EU health claims for phytosterols. In: Sadler M, ed. *Foods, Nutrients and Food Ingredients with Authorized EU Health Claims*: Elsevier Ltd; 2015:31-47.
38. Hendler SS, Rorvik DM. Beta-sitosterol. In: Reuters T, ed. *PDR for Nutritional Supplements*. 2nd ed. Montvale: Physicians' Desk Reference Inc.; 2008:78-80.
39. St-Onge MP, Jones PJ. Phytosterols and human lipid metabolism: efficacy, safety, and novel foods. *Lipids.* 2003; 38(4):367-375.
40. Berger A, Jones PJ, Abumweis SS. Plant sterols: factors affecting their efficacy and safety as functional food ingredients. *Lipids Health Dis.* 2004; 3:5.
41. Moruise KG, Oosthuizen W, Opperman AM. Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis. *J Am Coll Nutr.* 2006; 25(1):41-48.
42. Ellegård LH, Andersson SW, Normén AL, Andersson HA. Dietary plant sterols and cholesterol metabolism. *Nutr Rev.* 2007; 65(1):39-45.
43. Van Horn L, McCain M, Kris-Etherton PM, et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108(2):287-331.
44. AbuMweis SS, Barake R, Jones P. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Food & Nutrition Research.* 2008; 52.
45. Chen JT, Wesley R, Shamburek RD, Pucino F, Csako G. Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: plant sterols and stanols versus policosanol. *Pharmacotherapy.* 2005;25(2):171-183
46. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, et al. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr.* 2009; 139(2):271-284.
47. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78(8):965-978.
48. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ.* 2000; 320(7238):861-864.
49. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the

- LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011; 85(1):9-28.
50. Andersson SW, Skinner J, Ellegard L, et al. Intake of dietary plant sterols is inversely related to serum cholesterol concentration in men and women in the EPIC Norfolk population: a cross-sectional study. *Eur J Clin Nutr*. 2004; 58(10):1378-1385.
  51. Klingberg S, Ellegard L, Johansson I, et al. Inverse relation between dietary intake of naturally occurring plant sterols and serum cholesterol in northern Sweden. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(4):993-1001.
  52. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Br J Nutr*. 2014; 112(2):214-219.
  53. Mensink RP, de Jong A, Lütjohann D, Haenen GR, Plat J. Plant stanols dose dependently decrease LDL-cholesterol concentrations, but not cholesterol standardized fat-soluble antioxidant concentrations, at intakes up to 9 g/d. *The American journal of clinical nutrition*. 2010 Jul 1; 92(1):24-33.
  54. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *The American journal of cardiology*. 2000 Jul 1; 86(1):46-52.
  55. Simons LA. Additive effect of plant sterol-ester margarine and cerivastatin in lowering low-density lipoprotein cholesterol in primary hypercholesterolemia. *The American journal of cardiology*. 2002 Oct 1; 90(7):737-40.
  56. Lin X, Racette SB, Lefevre M, Ma L, Speare CA, Steger-May K, Ostlund RE. Combined effects of ezetimibe and phytosterols on cholesterol metabolism a randomized, controlled feeding study in humans. *Circulation*. 2011 Aug 2; 124(5):596-601.
  57. Nigon F, Serfaty-Lacroisnière C, Beucler I, Chauvois D, Neveu C, Giral P, Chapman MJ, Bruckert E. Plant sterol-enriched margarine lowers plasma LDL in hyperlipidemic subjects with low cholesterol intake: effect of fibrate treatment. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2001 Aug 15; 39(7):634-40.
  58. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. *European heart journal*. 2011 Jul 1; 32(14):1769-818.
  59. Naumann E, Plat J, Kester AD, Mensink RP. The baseline serum lipoprotein profile is related to plant stanol induced changes in serum lipoprotein cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Journal of the American College of Nutrition*. 2008 Feb 1; 27(1):117-26.
  60. Ortega RM. Importance of functional foods in the Mediterranean diet. *Public health nutrition*. 2006 Dec 1; 9(8A):1136-40.
  61. Doornbos AM, Meynen EM, Duchateau GS, Van Der Knaap HC, Trautwein EA. Intake occasion affects the serum cholesterol lowering of a plant sterol-enriched single-dose yoghurt drink in mildly hypercholesterolaemic subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2006 Mar 1; 60(3):325-33.
  62. Clifton PM, Noakes M, Sullivan D, Erichsen N, Ross D, Annison G, Fasoulakis A, Cehun M, Nestel P. Cholesterol-lowering effects of plant sterol esters differ in milk, yoghurt, bread and cereal. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2004 Mar 1; 58(3):503-9.
  63. Plat J, Mensink RP. Plant stanol esters lower serum triacylglycerol concentrations via a reduced hepatic VLDL-1 production. *Lipids*. 2009 Dec 1; 44(12):1149-53.
  64. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Meijer L, Zock PL, Geleijnse JM, Trautwein EA. The effect of plant sterols on serum triglyceride concentrations is dependent on baseline concentrations: a pooled analysis of 12 randomized controlled trials. *European journal of nutrition*. 2013 Feb 1; 52(1):153-60.
  65. Plat J, Mensink RP. Vegetable oil based versus wood based stanol ester mixtures: effects on serum lipids and hemostatic factors in nonhypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis*. 2000 Jan 31; 148(1):101-12.
  66. Sialvera TE, Pounis GD, Koutelidakis AE, Richter DJ, Yfanti G, Kapsokalfalou M, Goumas G, Chiotinis N, Diamantopoulos E, Zampelas A. Phytosterols supplementation decreases plasma small and dense LDL levels in metabolic syndrome patients on a westernized type diet. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2012 Oct 31; 22(10):843-8.
  67. Garoufi A, Vorre S, Soldatou A, Tsentidis C, Kossiva L, Drakatos A, Marmarinos A, Gourgiotis D. Plant sterols-enriched diet decreases small, dense LDL cholesterol levels in children with hypercholesterolemia: a prospective study. *Italian journal of pediatrics*. 2014 May 3; 40(1):1.
  68. McCormack T, Dent R, Blagden M. Very low LDL-C levels may safely provide additional clinical cardiovascular benefit: the evidence to date. *Int J Clin Pract*. 2016; 70(11):886-897.
  69. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomized trials. *Lancet*. 2015; 385(9976):1397-1405.
  70. Genser B, Silbernagel G, DeBacker G, Bruckert E, Carmena R, Chapman MJ et al. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2012, 33:444-45.
  71. Sudhop T, Gottwald BM, Von Bergmann K. Serum plant sterols as a potential risk factor for coronary heart disease. *Metabolism* 2002, 51:1519-1521
  72. Plat J, Beugels I, Gijbels MJJ, de Winter MPJ, Mensink RP. Plant sterol or stanol esters retard lesion formation in LDL receptor deficient mice independent of changes in serum plant sterols. *J Lipid Res* 2006, 47:2762-2771.
  73. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. NIH Publication No. 02-5215 September 2002.
  74. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006, 113:2363-2372.
  75. Fletcher B, Berra K, Ades P, Braun LT, Burke LE, Durstine LJ et al. Managing Abnormal Blood Lipids: A Collaborative Approach. *Circulation* 2005, 112:3184-3209.
  76. American diabetes association. Nutrition Recommendations and Intervention for Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabet Care* 2008, 31(Suppl 1) 42. National Heart Foundation of Australia. The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Lipid Management Guidelines-2001. *MJA* 5 November 2001, 175 (Suppl).
  77. National Heart Foundation of Australia. The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Lipid Management Guidelines-2001. *MJA* 5 November 2001, 175 (Suppl)
  78. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Drug Commission of the German Medical Profession). Newsletter 2004-2045 of 15 01 2004.

79. European Food Safety Authority, Scientific Cooperation & Assistance. Consumption of Food and Beverages with Added Plant Sterols in the European Union. *Efsa J* 2008, 133:1–21.
80. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007, 14(Suppl 2):e1–e40.
81. The National Collaborating Centre for Primary Care, Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease, Full Guideline May 2008. Lipid modification: Full Guideline May 2008 (revised March 2010).
82. Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, Senge T. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterol Study Group. *Lancet*. 1995; 345(8964):1529-1532.
83. Berges RR, Kassen A, Senge T. Treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia with beta-sitosterol: an 18-month follow-up. *BJU Int*. 2000; 85(7):842-846.
84. Klippel KF, Hiilt DM, Schipp B. A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. German BPH-Phyto Study group. *Br J Urol*. 1997; 80(3):427-432.
85. Wilt TJ, MacDonald R, Ishani A. Beta-sitosterol for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int*. 1999; 83(9):976-983.
86. Dreikorn K. The role of phytotherapy in treating lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*. 2002; 19(6):426-435.
87. Ramprasath VR, Awad AB. Role of phytosterols in cancer prevention and treatment. *J AOAC Int*. 2015; 98(3):735-738.
88. De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, et al. Plant sterols and risk of stomach cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer*. 2000; 37(2):140-144.
89. Mendilaharsu M, De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio J, Ronco A. Phytosterols and risk of lung cancer: a case-control study in Uruguay. *Lung Cancer*. 1998; 21(1):37-45.
90. Ronco A, De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Leborgne F. Vegetables, fruits, and related nutrients and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer*. 1999; 35(2):111-119.
91. McCann SE, Freudenheim JL, Marshall JR, Brasure JR, Swanson MK, Graham S. Diet in the epidemiology of endometrial cancer in western New York (United States). *Cancer Causes Control*. 2000; 11(10):965-974.
92. McCann SE, Freudenheim JL, Marshall JR, Graham S. Risk of human ovarian cancer is related to dietary intake of selected nutrients, phytochemicals and food groups. *J Nutr*. 2003; 133(6):1937-1942.
93. Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med*. 1995; 333(20):1308-1312.
94. Ayes R, Weststrate JA, Drewitt PN, Hepburn PA. Safety evaluation of phytosterol esters. Part 5. Faecal short-chain fatty acid and microflora content, faecal bacterial enzyme activity and serum female sex hormones in healthy normolipidaemic volunteers consuming a controlled diet either with or without a phytosterol ester-enriched margarine. *Food Chem Toxicol*. 1999; 37(12):1127-1138.
95. Hendriks HF, Brink EJ, Meijer GW, Princen HM, Ntanos FY. Safety of long-term consumption of plant sterol esters-enriched spread. *Eur J Clin Nutr*. 2003; 57(5):681-692.
96. Raeini-Sarjaz M, Ntanos FY, Vanstone CA, Jones PJ. No changes in serum fat-soluble vitamin and carotenoid concentrations with the intake of plant sterol/stanol esters in the context of a controlled diet. *Metabolism*. 2002; 51(5):652-656.
97. Korpela R, Tuomilehto J, Hogstrom P, et al. Safety aspects and cholesterol-lowering efficacy of low fat dairy products containing plant sterols. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60(5):633-642.
98. Baumgartner S, Ras RT, Trautwein EA, Mensink RP, Plat J. Plasma fat-soluble vitamin and carotenoid concentrations after plant sterol and plant stanol consumption: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr*. 2017; 56(3):909-923.
99. Fardet A, Morise A, Kalonji E, Margaritis I, Mariotti F. Influence of phytosterol and phytostanol food supplementation on plasma liposoluble vitamins and Provitamin A carotenoid levels in humans: an updated review of the evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;57(9):1906-1921.
100. Noakes M, Clifton P, Ntanos F, Shrapnel W, Record I, McInerney J. An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75(1):79-86.
101. Ratnayake WM, L'Abbe MR, Mueller R, et al. Vegetable oils high in phytosterols make erythrocytes less deformable and shorten the life span of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Nutr*. 2000; 130(5):1166-1178.
102. Ratnayake WM, Plouffe L, L'Abbe MR, Trick K, Mueller R, Hayward S. Comparative health effects of margarines fortified with plant sterols and stanols on a rat model for hemorrhagic stroke. *Lipids*. 2003; 38(12):1237-1247.
103. Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Jenkins DJ, et al. Effects of a diet high in plant sterols, vegetable proteins, and viscous fibers (dietary portfolio) on circulating sterol levels and red cell fragility in hypercholesterolemic subjects. *Lipids*. 2005; 40(2):169-174.





## 54. β-Γλυκάνες

### Εισαγωγή

Οι γλυκάνες αποτελούν πολυμερή μόρια που αποτελούνται από ένα μόνο μονομερές, τη γλυκόζη. Είναι οι πλέον διαδεδομένοι πολυσακχαρίτες στη φύση, καθώς αποτελούν τα κύρια δομικά συστατικά του κυτταρικού τοιχώματος των φυτών. Ωστόσο, γλυκάνες απαντώνται επίσης και στα κυτταρικά τοιχώματα των μυκήτων σαν δομικά τους στοιχεία, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σαν πηγή ενέργειας <sup>(1)</sup>.

Οι δομές που μπορεί να λάβουν οι πολυσακχαρίτες αυτοί είναι τρεις, αναλόγως του είδους του γλυκοζιδικού δεσμού που ενώνει τα μονομερή της γλυκόζης:

- α-γλυκάνες
- β-γλυκάνες
- μικτές α, β-γλυκάνες (αποτελούν την σπανιότερη κατηγορία)

Μεταξύ των υποκατηγοριών των γλυκανών το σημαντικότερο επιστημονικό ενδιαφέρον συγκεντρώνουν οι β-γλυκάνες οι οποίες αποτελούν πολυσακχαρίτες d-γλυκόζης που συνδέονται μεταξύ τους με β-γλυκοζιδικούς δεσμούς. Οι β-γλυκάνες παρουσιάζουν ευρεία κατανομή στη φύση καθώς ανευρίσκονται στις ζύμες, στους μύκητες (συμπεριλαμβανομένων των μανιταριών), σε ορισμένα βακτήρια, στα φύκια και στα δημητριακά (βρώμη και κριθάρι) <sup>(2,3)</sup>. Το αυξανόμενο επιστημονικό ενδιαφέρον γύρω από τις β-γλυκάνες εστιάζεται κυρίως στην ικανότητα τους να δρουν ως ανοσοενισχυτικά /ανοσοτροποιοτικά συστατικά, καθώς δεν παράγονται από τα θηλαστικά, και ως εκ τούτου το ανοσοποιητικό τους σύστημα τις αντιλαμβάνεται ως «εισβολείς», ενεργοποιώντας τους μηχανισμούς της έμφυτης και της επίκτητης ανοσολογικής απόκρισης <sup>(4)</sup>. Εκτός της ιδιότητας τους να αλληλεπιδρούν άμεσα με το ανοσοποιητικό σύστημα, στις β-γλυκάνες έχουν αποδοθεί και άλλες ιδιότητες, όπως υποχοληστερολαιμικές, υπογλυκαιμικές, αντικαρκινικές, αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις <sup>(5,6)</sup>.

Η χρήση των β-γλυκανών στην Ιατρική, αριθμεί εκατοντάδες χρόνια ιστορίας, μέσω της χορήγησης των φαρμακευτικών μανιταριών ως παραδοσιακή μέθοδο θεραπευτικής <sup>(7)</sup>. Εντούτοις, αν και η θεραπευτική χρήση των φαρμακευτικών μανιταριών ήταν ευρέως διαδομένη, η απόδοση των φαρμακολογικών ιδιοτήτων τους στις β-γλυκάνες τους έγινε μόλις στα μισά του περασμένου αιώνα. Μάλιστα, η ανακάλυψη των φαρμακολογικών ιδιοτήτων των β-γλυκανών ακολούθησε 2 παράλληλα μονοπάτια: Στην Δυτική Ιατρική η ανακάλυψη των β-γλυκανών έγινε ακουσίως το 1954 από τους Louis Pillemer και συν. <sup>(8)</sup>. Η συγκεκριμένη επιστημονική ομάδα διεξή-

γαγε πειράματα σχετικά με τον ρόλο της προπερδίνης στην εναλλακτική οδό ενεργοποίησης του συμπληρώματος και στα πλαίσια διεξαγωγής των πειραμάτων χρησιμοποίησε ως ανοσοδιεγερτικό παράγοντα ένα ακατέργαστο μείγμα κυτάρων ζύμης, το Zymosan. Το Zymosan αποτελεί ένα ακατέργαστο μείγμα υλικών των κυτταρικών τοιχωμάτων των ζυμομυκήτων, συμπεριλαμβανομένων πρωτεϊνών, λιπιδίων και πολυσακχαριτών. Αργότερα οι Riggi και Dilugio απομόνωσαν ως κύρια δραστική ουσία του Zymosan έναν πολυσακχαρίτη από το κυτταρικό τοίχωμα του ζυμομύκητα *Saccharomyces cerevisiae*, την β-(1,3)-D-γλυκάνη. Το εύρημα αυτό έρχονταν σε αντιπαράθεση με την παλαιότερη θεώρηση ότι η δραστική ουσία του Zymosan οφείλονταν σε μείγμα λιπιδίων. Μάλιστα οι ερευνητές επισήμαναν ότι η ύπαρξη 1,3 γλυκοζιδικού δεσμού είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την επίτευξη βιολογικής δραστηριότητας.

Σχεδόν ταυτόχρονα και ανεξάρτητα με τις μελέτες στη Δύση, στην Ιαπωνία οι β-γλυκάνες ερευνούνταν για την αντικαρκινική δράση τους. Η πρώτη μελέτη διεξήχθη το 1969 από τους Chihara και συν., οι οποίοι απομόνωσαν β-γλυκάνες από το μανιτάρι *Lentinus edodes* και περιέγραψαν την ικανότητα τους να αναστέλλουν την ανάπτυξη σαρκώματος σε επίμυες <sup>(9)</sup>. Ο σχεδιασμός της μελέτης βασίστηκε σε παραδοσιακές αναφορές χρήσης του συγκεκριμένου μανιταριού ως αντικαρκινικής αγωγής <sup>(10-12)</sup>. Μάλιστα στην Ιαπωνία οι β-γλυκάνες του *Lentinus edodes* κυκλοφορούν ως αδειοδοτημένο φάρμακο με την ονομασία *Lentinan* <sup>(13)</sup>.

Στον απόηχο αυτών των πρωτοποριακών μελετών, η έρευνα για τις β-γλυκάνες έχει διευρυνθεί σε σημαντικό βαθμό, καλύπτοντας ένα μεγάλο εύρος παθολογιών που περιλαμβάνει ανοσοφλεγμονώδη και καρδιομεταβολικά νοσήματα. Χαρακτηριστικό του ενδιαφέροντος, είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των β-γλυκανών ως συμπλήρωμα διατροφής στα πλαίσια της θεραπείας της COVID19 σε συνδυασμό με τον εμβολιασμό <sup>(14)</sup>.

Η ευρεία αποδοχή των β-γλυκανών την τελευταία δεκαετία ως βιοενεργά nutraceuticals αντικατοπτρίζεται στις διατροφικές συστάσεις για αύξηση της κατανάλωσης τροφίμων που περιέχουν δημητριακά. Συγκεκριμένα το FDA αναγνωρίζοντας τα οφέλη της κατανάλωσης β-γλυκανών, συνιστά την πρόσληψη 3 gr πίτουρου βρώμης ημερησίως, ως διατροφική πηγή β-γλυκανών για την μείωση της χοληστερόλης.

### Μοριακή δομή των β-Γλυκανών

Δομικά οι β-γλυκάνες αποτελούν σχετικά απλές μοριακές δομές, καθώς αποτελούν πολυσακχαρίτες από επαναλαμβανόμενα μονομερή d-γλυκόζης (ομοπολυσακχαρίτες), τα οποία ενώνονται μεταξύ τους με β-γλυ-

κοζιδικούς δεσμούς ( $\beta$ -(1,3),  $\beta$ -(1,4) ή  $\beta$ -(1,6) (**Εικόνα 54.1**). Ο σκελετός της  $\beta$ -γλυκάνης μπορεί να είναι γραμμικός ή διακλαδιζόμενος, κάτι που εν πολλοίς εξαρτάται από την πηγή προέλευσης της γλυκάνης.

Αν και η σύστασή τους είναι απλή καθώς ουσιαστικά συνίσταται σε επαναλαμβανόμενα μονομερή d-γλυκόζης που συνδέονται με  $\beta$ -γλυκοζιδικούς δεσμούς, στην φύση ανευρίσκεται πολύ μεγάλος αριθμός  $\beta$ -γλυκανών οι οποίες παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους. Η μεγάλη ποικιλομορφία των  $\beta$ -γλυκανών οφείλεται στα διαφορετικά είδη των γλυκοζιδικών δεσμών που είναι δυνατό να σχηματιστούν, στην ανωμερική διάταξη των υδροξυλίων, στο μήκος της γραμμικής αλυσού, στην ύπαρξη ή όχι πλευρικών αλυσίδων, στην συχνότητα των διακλαδώσεων, στο μέγεθος των πλευρικών αλυσίδων και στην στερεοδιάταξη του μορίου (τυχαία σπείρα, μονή έλικα, διπλή έλικα, τριπλή έλικα, σχήμα ράβδου<sup>(88)</sup>).

Η δομική ποικιλομορφία συνεπάγεται σημαντικές διαφορές στα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά (μοριακό βάρος, διαλυτότητα κλπ) και ως εκ τούτου στην βιοδραστικότητα των  $\beta$ -γλυκανών. Επιπλέον, η επίδραση εξωγενών παραγόντων, όπως οι συνθήκες ανάπτυξης της πηγής προέλευσης των γλυκανών, η μέθοδος εκχύλισης κ.λπ. μπορεί να επηρεάσει περαιτέρω την δομή των  $\beta$ -γλυκανών. Έτσι, ακόμη και  $\beta$ -γλυκάνες που προ-

έρχονται από το ίδιο είδος μπορεί να εμφανίζουν δομικές διαφοροποιήσεις, αναλόγως των διεργασιών που χρησιμοποιήθηκαν για την απομόνωσή τους. Για παράδειγμα το μοριακό βάρος των  $\beta$ -γλυκανών της σίκαλης, του κριθαριού, της βρώμης και του σίτου παρουσιάζει σημαντική διακύμανση μεταξύ  $21-1100 \times 10^3$ ,  $31-2700 \times 10^3$ ,  $65-3100 \times 10^3$  και  $209-487 \times 10^3$  gr/mol, αντίστοιχα.

Τέλος, σε σύγκριση με άλλα βιοπολυμερή (π.χ. πρωτεΐνες), η τεράστια δομική ποικιλομορφία των  $\beta$ -γλυκανών τις καθιστά ικανότερες στο να επηρεάζουν έναν μεγαλύτερο αριθμό σηματοδοτικών μονοπατιών και βιολογικών διεργασιών.

Στον **Πίνακα 54.1** αναγράφονται οι κυριότερες βιοδραστικές  $\beta$ -γλυκάνες, η δομή και η προέλευσή τους.

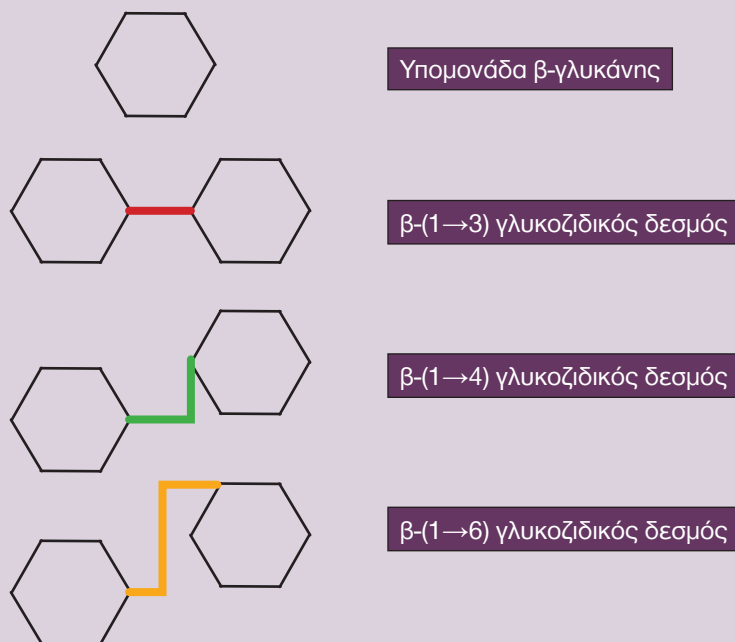
## Ταξινόμηση των $\beta$ -Γλυκανών

Ο πλέον διαδεδομένος τρόπος ταξινόμησης των  $\beta$ -γλυκανών αφορά την διάκρισή τους σε 2 μεγάλες κατηγορίες:

1.  $\beta$ -γλυκάνες που προέρχονται από δημητριακά
2.  $\beta$ -γλυκάνες που προέρχονται από υπόλοιπες πηγές

Πέραν της προέλευσης, η ταξινόμηση αυτή βασίζεται εν μέρει στα δομικά χαρακτηριστικά των  $\beta$ -γλυκανών των

### ΒΑΣΙΚΑ ΔΟΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ Β-ΓΛΥΚΑΝΩΝ



**Εικόνα 54.1:** Βασικά δομικά χαρακτηριστικά  $\beta$ -γλυκανών: Υπομονάδα  $\beta$ -γλυκάνης/  $\beta$ -(1→3) γλυκοζιδικός δεσμός/  $\beta$ -(1→4) γλυκοζιδικός δεσμός /  $\beta$ -(1→6) γλυκοζιδικός δεσμός.

ΚΟΙΝΕΣ ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΕΣ Β-ΓΛΥΚΑΝΕΣ			
Όνομασία	Σύντηψη	Πηγή	Δομή
<b>β-Γλυκάνες από μύκητα</b>			
<b>Schizophyllan/ Sizofiran/Sonifilan</b>	SPG	Scizophyllum commune	Γραμμική (1,3) β-γλυκάνη με (1,6)-συνδεδεμένη-β-γλυκόζυλο ή β-ολιγογλυκόζυλο πλευρική άλυσο <sup>(15,16)</sup>
<b>Sclerotinan/ Sclerotan</b>	SSG	Sclerotinia sclerotiorum, Sparassis crispus	Γραμμική (1,3) β-γλυκάνη με (1,6)-συνδεδεμένη-β-γλυκόζυλο ή β-ολιγογλυκόζυλο πλευρική άλυσο <sup>(15,17,18)</sup>
<b>Scleroglucan/ Sclero-β-glucan</b>	SR-glucan	Sclerotium rolfisii, Sclerotium glucanicum	Γραμμική (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(19,20)</sup>
<b>Pestalotan</b>	-	Pestalotia sp.	Γραμμική (1,3) β-γλυκάνη με (1,6)-συνδεδεμένη-β-γλυκόζυλο ή β-ολιγογλυκόζυλο πλευρική άλυσο <sup>(21)</sup>
<b>Epiglucan</b>	-	Epicoccum nigrum	Γραμμική (1,3) β-γλυκάνη με (1,6)-συνδεδεμένη-β-γλυκόζυλο ή β-ολιγογλυκόζυλο πλευρική άλυσο <sup>(22)</sup>
<b>Pachymaran/ Pachyman</b>	-	Poria cocos	Γραμμική (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(23,24)</sup>
<b>T-4-N, T-5-N</b>	-	Dictyophora indusiata Fisch, Phallus ndusiata	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(25)</sup>
<b>β-glucan</b>	-	Glomerella cingulata	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(26,27)</sup>
<b>Grifolan</b>	GRN	Grifola frondosa	Γραμμική (1,3) β-γλυκάνη με (1,6)-συνδεδεμένη-β-γλυκόζυλο ή β-ολιγογλυκόζυλο πλευρική άλυσο <sup>(28-30)</sup>
<b>Lentinan</b>	LNT	Lentinula edodes	Γραμμική (1,3) β-γλυκάνη με (1,6)-συνδεδεμένη-β-γλυκόζυλο ή β-ολιγογλυκόζυλο πλευρική άλυσο <sup>(9,31,32)</sup>
<b>LC11</b>	-	Lentinus edodes	Διακλαδισμένη(1,3;1,4) β-γλυκάνη <sup>(32)</sup>
<b>Coriolan</b>	-	Coriolus versicolor	Γραμμική (1,3) β-γλυκάνη με (1,6)-συνδεδεμένη-β-γλυκόζυλο ή β-ολιγογλυκόζυλο πλευρική άλυσο <sup>(33)</sup>
<b>Krestin</b>	PSK	Trametes versicolor	Γραμμική (1,3) β-γλυκάνη συνδεδεμένη με πρωτεΐνη <sup>(34)</sup>
<b>Pleuran</b>	HA-glucan	Pleurotus tuber-regium, Pleurotus ostreatus	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(35)</sup>
<b>β-glucan</b>	MFL-glucan	Monilinia fructicola	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(36)</sup>
<b>β-glucan</b>	MFN-glucan	Monilinia fructigena	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(36)</sup>
<b>β-glucan</b>	AM-ASN	Amanita muscaria	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(36)</sup>
<b>β-glucan</b>	AAG	Auricularia auricular-judae	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(37)</sup>
<b>Tylopilan</b>	-	Tylopilus felleus	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(38,39)</sup>
<b>β-glucan</b>	-	Cryptoporus volvatus	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(40)</sup>
<b>β-glucan</b>	-	Pythium aphanidermatum	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(41)</sup>

<b>Polysaccharide-glucan</b>	PS-G	Ganoderma lucidum	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(42,43)</sup>
<b>β-glucan</b>	-	Agaricus blazei	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(44,45)</sup>
<b>β-glucan</b>	-	Cordyceps sinensis	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(46,47)</sup>
<b>β-glucan</b>	HEP3	Hericium erinaceus	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(48)</sup>
<b>β-glucan</b>	SBG	Sparassis crispa	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(49)</sup>
<b>Polycan</b>	-	Aureobasidium pullulans	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(50-52)</sup>
<b>β-glucan</b>	BG-PN	Pholiota nameko	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(53)</sup>
<b>Pendulan</b>	-	Porodisulus pendulus	Γραμμική (1,3) β-γλυκάνη με (1,6)-συνδεμένη-β-γλυκόζυλο ή β-ολιγογλυκόζυλο πλευρική άλυσο <sup>(54)</sup>
<b>β-Γλυκάνες από λειχήνα</b>			
<b>Pustulan</b>	-	Gyrophera esculenta, Umbiliaria papulosa	Γραμμική (1,3) β-γλυκάνη <sup>(55)</sup>
<b>Lichenan/Lichenin</b>	-	Cetraria islandica	Γραμμική (1,3;1,4) β-γλυκάνη <sup>(55)</sup>
<b>β-Γλυκάνες από ζύμες</b>			
<b>Zyosan</b>	-	Saccharomyces cerevisiae	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(56-58)</sup>
<b>Betafectin/TH-glucan</b>	PGG	Saccharomyces cerevisiae	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(59,60)</sup>
<b>Yeast whole β-glucan particles</b>	WPG, WGP	Saccharomyces cerevisiae	Μίγμα β-γλυκανών από ολόκληρο μύκητα <sup>(61,62)</sup>
<b>β-glucan</b>	MG	Saccharomyces cerevisiae	Γραμμική (1,3) β-γλυκάνη <sup>(56)</sup>
<b>β-glucan</b>	IS-2	S. cerevisiae (Mutated)	- <sup>(63)</sup>
<b>Yestimun</b>	-	Saccharomyces cerevisiae	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(64)</sup>
<b>Cerevan</b>	-	Saccharomyces cerevisiae	Διακλαδισμένη (1,3;1,6) β-γλυκάνη <sup>(65)</sup>
<b>β-Γλυκάνες από βακτήρια</b>			
<b>Curdlan</b>	-	Alcaligenes faecalis, Agrobacterium rhizogenes, Agrobacterium radiobacter	Γραμμική (1,3) β-γλυκάνη <sup>(66-69)</sup>
<b>β-glucan</b>	DMJ-E	Agrobacterium sp. R259	Γραμμική (1,3) β-γλυκάνη <sup>(70)</sup>
<b>β-Γλυκάνες από άλγη</b>			
<b>Laminaran/Laminarin</b>	-	Laminaria sp. (brown algae), Laminaria cichorioides	Γραμμική (1,3) β-γλυκάνη με (1,6)-συνδεμένη-β-γλυκόζυλο ή β-ολιγογλυκόζυλο πλευρική άλυσο <sup>(71,72)</sup>

<b>Mycolaminarin</b>	-	Phytophthora sp.	Γραμμική (1,3) β-γλυκάνη με (1,6)-συνδεδεμένη-β-γλυκόζυλο ή β-ολιγογλυκόζυλο πλευρική αλυσίδα <sup>(73,74)</sup>
<b>Chrysolaminarin</b>	CL-2	Ochromonas malhamensis, Odontella aurita, Chaetoceros muelleri	Γραμμική (1,3) β-γλυκάνη με (1,6)-συνδεδεμένη-β-γλυκόζυλο ή β-ολιγογλυκόζυλο πλευρική αλυσίδα <sup>(75-77)</sup>
<b>Phycarine</b>	-	Laminaria digitata	Γραμμική (1,3) β-γλυκάνη <sup>(78)</sup>
<b>Paramylon</b>	-	Euglena gracilis, Pavlova mesolychnon	Γραμμική (1,3) β-γλυκάνη <sup>(79,80)</sup>
<b>Leucosin</b>	-	Phaeodactylum tricornutum	Γραμμική (1,3) β-γλυκάνη με (1,6)-συνδεδεμένη-β-γλυκόζυλο ή β-ολιγογλυκόζυλο πλευρική αλυσίδα <sup>(81)</sup>
<b>β-Γλυκάνες από δημητριακά</b>			
<b>Β-γλυκάνη κριθαριού</b>	-	Hordeum vulgare L.	Γραμμική (1,3;1,4) β-γλυκάνη <sup>(82,83)</sup>
<b>Β-γλυκάνη βρώμης</b>	-	Avena sativa L.	Γραμμική (1,3;1,4) β-γλυκάνη <sup>(84,85)</sup>
<b>Β-γλυκάνη σίτου</b>	-	Triticum vulgare	Γραμμική (1,3;1,4) β-γλυκάνη <sup>(86,87)</sup>
<i>Πηγή: Int J Mol Sci. 2017 Sep; 18(9): 1906.</i>			

**Πίνακας 54.1: Ονομασία, δομή και πηγή προέλευσης των πιο κοινών βιοδραστικών β-γλυκανών.**

2 πηγών προέλευσης, τα οποία καθορίζουν εν πολλοίς και την βιοδραστικότητα τους <sup>(89,90)</sup> (**Εικόνα 54.2**).

### β-Γλυκάνες των δημητριακών (1,3/1,4 β-γλυκάνες)

Οι β-γλυκάνες των δημητριακών, αποτελούν ινώδη μόρια που βρίσκονται στην σπιβάδα της αλευρώνης, στην σπιβάδα της υποαλευρώνης και στο κυτταρικό τοίχωμα του ενδοσπερμίου (**Εικόνα 54.3**).

Εμφανίζουν ως επί το πλείστον την δομή (1,3;1,4) γραμμικού πολυσακχαρίτη, δηλαδή αποτελούνται από μονάδες D-γλυκόζης ενωμένες με δύο τύπους γλυκοζιδικών δεσμών, τους β- (1,4) σε ποσοστό 70% και τους β-(1,3) σε ποσοστό 30% <sup>(91,92)</sup>. Η πρωτοταγής δομή αυτών των γλυκανών αποτελείται κυρίως από διαδοχικές ομάδες β-(1,4)-ενωμένων μονάδων γλυκόζης (δηλ. ολιγομερή κυτταρίνης), οι οποίες διακόπτονται από κάποιο μεμονωμένο β-(1,3) δεσμό. Οι (1,3) και (1,4) δεσμοί δεν ακολουθούν κάποια συγκεκριμένη αλληλουχία στο μόριο της β-γλυκάνης, αλλά κατανέμονται τυχαία.

Σε αυτό τον κανόνα υπάρχουν ορισμένες εξαιρέσεις. Επί παραδείγματι οι β-γλυκάνες από τον κόκκο του *Sorghum arundinaceum* (κοινό άγριο σόργο), το οποίο αποτελεί τον άγριο πρόγονο του καλλιεργούμενου σόργου, εμφανίζουν (1,3,1,6)-διακλαδώσεις επί της γραμμικής αλυσού, ενώ οι β-γλυκάνες από τον κόκκο

του *Sorghum bicolor* (σόργο το δίχρωμο) εμφανίζουν (1,4)-διακλαδώσεις επί της γραμμικής αλυσού <sup>(93)</sup>.

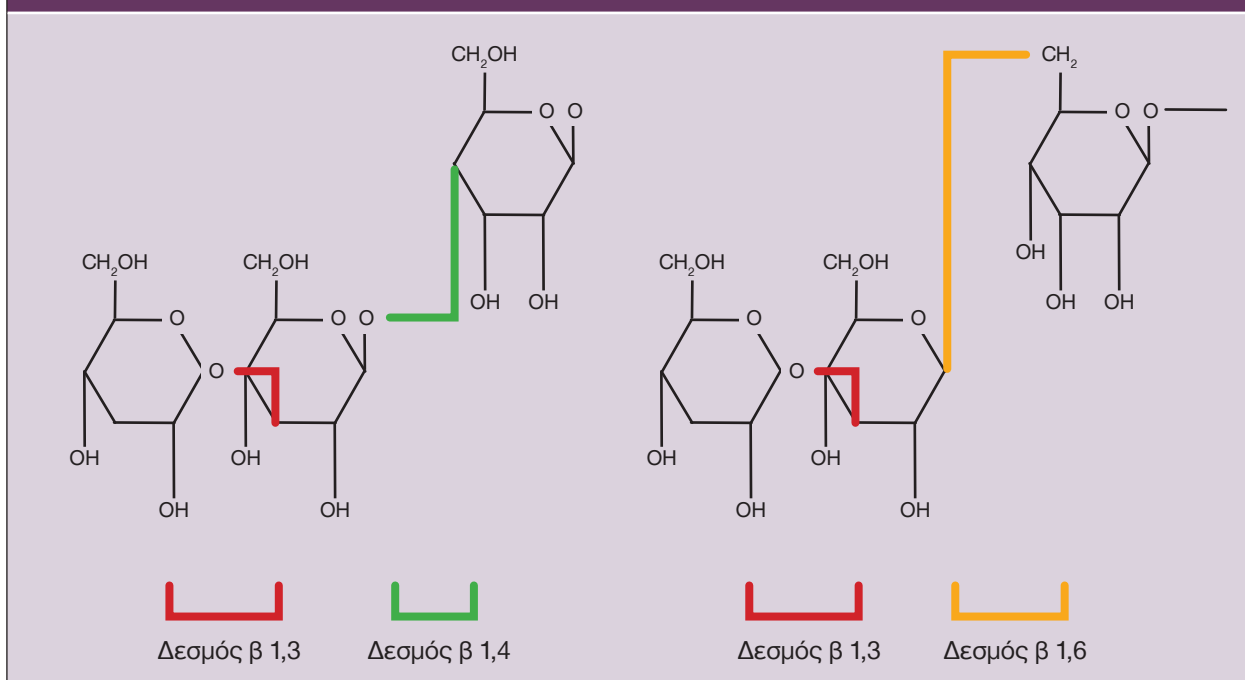
Οι β-γλυκάνες των διαφόρων δημητριακών παρουσιάζουν μια σχετική δομική ομοιομορφία, με τις επιμέρους μικροδιαφορές να συνίστανται στο μοριακό βάρος, στην αναλογία 1,3/1,4 γλυκοζιδικών δεσμών και στην ποσότητα των ολιγομερών κυτταρίνης, αναλόγως της πηγής προέλευσης.

Μεταξύ των δημητριακών, η υψηλότερη περιεκτικότητα σε β-γλυκάνες ανευρίσκεται στο κριθάρι (20 gr β-γλυκανών ανά 100 gr ξηρού βάρους), ακολουθούμενη από τη βρώμη (8 gr β-γλυκανών ανά 100 gr ξηρού βάρους), το σόργο (6,2 gr β-γλυκανών ανά 100 gr ξηρού βάρους), τη σίκαλη (2,7 gr β-γλυκανών ανά 100 gr ξηρού βάρους), το καλαμπόκι (1,7 gr β-γλυκανών ανά 100 gr ξηρού βάρους), το σιτάρι (1,0 gr β-γλυκανών ανά 100 gr ξηρού βάρους), το σκληρό σιτάρι (0,6 gr β-γλυκανών ανά 100 gr ξηρού βάρους) και ρύζι το (0,13 gr β-γλυκανών ανά 100 gr ξηρού βάρους).

### β-Γλυκάνες που προέρχονται από υπόλοιπες πηγές

Οι β-γλυκάνες που προέρχονται από τις υπόλοιπες πηγές περιλαμβάνουν τις β-γλυκάνες από ζύμες (όπως ο *Saccharomyces cerevisiae*), μύκητες (συμπεριλαμβανομένων των μανιταριών όπως τα μανιτάρια *Maitake* και

## ΔΟΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ Β-ΓΛΥΚΑΝΩΝ ΑΝΑΛΟΓΩΣ ΤΗΝ ΠΗΓΗ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ



Εικόνα 54.2: Δομικά χαρακτηριστικά β-γλυκανών αναλόγως την πηγή προέλευσης: β-γλυκάνες που προέρχονται από δημητριακά (1,3/1,4), β-γλυκάνες που προέρχονται από υπόλοιπες πηγές (1,3/1,6).

Shiitake), βακτήρια, άλγη και λειχήνες.

Οι β-γλυκάνες των ζυμών και των μυκήτων παρουσιάζουν ως επί το πλείστον (1,6)-β- διακλαδώσεις επί της γραμμικής αλύσου. Εν αντιθέσει με τις β-γλυκάνες των δημητριακών οι β-γλυκάνες των ζυμών και των μυκήτων παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές από είδος σε είδος στο μέγεθος της πλευρικής αλύσου και στη συ-

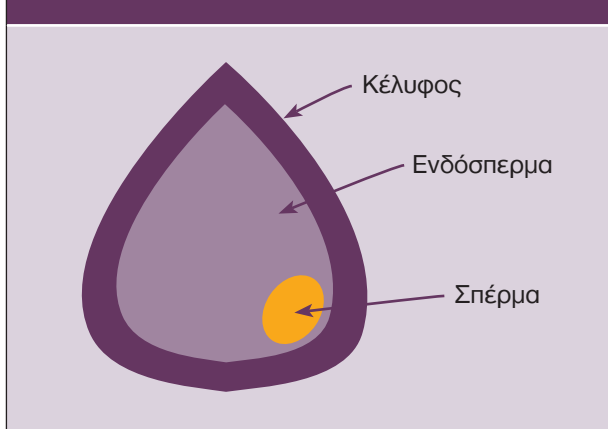
χνότητα των διακλαδώσεων, γεγονός που προσδίδει τεράστια ποικιλομορφία.

Οι β-γλυκάνες από βακτήρια, άλγη και λειχήνες παρουσιάζουν ως επί το πλείστον γραμμική δομή. Επί παραδείγματι η β-γλυκάνη που απομονώνεται από το αγροβακτήριο (*Agrobacterium*), ενός gram αρνητικού βακτηρίου που προσβάλλει τα φυτά προκαλώντας καρκινικούς όγκους, παρουσιάζει γραμμική δομή χωρίς διακλαδώσεις<sup>(94)</sup>. Αυτή η β-γλυκάνη είναι γνωστή με την ονομασία Curdlan και η χρήση της ως πηκτωματοποιήτη παρουσιάζει πολυάριθμες εφαρμογές στη φαρμακοβιομηχανία και βιομηχανία τροφίμων<sup>(95,96)</sup>. Η λικηνάνη (lichenan) αποτελεί επίσης μία γραμμική (1,3), (1,4) β-γλυκάνη, η οποία απαντάται σε λειχήνες, όπως η *Cetraria islandica*, και έχει την ίδια πρωτοταγή δομή με τις β-γλυκάνες των δημητριακών, με μόνη διαφορά στις ποσοστιαίες αναλογίες των διαφόρων ολιγομερών κυτταρίνης στο μόριό της.

Μεταξύ των γλυκανών που προέρχονται από τις υπόλοιπες πηγές, οι γλυκάνες των ζυμών και μυκήτων (βιβλιογραφικά αναφέρονται συχνά ως 1,3/1,6 β-γλυκάνες λόγω των δομικών τους χαρακτηριστικών) συγκεντρώνουν το υψηλότερο επιστημονικό ενδιαφέρον, καθώς διαθέτουν ισχυρές ανοσορρυθμιστικές, αντιμικροβιακές και αντινεοπλασματικές δράσεις.

Αξίζει να σημειωθεί ότι στη βιβλιογραφία ανευρίσκε-

## Ο ΣΠΟΡΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΠΟΥ ΤΗΣ ΒΡΩΜΗΣ



Εικόνα 54.3: Ο σπόρος του καρπού της βρώμης. Οι β-γλυκάνες της βρώμης ανευρίσκονται στην σιβάδα της αλευρώνης, στην σιβάδα της υποαλευρώνης και στο κυτταρικό τοίχωμα του ενδοσπερμίου.

ται συχνά και ένας δεύτερος τρόπος ταξινόμησης των β-γλυκανών, ο οποίος περιλαμβάνει την διάκριση τους σε διαλυτές και αδιάλυτες αναλόγως την συμπεριφορά τους σε διαλύματα. Οι β-γλυκάνες που περιέχουν ολιγομερή τμήματα με πολλούς β-(1,3) δεσμούς συνδεδεμένους σε σειρά εμφανίζουν την τάση να σχηματίζουν διμοριακά συσσωματώματα, μέσω δημιουργίας ισχυρών δεσμών υδρογόνου κατά μήκος αυτών των τμημάτων, και συνεπώς επιδεικνύουν χαμηλότερη διαλυτότητα. Αντίθετα, η ύπαρξη β-(1,4) δεσμών που διακόπτουν την κανονικότητα της ακολουθίας των β-(1,3) δεσμών προσδίδουν στο μόριο μεγαλύτερη διαλυτότητα.

## Βιολογικές δράσεις των β-Γλυκανών

### Συσχέτιση των δομικών χαρακτηριστικών με τη βιοδραστικότητα των β-Γλυκανών (structure-activity relationship)

Η βιολογική δραστηριότητα των β-γλυκανών βρίσκεται σε άμεση συνάρτηση με την μοριακή δομή τους (structure-activity relationship). Το βασικό δομικό χαρακτηριστικό, το οποίο αποτελεί προαπαιτούμενο για την βιολογική δράση των β-γλυκανών είναι η 1,3 πολυσακχαριδική αλυσος <sup>(90,97)</sup>. Ωστόσο, το είδος και η ισχύς της βιολογικής τους δράσης εξαρτώνται από τα επιμέρους δομικά χαρακτηριστικά της μοριακής τους δομής.

Το μήκος της γραμμικής αλυσού, η ύπαρξη πλευρικής αλυσού, η συχνότητα διακλάδωσης, το μήκος της πλευρικής αλυσού και η στεροδιάταξη της αλυσού αποτελούν δομικά χαρακτηριστικά τα οποία σχετίζονται με την ισχύ της βιολογικής δράσης των β-γλυκανών <sup>(98)</sup>. Συγκεκριμένα το αυξημένο μήκος γραμμικής αλυσού, η συχνότητα διακλάδωσης μεταξύ 0,20 και 0,33 <sup>(97,99)</sup>, το αυξημένο μήκος της πλευρικής αλυσού <sup>(98,100,101)</sup> και το αυξημένο μοριακό βάρος <sup>(100,102)</sup> σχετίζονται με ισχυρότερη βιολογική δράση.

Για παράδειγμα οι αντικαρκινικές δράσεις των β-γλυκανών εξαρτώνται από την στεροδιάταξη της αλυσού <sup>(103,104)</sup> και από το μοριακό της βάρος <sup>(105)</sup>. Συγκεκριμένα οι β-γλυκάνες του *Lentinus edodes* παρουσιάζουν στεροδιάταξη τύπου β-έλικας και ισχυρή αντικαρκινική δράση, η οποία μειώνεται σημαντικά επί καταστροφής της β-έλικας <sup>(103,104)</sup>. Επίσης οι ανοσορυθμιστικές/ανοσοενισχυτικές δράσεις των β-γλυκανών εξαρτώνται από το μήκος της αλυσού, τον βαθμό διακλάδωσης και την τριτοταγή δομή <sup>(101,107)</sup>. Οι μεγαλύτερες β-γλυκάνες ενεργοποιούν άμεσα τα λευκοκύτταρα, με αποτέλεσμα την επαγωγή φαγοκυττάρωσης και την παραγωγή κυταροκινών με αντιμικροβιακή δράση, ενώ οι β-γλυκάνες μεσαίου και μικρού μήκους επάγουν την φλεγμονώδη απόκριση μέσω του NF-κΒ <sup>(108)</sup>.

Με βάση τα παραπάνω και λαμβάνοντας υπόψη την τεράστια δομική ποικιλομορφία των β-γλυκανών, δεν αποτελεί έκπληξη το τεράστιο εύρος των κλινικών εφαρμογών των β-γλυκανών το οποίο κυμαίνεται από την μείωση της βαρύτητας των λοιμώξεων του αναπνευστικού, έως την απώλεια βάρους και την βελτίωση των μεταβολικών δεικτών <sup>(109)</sup> (**Εικόνα 54.4**).

### Συσχέτιση της προέλευσης με τη βιοδραστικότητα των β-Γλυκανών

Οι βιολογικές δράσεις των β-γλυκανών διακρίνονται σε 2 μεγάλες κατηγορίες: σε μεταβολικές και ανοσοολογικές. Αυτές οι βιολογικές δράσεις συμπίπτουν με την διάκριση των β-γλυκανών ανάλογα της πηγής προέλευσης και οφείλονται στα διαφορετικά δομικά χαρακτηριστικά των 2 κατηγοριών. Μάλιστα η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών που αξιολόγησαν την βιολογική δραστηριότητα των β-γλυκανών διεξήχθησαν με β-γλυκάνες των δημητριακών και β-γλυκάνες από ζύμες και μύκητες (**Εικόνα 54.5**).

Οι β-γλυκάνες των δημητριακών (1,3/1,4 β-γλυκάνες) υπάγονται στις διαιτητικές ίνες και παρουσιάζουν κυρίως μεταβολικές επιδράσεις, όπως η μείωση της χοληστερόλης και της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας (**Πίνακας 54.2**). Ο μηχανισμός με τον οποίο επιτυγχάνονται οι μεταβολικές δράσεις σχετίζεται με την ικανότητα των β-γλυκανών των δημητριακών να δρουν ως διαιτητικές ίνες.

Οι β-γλυκάνες που προέρχονται από άλλες πηγές (κυρίως οι β-γλυκάνες των μυκήτων και των ζυμών, οι οποίες αποτελούν 1,3/1,6 β-γλυκάνες) παρουσιάζουν κυρίως ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Οι επιδράσεις αυτές προκύπτουν από το ότι οι 1,3/1,6 β-γλυκάνες δεν παράγονται από τα θηλαστικά, και ως εκ τούτου το ανοσοποιητικό σύστημα τις αντιλαμβάνεται ως «εισβολείς», ενεργοποιώντας τους μηχανισμούς της έμφυτης και της επίκτητης ανοσοολογικής απόκρισης <sup>(4)</sup>. Συγκεκριμένα οι 1,3/1,6 β-γλυκάνες αναγνωρίζονται ως μοριακά πρότυπα των παθογόνων (MAMPs (Microbe Associated Molecular Patterns) ή PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) και συνδέονται με υποδοχείς που εμπλέκονται στην ανοσοολογική απόκριση, όπως της δεκτίνης 1, του υποδοχέα συμπληρώματος 3 (CR3) και των υποδοχέων τύπου toll (TLRs) <sup>(110-113)</sup>.

### Βιολογικές δράσεις των β-Γλυκανών των δημητριακών (1,3/1,4 β γλυκάνες)

#### Υποχοληστερολαιμική δράση

Η μείωση των επιπέδων της ολικής και LDL χοληστερόλης αποτελεί την καλύτερα επιβεβαιωμένη βιολογική δράση των β-γλυκανών. Ο κύριος μηχανισμός πίσω από



## ΣΧΕΣΗ ΔΟΜΗΣ-ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ Β-ΓΛΥΚΑΝΗΣ



**Εικόνα 54.4: Σχέση δομής-δραστηριότητας β-γλυκάνης.** Οι β-γλυκάνες χαρακτηρίζονται από τεράστια δομική ποικιλομορφία που προκύπτει λόγω διαφορών στο μήκος της γραμμικής αλυσού, στην ύπαρξη πλευρικής αλυσού, στη συχνότητα διακλάδωσης, στο μήκος της πλευρικής αλυσού και τη στεροδιάταξη της αλυσού. Η μεταβλητότητα στη δομή των β-γλυκανών οφείλεται σε διαφορές στην πηγή προέλευσης, στις μεθόδους εκκύλισης ή/και καθαρισμού, γεγονός που εξηγεί τις διαφορετικές βιολογικές δράσεις αναλόγως της πηγής προέλευσης. Οι βακτηριακές β-γλυκάνες αντιπροσωπεύουν την πιο βασική μορφή του πολυσακχαρίτη με δομή β-1,3 γραμμικής αλυσού. Οι β-γλυκάνες των δημητριακών ακολουθούν το ίδιο μοτίβο με κυρίαρχη την παρουσία των β-1,4 γλυκοζιδικών δεσμών επί της γραμμικής αλυσού. Οι β-γλυκάνες των μυκήτων (π.χ. των μανιταριού) και των ζυμών (δηλαδή των μονοκυττάρων μυκήτων) έχουν συχνές πλευρικές αλυσίδες β-1,3 γλυκόζης σε σημεία διακλάδωσης β-1,6. Οι πλευρικές αλυσίδες είναι μικρού μήκους στους μύκητες (π.χ. μανιτάρι) και μακρύτεροι στις ζύμες. Περαιτέρω παραλλαγές σε αυτές τις γενικές δομές είναι κοινές. Ακόμη και μεταξύ των β-γλυκανών από το ίδιο είδος μπορεί να παρουσιάζεται δομική ποικιλομορφία. Επί παραδείγματι, μόνο οι υψηλής καθαρότητας (highly purified) β-1,3/1,6-γλυκάνες με αυξημένη συχνότητα διακλαδώσεων και αυξημένο μοριακό βάρος εμφανίζουν ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες.

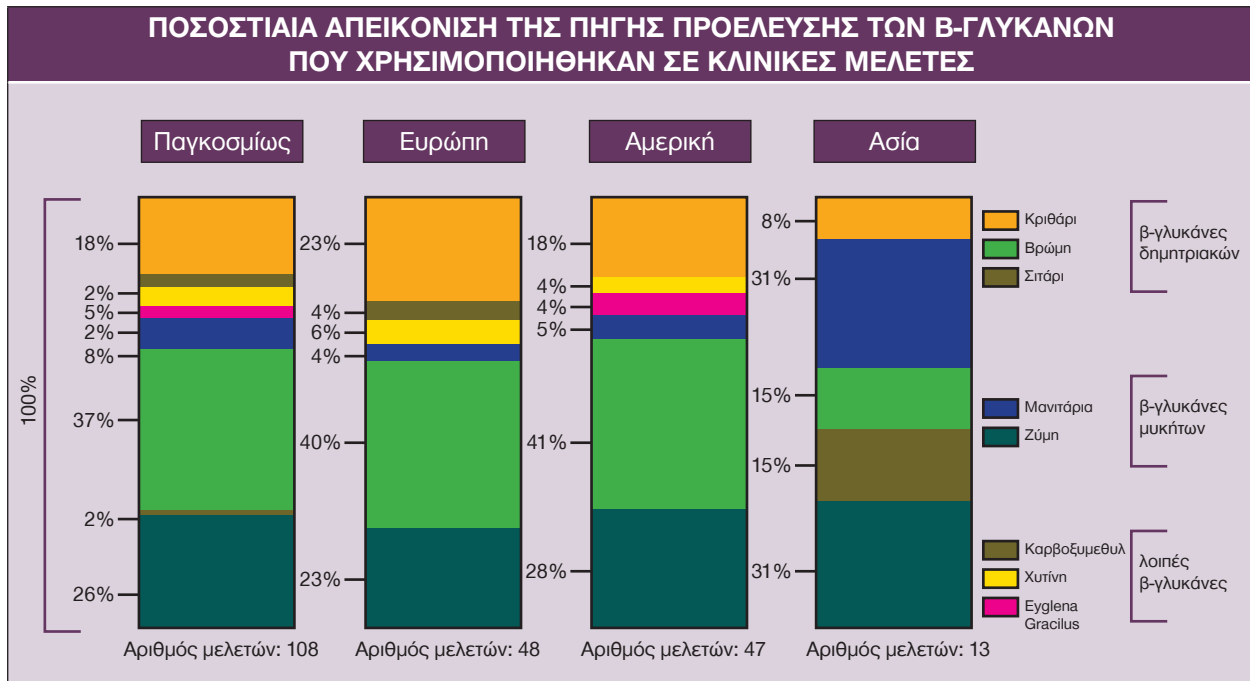
αυτή την επίδραση περιλαμβάνει την άμεση τροποποίηση της απορρόφησης της χοληστερόλης και της εντεροπατικής κυκλοφορίας της χοληστερόλης και των χολικών οξέων και αποδίδεται στην διαλυτότητα των β-γλυκανών των δημητριακών και στην ικανότητά τους να δίνουν διαλύματα υψηλού ιξώδους. Αναλυτικότερα οι β-γλυκάνες των δημητριακών:

- 1. Προκαλούν αύξηση της απέκκρισης χολικών οξέων με τα κόπρανα:** Οι β-γλυκάνες των δημητριακών προσροφούν άμεσα τα χολικά οξέα που εκκρίνονται στον γαστρεντερικό αυλό, αυξάνοντας την απέκκρισή τους στα κόπρανα <sup>(118,119)</sup>. Το γεγονός αυτό προκαλεί μείωση της ποσότητας των χολικών οξέων που επαναπορροφώνται και εξάντληση των αποθεμάτων χολικών οξέων στο ήπαρ. Συνέπεια της εξάντλησης αυτής είναι ο γρηγορότερος καταβολισμός της χοληστερόλης και η αυξημένη πρόσληψη LDL από το ήπαρ, για την αναπλήρωση των επιπέδων χολικών οξέων, με αποτέλεσμα τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα να μειώνονται.
- 2. Προκαλούν μείωση της απορρόφησης των λιπιδίων και της χοληστερόλης που προέρχονται από τη διατροφή.** Οι β-γλυκάνες των δημητριακών δεν υπόκεινται σε πέψη από τα πεπτικά ένζυμα και φθάνουν άθικτες στο λεπτό έντερο. Στο σημείο αυτό

λόγω της ιδιότητάς τους να σχηματίζουν μια μορφή παχύρρευστης γέλης, έχουν την ικανότητα να παγιώσουν τα λιπαρά της τροφής, εμποδίζοντας την απορρόφησή τους από τον γαστρεντερικό αυλό και συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό, στη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης στο αίμα <sup>(120,121)</sup>.

Η υποχοληστερολαιμική επίδραση των ανωτέρω μηχανισμών εξαρτάται άμεσα από τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των β-γλυκανών όπως η καθαρότητα, η διαλυτότητα, και το μοριακό βάρος. Μεταξύ αυτών το μοριακό βάρος παίζει τον σημαντικότερο ρόλο καθώς οι β-γλυκάνες με αυξημένο μοριακό βάρος προσδίδουν στην φυτική ίνα αυξημένο ιξώδες <sup>(122,123)</sup> και αυξημένη ικανότητα σχηματισμού της παχύρρευστης γέλης που προκαλεί την δέσμευση των χολικών αλάτων και της χοληστερόλης <sup>(124)</sup>. Η μείωση του ιξώδους κατά την διάρκεια επεξεργασίας των β-γλυκανών (μέσω αύξησης της πίεσης και αύξησης της θερμοκρασίας) μειώνει την ικανότητα σχηματισμού γέλης και την υποχοληστερολαιμική τους δράση <sup>(125)</sup>.

Στη βιβλιογραφία ανευρίσκονται και άλλοι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην υποχοληστερολαιμική δράση των β-γλυκανών των δημητριακών, πέραν αυτών που αποδίδονται στην ικανότητά τους να δρουν ως διαιτητικές ίνες. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν:



**Εικόνα 54.5:** Ποσοστιαία απεικόνιση της πηγής προέλευσης των β-γλυκανών που χρησιμοποιήθηκαν σε κλινικές μελέτες. Πηγή: *clinicaltrials.gov*.

1. Την άμεση ρυθμιστική επίδραση επί του κυτοχρώματος CYP7A1, με αποτέλεσμα την ρυθμιστική επίδραση επί της ηπατικής σύνθεσης των πρωτογενών χολικών οξέων <sup>(126)</sup>.
2. Την άμεση ρυθμιστική επίδραση επί της HMG-CoA με αποτέλεσμα την ρυθμιστική επίδραση επί της ηπατικής σύνθεσης της χοληστερόλης <sup>(126)</sup>.
3. Έμμεσους μηχανισμούς μέσω της τροποποίησης του εντερικού μικροβιώματος <sup>(127)</sup>. Καθώς οι β-γλυκάνες των δημητριακών είναι ανθεκτικές στην ενζυματική επίδραση των γαστρικών και παγκρεατικών ενζύμων, φθάνουν αναλλοίωτες στο παχύ έντερο, όπου ζυμώνονται ολοκληρωτικά ή μερικά από τη εντερική χλωρίδα, παράγοντας μικρού μοριακού βάρους λιπαρά οξέα (SCFA`s/ Short Chain Fatty Acids), όπως το προπιονικό και το βουτυρικό οξύ <sup>(128)</sup>. Τα παραγόμενα SCFA`s απορροφώνται και εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία επηρεάζοντας τον μεταβολισμό της χοληστερόλης με πολλαπλούς μηχανισμούς (ρυθμιστική επίδραση επί της δραστηριότητας της HMG-CoA <sup>(126)</sup>, ρυθμιστική επίδραση στον καταβολισμό της LDL <sup>(126)</sup>, ρυθμιστική επίδραση επί του μεταβολισμού των χολικών οξέων <sup>(129)</sup>).

Η υποχοληστερολαιμική δράση των β-γλυκανών των δημητριακών επιβεβαιώθηκε σε ένα σημαντικό αριθμό κλινικών μελετών <sup>(125,130-136)</sup>. Στις μελέτες αυτές χρησιμοποιήθηκαν β-γλυκάνες βρώμης και κριθαριού και η χο-

ρήγηση τους συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση της ολικής <sup>(125,130-134,136)</sup> και LDL χοληστερόλης <sup>(125,130-136)</sup> σε πάσχοντες από υπερχοληστερολαιμία. Η υποχοληστερολαιμική επίδραση είναι δόσοεξαρτώμενη, απαιτώντας ημερήσια πρόσληψη β-γλυκανών που υπερβαίνει τα 3g. Σε ορισμένες μελέτες μάλιστα πέραν της υπολιπιδαιμικής επίδρασης η πρόσληψη β-γλυκανών συνοδεύτηκε από μείωση της αρτηριακής πίεσης <sup>(121,137-139)</sup> και μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου <sup>(140)</sup>. Η μείωση της ολικής χοληστερόλης στην πλειοψηφία των μελετών κυμαίνεται μεταξύ 6-12%, εμφανίζεται μετά από 3 συνεχόμενες εβδομάδες διατροφικής πρόσληψης των β-γλυκανών και είναι αναλογικά υψηλότερη σε άτομα με υψηλότερα επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος.

Η αναμφισβήτητη υποχοληστερολαιμική δράση των β-γλυκανών μετουσιώθηκε σε εγκεκριμένους ισχυρισμούς υγείας από την EFSA <sup>(141)</sup> που αφορούν στην επισήμανση του οφέλους από την κατανάλωση τροφίμων και συμπληρωμάτων διατροφής που παρέχουν β-γλυκάνες δημητριακών στον μεταβολισμό της χοληστερόλης. Ο εγκεκριμένος ισχυρισμός υγείας αναφέρει ότι «οι β-γλυκάνες συμβάλλουν στη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα». Η EFSA επισημαίνει την δόσοεξαρτώμενη υποχοληστερολαιμική επίδραση των β-γλυκανών συμπληρώνοντας ότι «ο ισχυρισμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο για τρόφιμα που περιέχουν τουλάχιστον 1 gr β-γλυκανών από βρώμη, πίτυρο βρώμης, κριθάρι, πίτυρο κριθαριού ή από μείγματα των εν λόγω πηγών ανά μερίδα όπως αυτή ορίζεται ποσοτικά. Για να χρησιμοποιηθεί ο ισχυρι-

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΙΝΩΝ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟ INSTITUTE OF MEDICINE (2002)

## Φυτικές (Διαιτητικές) ίνες (Dietary Fiber)

Ορισμός	Οι διαιτητικές ίνες περιλαμβάνουν τη λιγνίνη και άπεπτους υδατάνθρακες που ανευρίσκονται φυσιολογικά και αυτούσια στα φυτά.
Κατηγορίες διαιτητικών ινών	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Λιγνίνη:</b> δεν αποτελεί πολυσακχαρίτη αλλά ένα πολυφαινολικό πολυμερές που χρησιμοποιείται ως συνδετική “κόλλα”, ενώνοντας τα μόρια κυτταρίνης και ημικυτταρίνης στο κυτταρικό τοίχωμα των φυτικών κυττάρων. Λόγω της ισχυρής σύνδεσης της με τους πολυσακχαρίτες των κυτταρικών τοιχωμάτων συγκαταλέγεται στις διαιτητικές ίνες.</li> <li>• <b>Κυτταρίνη:</b> αποτελεί πολυμερές μορίων γλυκόζης τα οποία συνδέονται με β(1,4) γλυκοζιδικούς δεσμούς και απαντάται στο κυτταρικό τοίχωμα του συνόλου των φυτικών κυττάρων.</li> <li>• <b>Ημικυτταρίνες:</b> αποτελούν ομάδα πολυσακχαριτών η οποία περιλαμβάνει μια ετερογενή ομάδα μονοσακχαριτών, συμπεριλαμβανομένων της γλυκόζης, της ξυλόζης, της αραβινόζης, της μαννόζης, της γαλακτόζης, της ραμνόζης και της πεντόζης. Οι ημικυτταρίνες καταλαμβάνουν περίπου το 30% του κυτταρικού τοιχώματος των φυτικών κυττάρων. Στις ημικυτταρίνες υπάγονται η ξυλογλυκάνη, οι γλυκομαννάνες, οι γαλακτομαννάνες και οι γαλακτογλυκομαννάνες. Οι γλυκομαννάνες αποτελούν ημικυτταρίνες οι οποίες περιέχουν μαννόζη (60%) και γλυκόζη (40%) που συνδέονται με β(1,4) γλυκοζιδικούς δεσμούς.</li> <li>• <b>β-γλυκάνες δημητριακών:</b> αποτελούν πολυσακχαρίτες από επαναλαμβανόμενα μονομερή d-γλυκόζης, τα οποία ενώνονται μεταξύ τους με δύο τύπους γλυκοζιδικών δεσμών, τους β-(1,4) σε ποσοστό 70% και τους β-(1,3) σε ποσοστό 30% .</li> <li>• <b>Πηκτίνες:</b> Οι πηκτίνες αποτελούνται από ευθύγραμμες αλυσίδες D- γαλακτουρονικών οξέων (κυρίως) και ραμνοζών που συνδέονται μεταξύ τους με α-(1,4) γλυκοζιδικούς δεσμούς. Η γραμμική αλυσίδα μπορεί να συνδέεται με αρκετές πλευρικές αλυσίδες γαλακτόζης, γλυκόζης, ραμνόζης ή αραβινόζης . Οι πηκτίνες είναι διαλυτές αν και οι διάφορες υποκαταστάσεις στην γραμμική αλυσίδα έχουν αντίκτυπο στην διαλυτότητα.</li> <li>• <b>Κόμμεα:</b> αποτελούν παχύρρευστους υδατοδιαλυτούς πολυσακχαρίτες που βρίσκονται κυρίως στους σπόρους (π.χ. κόμμι γκουάρ και κόμμι χαρουπιού). Ουσιαστικά πρόκειται για γαλακτομαννάνες, δηλαδή αποτελούνται από μαννόζη και γαλακτόζη. Λόγω των ιδιαίτερων φυσικοχημικών χαρακτηριστικών τους τα κόμμεα χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία τροφίμων ως σταθεροποιητές και συμπυκνωτές.</li> <li>• <b>Ινουλίνη και Ολιγοφρουκτόζη:</b> η ινουλίνη αποτελεί άπεπτο πολυσακχαρίτη με πρεβιοτική δράση που αποτελείται από αλυσίδες φρουκτόζης οι οποίες καταλήγουν συνήθως σε ένα μόριο γλυκόζης. Η ολιγοφρουκτόζη αποτελείται από αλυσίδες φρουκτόζης μικρότερου μήκους οι οποίες καταλήγουν σε γλυκόζη ή φρουκτόζη.</li> <li>• <b>Ανθεκτικό άμυλο:</b> το ανθεκτικό άμυλο ορίζεται ως «το σύνολο του αμύλου και των προϊόντων της αποικοδόμησης του αμύλου που δεν πέπτεται από τις αμυλάσες στο λεπτό έντερο, ενώ περνάει στο κόλον όπου υφίσταται ζύμωση από τη χλωρίδα του παχέος εντέρου». Το ανθεκτικό άμυλο μπορεί να προστεθεί στα τρόφιμα ως λειτουργικό συστατικό. Αποτελεί μία ασυνήθιστη μορφή διαιτητικών ινών, λόγω του ότι το ποσό του μπορεί να μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας των τροφίμων στα οποία περιέχεται.</li> </ul>

Λειτουργικές ίνες (Functionalfiber)	
Ορισμός	<p>Οι λειτουργικές ίνες αποτελούν μη αφομοιώσιμους υδατάνθρακες που έχουν εκχυλιστεί ή απομονωθεί από φυτικές ή ζωικές πηγές αντίστοιχα ή που έχουν παρασκευαστεί συνθετικά και διαθέτουν αποδεδειγμένα ευεργετικές φυσιολογικές επιδράσεις για τον άνθρωπο.</p>
Κατηγορίες λειτουργικών ινών	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Περιλαμβάνονται όλες οι προαναφερθείσες κατηγορίες διαιτητικών ινών</b> (Λιγνίνη, Κυτταρίνη, Β-γλυκάνες δημητριακών, Ημικυτταρίνες, Πηκτίνες, Κόμια, Ινουλίνη, Ολιγοφρουκτόζη και Ανθεκτικό άμυλο).</li> <li>• <b>Ψύλλιο:</b> αποτελεί ένα παχύρρευστο βλενώδες υλικό με ιδιότητα σχηματισμού γέλης, το οποίο απομονώνεται από τον φλοιό των σπόρων του <i>Plantago ovata</i>. Αν και περιέχει μια μεγάλη ομάδα φυτοχημικά δραστικών ουσιών (αλκαλοειδή τύπου μονοτερπενίων (όπως η ινδικαΐνη και η πλανταγονίνη), η ασκουβίνη, οι στερόλες (καμπεστερόλη, β-σιτοστερόλη, στιγμαστερόλη), τα τριτερπένια (α- και β-αμυρίνη), τα λιπαρά οξέα (π.χ. λινολεϊκό, ολεϊκό, παλμιτικό, στεαρικό) και οι ταννίνες) η ιδιότητα του να δρα ως λειτουργική ίνα οφείλεται στους. Οι πολυσακχαρίτες αυτοί αποτελούνται από αραβοξυλάνες, με σκελετό από ξυλάνες και διακλαδώσεις από αραβινόζη, ξυλόζη και 2-O-(γαλακτουρονικό)-ραμνόζη.</li> <li>• <b>Χιτίνη και Χιτοζάνη:</b> Η χιτίνη αποτελεί ένα μη τοξικό πολυμερές με υψηλό μοριακό βάρος και μετά την κυτταρίνη, είναι ο πιο διαδεδομένος πολυσακχαρίτης στο περιβάλλον. Βρίσκεται στους μύκητες, στα φύκια, στα πρωτόζωα, στα μαλάκια και στα οστρακοειδή. Τα οστρακοειδή αποτελούν την κύρια πηγή λήψης χιτίνης. Αποτελείται από μια γραμμική αλυσίδα ακετυλογλυκοζαμινικών ομάδων και είναι τελείως αδιάλυτη στο νερό. Η χιτοζάνη προέρχεται από την αποκετυλίωση της α-χιτίνης, κάτι που την καθιστά ως διαλυτή στο νερό.</li> <li>• <b>Φρούκτο-ολιγοσακχαρίτες (FOS):</b> πρόκειται για πολυσακχαρίτες με πρεβιοτική δράση, που συνίστανται σε μια γραμμική αλυσίδα φρουκτόζης με <math>\beta(2 \rightarrow 1)</math> δεσμούς. Μαζί με την ινουλίνη ταξινομούνται στις φρουκτάνες, διαφέρουν ωστόσο, ως προς τον βαθμό πολυμερισμού με της ινουλίνης να είναι έως 60, ενώ των FOS να είναι &lt;10 .</li> <li>• <b>Γάλακτο-ολιγοσακχαρίτες:</b> αποτελούν ολιγοσακχαρίτες με πρεβιοτική δράση που περιέχουν γαλακτόζη στην ακόλουθη δομή: Glu α 1-4 [<math>\beta</math> Gal 1-6] <math>_n</math>, όπου <math>n = 2-5</math>. Λαμβάνονται είτε αυτούσιοι μέσω της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων (όπως το αγελαδινό γάλα και το γιαούρτι), είτε μπορεί να συντεθούν από την λακτόζη με την δράση της <math>\beta</math> - γαλακτοσιδάσης (Τρανς Γάλακτο-Ολιγοσακχαρίτες).</li> <li>• <b>Πολυδεξτρόζη και Πολυόλες:</b> Η πολυδεξτρόζη αποτελεί συνθετικό υδατάνθρακα, ο οποίος περιέχει γλυκόζη και σορβιτόλη και χρησιμοποιείται ως διογκωτικός παράγοντας στη βιομηχανία των τροφίμων. Οι πολυόλες (σορβιτόλη, μαννιτόλη, ισομαλτόζη, μαλπιτόλη, λακτιτόλη και ξυλιτόλη) αποτελούν συνθετικούς υδατάνθρακες που δεν περιέχουν σάκχαρα τα οποία χρησιμοποιούνται ως γλυκαντικές ουσίες .</li> <li>• <b>Ανθεκτικές δεξτρίνες:</b> αποτελούν άπεπτους συνθετικούς πολυσακχαρίτες που προέρχονται από την υδρόλυση του αμύλου ή του γλυκογόνου. Στη βιομηχανία τροφίμων οι δεξτρίνες χρησιμοποιούνται ως πηκτικοί παράγοντες.</li> </ul>

## Ολικές ίνες

## Ορισμός

Αποτελούν το άθροισμα των διαιτητικών (φυτικών) και λειτουργικών ινών.

*Πηγή: Institute of Medicine. Dietary, functional, and total fiber. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, D. C.: TheNationalAcademiesPress; 2002:265-334.*

**Σημείωση:** Για την ταξινόμηση και τον ορισμό των ινών έχουν χρησιμοποιηθεί πολλαπλά μοντέλα κατά το πέρασμα των χρόνων, τα οποία έχουν επιφέρει μια σχετική βιβλιογραφική σύγχυση. Στη δεκαετία του 1970, οι διαιτητικές ίνες ορίστηκαν ως τα τμήματα των φυτικών κυττάρων τα οποία ανθίστανται στην πέψη από τα ανθρώπινα ένζυμα<sup>(115)</sup>. Αν και ο συγκεκριμένος ορισμός περιλαμβάνει και συστατικά τα οποία δεν είναι υδατάνθρακες (όπως οι λιγνίνη), δεν περιλαμβάνει τους άπεπτους υδατάνθρακες ζωικής προέλευσης (π.χ. χιτίνη) και τους άπεπτους συνθετικούς υδατάνθρακες (π.χ. φρούκτο-ολιγοσακχαρίτες, πολυδεξτρόζη, δεξτρίνες).

Το 2001, το AACC (American Association of Cereal Chemists/ Αμερικανικός Σύλλογος Χημικών Δημητριακών) πρότεινε τον ακόλουθο ορισμό<sup>(116)</sup>: «Οι διαιτητικές ίνες αποτελούν τα εδώδιμα μέρη των φυτών ή οι ανάλογοι υδατάνθρακες που είναι ανθεκτικές στην πέψη και την απορρόφηση στο λεπτό έντερο του ανθρώπου, με πλήρη ή μερική ζύμωση στο παχύ έντερο. Οι διαιτητικές ίνες περιλαμβάνουν πολυσακχαρίτες, ολιγοσακχαρίτες, λιγνίνη και συνδεόμενες με αυτά φυτικές ουσίες. Οι διαιτητικές ίνες προωθούν ευεργετικές φυσιολογικές δράσεις, συμπεριλαμβανομένων της καλής λειτουργίας (εκκένωσης) του εντέρου και/ή μετρίωσης της χοληστερόλης του αίματος, και/ή μετρίωσης της γλυκόζης του αίματος.»

Το 2009 ο Codex Alimentarius προσπαθώντας να συμπεριλάβει και τις συνθετικές μορφές πρότεινε τον ακόλουθο ορισμό<sup>(117)</sup>: «Οι διαιτητικές ίνες είναι πολυμερή υδατανθράκων με δέκα ή περισσότερα μονομερή που δεν υδρολύονται από τα ενδογενή ένζυμα στο λεπτό έντερο του ανθρώπινου οργανισμού και ανήκουν στις παρακάτω κατηγορίες:

- Βρώσιμα πολυμερή υδατανθράκων που βρίσκονται φυσικά στα τρόφιμα
- Πολυμερή υδατανθράκων που έχουν ληφθεί από πρώτες ύλες τροφίμων με φυσικά, ενζυμικά και χημικά μέσα και έχειδειχθεί ότι έχουν ωφέλιμη επίδραση στη φυσιολογία της ανθρώπινης υγείας, όπως αποδεικνύεται από γενικώς αποδεκτά επιστημονικά στοιχεία
- Συνθετικά πολυμερή υδατανθράκων που έχουν ωφέλιμη επίδραση στη φυσιολογία της ανθρώπινης υγείας, όπως αποδεικνύεται από γενικώς αποδεκτά επιστημονικά στοιχεία<sup>1</sup>

Στον παρόν πίνακα χρησιμοποιείται η ταξινόμηση του IOM σύμφωνα με την οποία διαχωρίζονται οι ίνες σε διαιτητικές (Dietary) και λειτουργικές (Functional), με τις πρώτες να περιλαμβάνουν την λιγνίνη και τους άπεπτους υδατάνθρακες που λαμβάνονται αυτούσιες από φυτικής προέλευσης τροφές και τις δεύτερες να περιλαμβάνουν τις ίνες οι οποίες είτε έχουν απομονωθεί από φυτικές ή ζωικές πηγές αντίστοιχα ή που έχουν παρασκευαστεί συνθετικά.

Αξίζει να σημειωθεί ότι βιβλιογραφικά οι ίνες ταξινομούνται συχνά και βάσει των φυσικοχημικών ιδιοτήτων τους (διαλυτότητα, ιξώδες και ζυμωσιμότητα) σε:

- Διαλυτές ίνες, που σχηματίζουν ιξώδη/γέλη και ζυμώνονται εύκολα (π.χ. β-γλυκάνες δημητριακών)
- Διαλυτές ίνες, που σχηματίζουν ιξώδη/γέλη, και δεν ζυμώνονται εύκολα (π.χ. ψύλλιο)
- Διαλυτές μη ιξώδεις ίνες που ζυμώνονται εύκολα (π.χ. ινουλίνη, ολιγοσακχαρίτες, ανθεκτικό άμυλο)
- Αδιάλυτες ίνες που δεν ζυμώνονται εύκολα (π.χ. κυτταρίνη, λιγνίνη)

**Πίνακας 54.2: Ταξινόμηση Ινών σύμφωνα με το Institute of Medicine (2002).**

*σμός αυτός, θα πρέπει να παρέχεται στον καταναλωτή η πληροφορία ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα εξασφαλίζονται με την ημερήσια πρόσληψη 3 gr β-γλυκανών από βρώμη, πίτυρο βρώμης, κριθάρι, πίτυρο κριθαριού ή από μείγματα των εν λόγω β-γλυκανών».*

Ο αντίστοιχος εγκεκριμένος ισχυρισμός υγείας από το FDA δεν εστιάζει στην βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, αλλά στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου αναφέροντας ότι «*Δίαιτες χαμηλές σε κορεσμένα λιπαρά και χοληστερόλη που περιλαμβάνουν τουλάχιστον 3 gr ημερησίως διαλυτών φυτικών ινών β-γλυκάνης είτε από ολόκληρη βρώμη είτε από κριθάρι ή συνδυασμό των δύο μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου*».

**Μείωση της μεταγευματικής γλυκαιμικής απόκρισης**

Η μείωση της μεταγευματικής γλυκαιμικής απόκρισης αποτελεί μαζί με την υποχοληστερολαιμική δράση την 2<sup>η</sup> σαφώς αποδεδειγμένη μεταβολική επίδραση των β-γλυκανών των δημητριακών. Ήδη από το 1994 περιγράφηκε μία αντιστρόφως ανάλογη σχέση ανάμεσα στη μεταγευματική κορυφή της γλυκόζης του πλάσματος ή στο εμβαδόν της καμπύλης της γλυκόζης (γλυκαιμικός δείκτης) και στην ποσότητα της β-γλυκάνης που καταναλώνεται ή στο λογάριθμο του ιξώδους υδατικών αιωρημάτων του πολυσακχαρίτη<sup>(143)</sup>.

Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε ένα σημαντικό αριθμό κλινικών μελετών<sup>(144-152)</sup> στις οποίες περιγράφη-

κε σημαντική μείωση της μεταγευματικής γλυκαιμικής απόκρισης κατόπιν κατανάλωσης γεύματος με υψηλή περιεκτικότητα σε β-γλυκάνες από βρώμη και κριθάρι. Η μείωση της μεταγευματικής γλυκαιμικής απόκρισης αφορά τόσο σε υγιή άτομα <sup>(138,151,153)</sup>, όσο και σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II <sup>(147,150)</sup>, εξαρτάται από την ποσότητα, το μοριακό βάρος και το ιξώδες των β-γλυκανών που καταναλώνονται και είναι μεγαλύτερη σε άτομα μεγάλης ηλικίας, υπερχοληστεριναιμικούς, παχύσαρκους και διαβητικούς, εν συγκρίσει με υγιή άτομα νεότερης ηλικίας <sup>(154,155)</sup>.

Η συσχέτιση των φυσικοχημικών ιδιοτήτων των β-γλυκανών με την μείωση της μεταγευματικής γλυκαιμικής απόκρισης προδίδει τον μηχανισμό δράσης. Οι ίνες β-γλυκάνης όντας άπεπτες, φθάνουν άθικτες στο λεπτό έντερο. Εκεί όντας διαλυτές προσροφούν νερό σχηματίζοντας μια παχύρευση γέλη η οποία δρα ως φυσικός φραγμός επιβραδύνοντας συνολικά την διαδικασία της πέψης και εμποδίζοντας εν μέρει την απορρόφηση των υδατανθράκων του γεύματος <sup>(132,156,157)</sup>. Οι β-γλυκάνες υψηλού μοριακού βάρους και συνεπώς αυξημένου ιξώδους σχηματίζουν πιο παχύρευση γέλη, η οποία είναι περισσότερο αποτελεσματική ως φυσικός φραγμός στην παρεμπόδιση της απορρόφησης των υδατανθράκων του γεύματος. Εκτός του μοριακού βάρους και του ιξώδους, η ποσότητα η μείωση της μεταγευματικής γλυκαιμικής απόκρισης εξαρτάται άμεσα και από την περιεκτικότητα των δημητριακών σε β-γλυκάνες. Μια συγκέντρωση β-γλυκάνης 8-10% σε ένα δημητριακό, προκαλεί μείωση του γλυκαιμικού κορυφή κατά 50% <sup>(158)</sup>.

Εκτός της δράσης τους ως φυσικού φραγμού, έχουν προταθεί και άλλοι μηχανισμοί με τους οποίους οι β-γλυκάνες μειώνουν τη μεταγευματική γλυκαιμική απόκριση. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν

- Τη μείωση της αποδόμησης του αμύλου από την α-αμυλάση με τελικό αποτέλεσμα την μείωση της γλυκόζης που προκύπτει από την ενζυμική διάσπαση και που εν τέλει απορροφάται <sup>(146)</sup>.
- Τη ζύμωση των β-γλυκανών από τα βακτήρια του μικροβιώματος του παχέος εντέρου, η οποία οδηγεί στην παραγωγή SCFAs τα οποία βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη <sup>(159)</sup>.

Η αναμφισβήτητη δράση των β-γλυκανών στην μείωση της μεταγευματικής γλυκαιμικής απόκρισης μετουσιώθηκε σε εγκεκριμένους ισχυρισμούς υγείας από την EFSA <sup>(141)</sup> που αφορούν στην επισήμανση του οφέλους από την κατανάλωση τροφίμων και συμπληρωμάτων διατροφής που παρέχουν β-γλυκάνες δημητριακών στον μεταβολισμό των υδατανθράκων. Ο εγκεκριμένος ισχυρισμός υγείας αναφέρει ότι «*Η κατανάλωση β-γλυκανών από βρώμη ή κριθάρι ως μέρος γεύματος συμβάλ-*

*λει στη μείωση της αύξησης της γλυκόζης στο αίμα μετά το συγκεκριμένο γεύμα*». Όπως και στην περίπτωση της υποχοληστερολαιμικής δράσης η EFSA επισημαίνει την δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης των β-γλυκανών και της μείωσης της μεταγευματικής γλυκαιμικής απόκρισης, συμπληρώνοντας ότι «*ο ισχυρισμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο για τρόφιμα που περιέχουν τουλάχιστον 4 gr β-γλυκανών από βρώμη ή κριθάρι ανά 30 gr αφομοιώσιμων υδατανθράκων ανά μερίδα όπως αυτή ορίζεται ποσοτικά, ως μέρος του γεύματος. Για να χρησιμοποιηθεί ο ισχυρισμός αυτός, θα πρέπει να παρέχεται στον καταναλωτή η πληροφορία ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα εξασφαλίζονται με την κατανάλωση των β-γλυκανών από βρώμη ή κριθάρι ως μέρος του γεύματος*».

Αρκετές Διαβητολογικές Εταιρείες παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένης της Ελληνικής <sup>(160)</sup> συνιστούν την κατανάλωση β-γλυκανών σε τρόφιμα που περιλαμβάνουν βρώμη ή κριθάρι στα πλαίσια μιας διατροφής που μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της μεταγευματικής γλυκαιμικής απόκρισης.

### Πρεβιοτική δράση

Αρκετές μελέτες σε in-vivo και in-vitro πειραματικά μοντέλα έχουν περιγράψει την πρεβιοτική επίδραση των β-γλυκανών των δημητριακών <sup>(128)</sup>. Οι β-γλυκάνες των δημητριακών είναι ανθεκτικές στην ενζυματική επίδραση των γαστρικών και παγκρεατικών ενζύμων και φθάνουν αναλλοίωτες στο παχύ έντερο, όπου ζυμώνονται ολοκληρωτικά ή μερικά από τη εντερική χλωρίδα, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη των φιλικών βακτηρίων του μικροβιώματος <sup>(161,162)</sup>. Η πρεβιοτική επίδραση είναι δοσοεξαρτώμενη, επιλεκτική για τους Lactobacilli και τα Bifidobacteria, και ισχυρότερη όταν η πρόσληψη των β-γλυκανών προέρχεται από την κατανάλωση βρώμης εν συγκρίσει με την κατανάλωση κριθαριού <sup>(163-165)</sup>.

Η βελτίωση του εντερικού μικροβιώματος με την ανάπτυξη του αριθμού των φιλικών βακτηρίων συνεπάγεται βελτίωση της ομοιοστασίας και της λειτουργικότητας του εντέρου <sup>(166)</sup>. Ταυτόχρονα η ζύμωση των β-γλυκανών από τα φιλικά βακτήρια συνεπάγεται την παραγωγή μορίων (όπως τα SCFAs) <sup>(167)</sup> με τοπικές (αύξηση έκκρισης βλέννας, μείωση του pH του παχέος εντέρου, αύξηση παραγωγής αντιμικροβιακών πεπτιδίων, αύξηση έκφρασης των πρωτεϊνών των στενοσυνδέσμων κλπ) και συστηματικές βιολογικές δράσεις (μεταβολικές, νευροενδοκρινικές, ανοσορρυθμιστικές) <sup>(159,168)</sup>.

Η πρεβιοτική δράση των β-γλυκανών και οι πολλαπλές ευεργετικές επιδράσεις που αυτή επιφέρει, αποτελούν τους σημαντικότερους προστατευτικούς μηχανισμούς με τους οποίους η υψηλή διατροφική κατανάλωση διαιτητικών ινών σχετίζεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου (μείωση του κινδύ-

νου καρκίνου του παχέος εντέρου κατά 10% για κάθε 10 gr/d διαπτηκικών ινών που καταναλώνονται). Λοιποί προστατευτικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν:

- την αύξηση του όγκου και την μείωση του χρόνου διέλευσης των κοπράνων που μειώνει την πιθανότητα και την διάρκεια επαφής των καρκινογόνων με το εντερικό επιθήλιο
- και τη δέσμευση των χολικών οξέων που δεν τους επιτρέπει να αλληλεπιδράσουν με το εντερικό επιθήλιο <sup>(169)</sup>.

### Περιορισμοί στην αξιολόγηση των ερευνητικών δεδομένων

Παρά το γεγονός ότι οι μεταβολικές επιδράσεις της πρόσληψης β-γλυκανών από δημητριακά θεωρούνται ως αναμφισβήτητες, εντούτοις αρκετοί ερευνητές διατυπώνουν ενστάσεις ως προς την καθολική χρήση των πειραματικών ευρημάτων στην κλινική πράξη. Οι ενστάσεις που προκύπτουν οφείλονται σε αρκετούς παράγοντες που αφορούν στον σχεδιασμό και διεξαγωγή των κλινικών μελετών.

1. Τα δημητριακά, όπως όλα τα προϊόντα φυσικής προέλευσης, εκτός των β-γλυκανών περιέχουν και άλλες ουσίες οι οποίες μπορεί να δρουν συνεργικά στην επίτευξη της βιολογικής δράσης.
2. Οι β-γλυκάνες των δημητριακών εν αντιθέσει με τις β-γλυκάνες των ζυμών και των μυκήτων, χαρακτηρίζονται από σχετική δομική ομοιομορφία. Ακόμη όμως και μικροδιαφορές μπορεί να συνεπάγονται σημαντικές διαφορές στη βιολογική δράση <sup>(170)</sup>. Επιπροσθέτως, διαφορές μπορεί να εμφανιστούν και μεταξύ β-γλυκανών από την ίδια πηγή δημητριακών, αναλόγως των συνθηκών καλλιέργειας και της μεθόδου εκχύλισης. Επί παραδείγματι σε μια μελέτη που διεξήχθη με τη χορήγηση β-γλυκανών κριθαριού το μοριακό τους βάρος ήταν  $3 \times 10^4$  gr/mol ενώ σε μια άλλη ήταν 90 φορές μεγαλύτερο ( $270 \times 10^4$  gr/mol). Καθώς η δομική ποικιλομορφία μεταφράζεται σε διαφορές στα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά (π.χ. μοριακό βάρος, διαλυτότητα), αυτό συνεπάγεται σε τεράστια ποικιλομορφία στις βιολογικές επιδράσεις.
3. Οι μέθοδοι εκχύλισης των β-γλυκανών διαφέρουν από μελέτη σε μελέτη, κάτι που επηρεάζει σημαντικά το τελικό προϊόν. Πέραν της αλλαγής στη μοριακή δομή, που προκαλείται από εργώδεις μεθόδους εκχύλισης, οι ηπιότερες μέθοδοι εκχύλισης μπορούν να αφήσουν υπολειμματικές ουσίες οι οποίες μπορεί να δράσουν είτε ανασταλτικά, είτε ευοδωτικά στη βιολογική δράση των γλυκανών <sup>(92)</sup>. Παρά τον σημαντικό ρόλο της μεθόδου εκχύλισης, πολύ

μικρός αριθμός από τις διεξαχθείσες μελέτες περιγράφει επακριβώς τη χρησιμοποιηθείσα μέθοδο.

4. Στις διεξαχθείσες μελέτες δεν χρησιμοποιήθηκε ως πηγή β-γλυκανών το ίδιο σημείο του σπόρου των δημητριακών, κάτι που μεταφράζεται σε διαφορετική περιεκτικότητα σε β-γλυκάνες. Επί παραδείγματι η σιβάδα της αλευρώνης περιέχει 26% β-γλυκάνες, ενώ το ενδοσπέρμιο περιέχει 70%.

Για όλους τους παραπάνω λόγους είναι εξαιρετικά σημαντικό οι μελλοντικές μελέτες να περιγράφουν ξεκάθαρα την πηγή, το μοριακό βάρος και τη μοριακή δομή του εκάστοτε μορίου της β-γλυκάνης που διερευνάται. Οι μέθοδοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον καθορισμό των παραπάνω παραμέτρων περιλαμβάνουν τον Πυρηνικό Μαγνητικό Συντονισμό (NMR), Χημειολυτικές μεθόδους (ανάλυση Μεθυλίωσης), Φασματοσκοπικές μεθόδους (Φασματοσκοπία Υπέρυθρου Μετασχηματισμού Fourier, Φασματοσκοπία Raman) για τον καθορισμό της μοριακής δομής και την Χρωματογραφία Διείσδυσης Γέλης (GPC) για τον καθορισμό του μοριακού βάρους <sup>(171)</sup>.

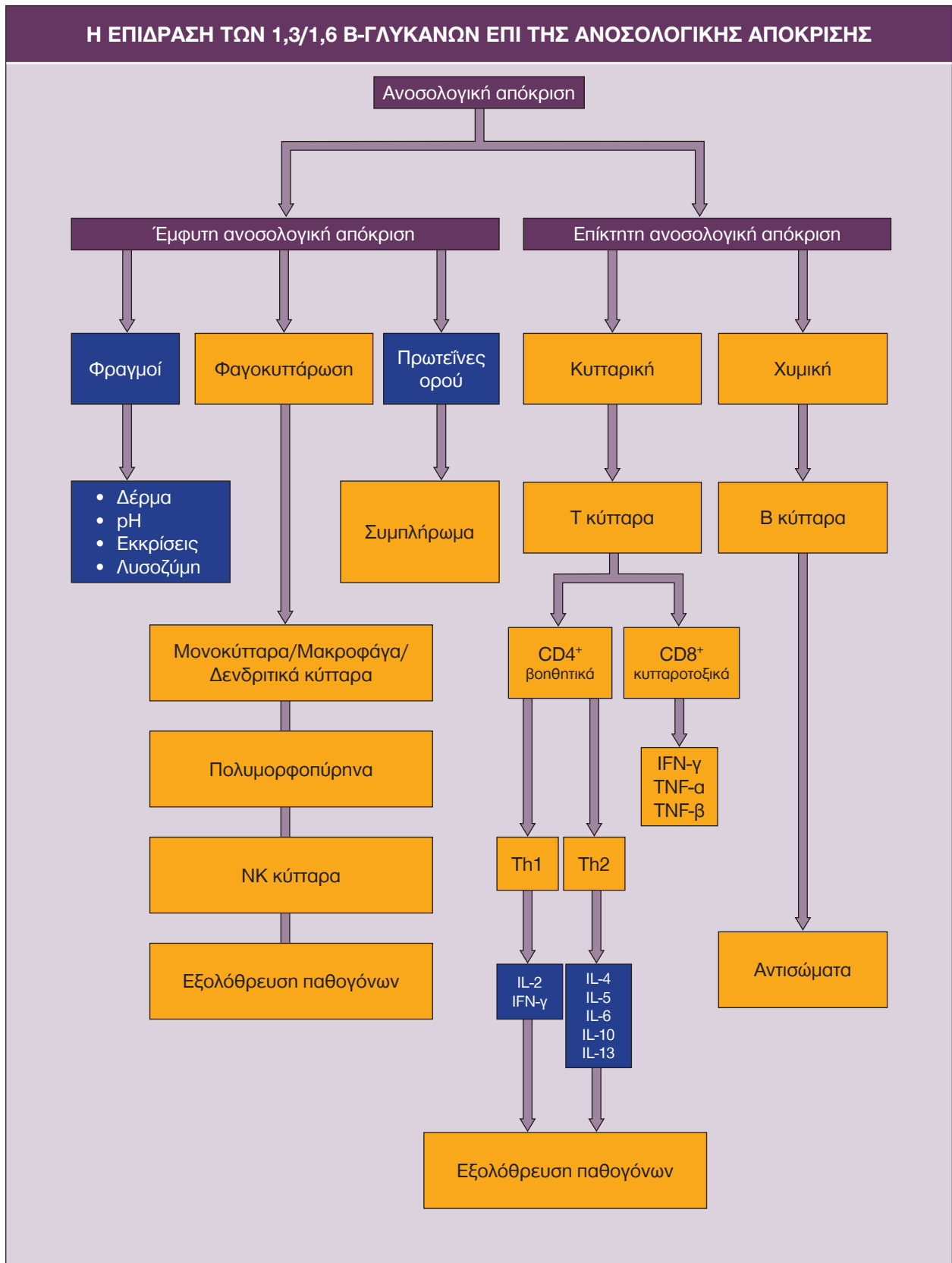
### Βιολογικές δράσεις των β-Γλυκανών των ζυμών και των μυκήτων (1,3/1,6 β γλυκάνες)

Η βασική βιολογική δράση των β-γλυκανών των ζυμών και των μυκήτων (1,3/1,6 β-γλυκάνες) είναι η ιδιότητα τους να δρουν ως ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες. Αξίζει να σημειωθεί ότι ασθενείς ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες έχουν περιγραφεί και σε διατροφική πρόσληψη β-γλυκανών των δημητριακών. Εν αντιθέσει με την άμεση ανοσοτροποποιητική επίδραση των 1,3/1,6 β-γλυκανών, οι ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες των β-γλυκανών των δημητριακών είναι έμμεσες και οφείλονται στην ιδιότητα τους να τροποποιούν το εντερικό μικροβίωμα.

Οι 1,3/1,6 β-γλυκάνες αποτελούν δομικά συστατικά του κυτταρικού τοιχώματος των ζυμών και των μυκήτων και ως εκ τούτου καθώς δεν ανευρίσκονται φυσιολογικά στον ανθρώπινο οργανισμό, το ανοσοποιητικό σύστημα τις αντιλαμβάνεται ως «εισβολείς», ενεργοποιώντας τους μηχανισμούς της ανοσολογικής απόκρισης <sup>(4)</sup>. Η επίδραση των 1,3/1,6 β-γλυκανών αφορά τόσο στην τροποποίηση της εγγενούς (έμφυτης), όσο και της επίκτητης ανοσολογικής απόκρισης (**Εικόνα 54.6**).

### Μηχανισμοί ενίσχυσης της έμφυτης ανοσολογικής απόκρισης

Η καλύτερα περιγεγραμμένη ανοσολογική επίδραση των 1,3/1,6 β-γλυκανών αφορά στην ενίσχυση της εγγενούς (έμφυτης) ανοσολογικής απόκρισης. Συγκεκριμένα οι 1,3/1,6 β-γλυκάνες αναγνωρίζονται μοριακά



**Εικόνα 54.6:** Σχηματική απεικόνιση της ανοσολογικής απόκρισης. Με κίτρινο απεικονίζονται τα στάδια της ανοσολογικής απόκρισης που επηρεάζονται από τις 1,3/1,6 β-γλυκάνες και με μπλε αυτά που δεν επηρεάζονται.



πρότυπα των παθογόνων (MAMPs (Microbe Associated Molecular Patterns) ή PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns). Τα μοριακά πρότυπα των παθογόνων αποτελούν μικρά μόρια τα οποία χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένα μοτίβα στη μοριακή τους δομή, εκφράζονται στην επιφάνεια των παθογόνων και είναι απαραίτητα για την επιβίωση και λοιμογόνο ισχύ τους<sup>(172,173)</sup>. Κατά την διάρκεια της πρώιμης φάσης της ανοσολογικής απόκρισης τα PAMPs αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς αναγνώρισης μοριακών προτύπων (PRRs), αποτελώντας μια πρώτη και ταχεία γραμμή ανοσολογικής άμυνας<sup>(174)</sup>. Τα PAMPs δεν υφίστανται μεταλλάξεις και ως εκ τούτου είναι αδύνατο να διαφύγουν από την φυσική ανοσολογική αναγνώριση και απόκριση.

Οι 1,3/1,6 β-γλυκάνες που λαμβάνονται από το στόμα, δεν υπόκεινται σε πέψη και φθάνουν άθικτες στο λεπτό έντερο. Εκεί αναγνωρίζονται ως PAMPs και δεσμεύονται από τους υποδοχείς αναγνώρισης μοριακών προτύπων των μακροφάγων των πλακών του Peyer. Μετά την δέσμευσή τους φαγοκυτταρώνονται<sup>(175,176)</sup> και μέσω των μακροφάγων μεταναστεύουν στα διάφορα όργανα του ανοσοποιητικού. Δεν έχει καθοριστεί το εάν η μετανάστευση στον άνθρωπο γίνεται μέσω του λεμφικού συστήματος ή της συστηματικής κυκλοφορίας, αν και από πειράματα σε επίμους φαίνεται ότι η οδός μετανάστευσης είναι η συστηματική κυκλοφορία<sup>(175,177)</sup>. Στα περιφερικά όργανα του ανοσοποιητικού οι 1,3/1,6 β-γλυκάνες διασπώνται σε μικρότερα μόρια τα οποία σταδιακά εξωκυτταρώνονται, αλληλεπιδρώντας και επηρεάζοντας την λειτουργική ικανότητα της έμφυτης ανοσολογικής απόκρισης<sup>(176-178)</sup>. Από πειραματικά μοντέλα σε επίμους φαίνεται ότι η μετανάστευση των μακροφάγων στα περιφερικά όργανα του ανοσοποιητικού, η εξωκυττάρια απελευθέρωση τους και η απέκκριση από τον οργανισμό εμφανίζεται 3 - 5, 5 - 10 και 14 - 21 ημέρες μετά την από του στόματος λήψη τους, αντίστοιχα<sup>(175)</sup>.

Οι υποδοχείς με τους οποίους αλληλεπιδρούν οι 1,3/1,6 β-γλυκάνες περιλαμβάνουν:

- τη δεκτίνη-1<sup>(172,179-184)</sup>
- τον υποδοχέα συμπληρώματος 3 (CR3)<sup>(172,184-187)</sup>
- το λακτοσυλκεραμίδιο (LacCer)<sup>(188)</sup>
- τους TLR 2, 4 και 6<sup>(189-191)</sup>
- τον CD3<sup>(192)</sup>
- και τους παγιδευτικούς υποδοχείς όπως το CD5<sup>(193)</sup>

Μεταξύ των υποδοχέων αυτών, η άμεση αλληλεπίδραση των 1,3/1,6 β-γλυκανών με την δεκτίνη-1 και τον CR3, έχει περιγραφεί εκτενώς, καθώς είναι αυτή στην οποία οφείλεται πρωτίστως η ανοσοτροποποιητική τους δράση. Η αλληλεπίδραση των 1,3/1,6 β-γλυκανών με τους υπολοίπους υποδοχείς εμπλέκεται σε 2<sup>ο</sup> στάδιο επηρεάζοντας μονοπάτια ενδοκυττάριας σηματοδότησης<sup>(194)</sup>.

**Δεκτίνη-1/Δομή και Σηματοδότηση:** Η δεκτίνη-1 (γνω-

στή και ως υποδοχέας της β-γλυκάνης) αποτελεί υποδοχέα που κατατάσσεται στις C-type lectins (Λεκτίνες). Οι λεκτίνες αποτελούν μια κατηγορία PRRs (υποδοχείς αναγνώρισης μοριακών προτύπων), που δεσμεύουν υδατάνθρακες και έχουν την ικανότητα να ρυθμίζουν τη φυσική και την επίκτητη ανοσία.

Η δεκτίνη-1 διαμεσολαβεί ανοσολογική απόκριση έναντι της β-γλυκάνης και έναντι των μη παθογόνων και λιγότερο των παθογόνων μυκοβακτηριδίων. Εκφράζεται στην επιφάνεια των μη ειδικών μυελοειδών ανοσοκυττάρων (μονοκύτταρα, μακροφάγα, δένδριτικά κύτταρα και ουδετερόφιλα) και δομικά συνίσταται:

- από μια εξωκυττάρια περιοχή, τύπου C λεκτίνης,
- από ένα βραχύ μίσχο που συνεχίζει στην διαμεμβρανική περιοχή του υποδοχέα,
- και από μια ενδοκυττάρια περιοχή κυτταρικής σηματοδότησης.

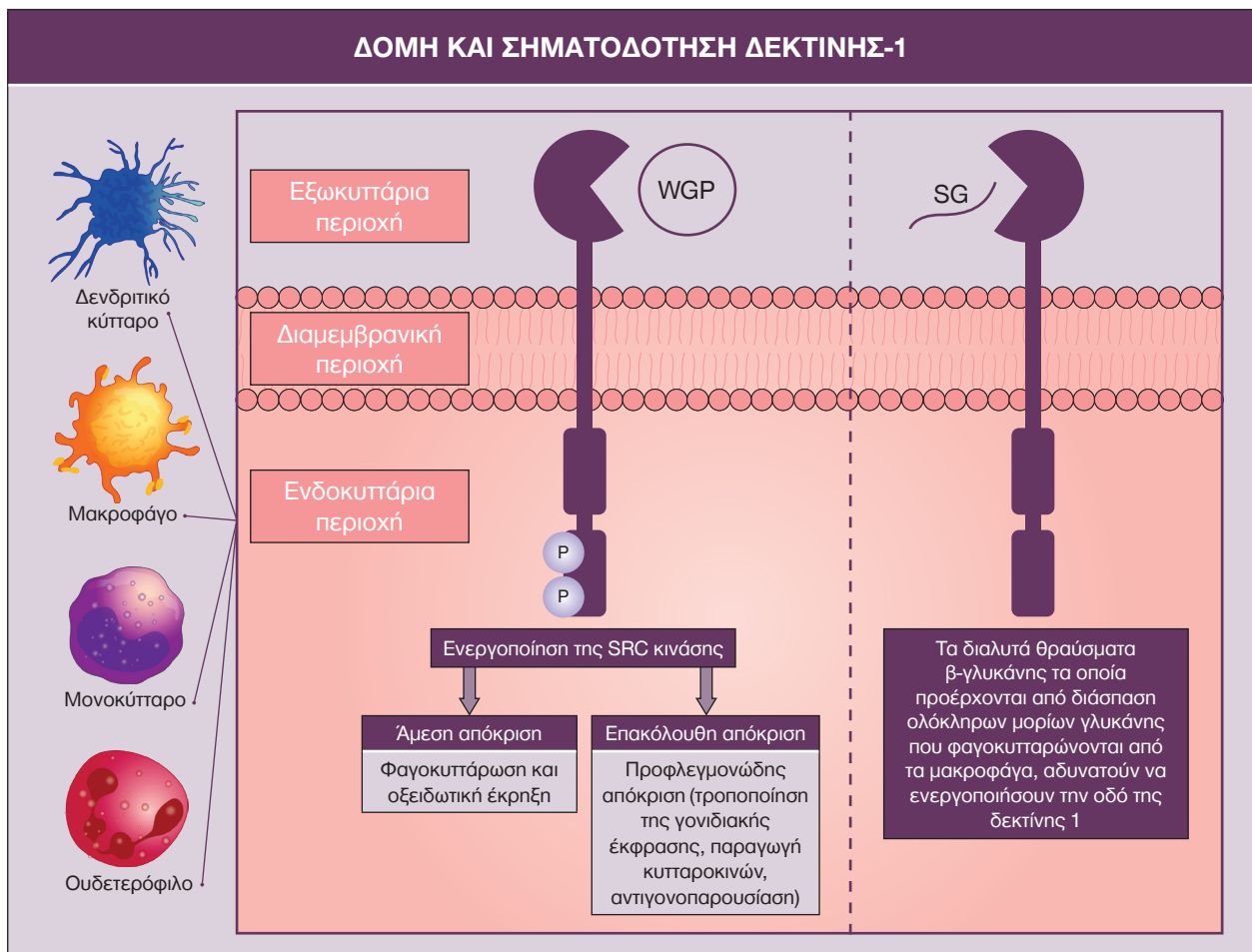
Η σύνδεση της β-γλυκάνης με την εξωκυττάρια περιοχή του υποδοχέα προκαλεί ένα καταρράκτη κυτταρικής σηματοδότησης ο οποίος προκαλεί:

1. μια ταχεία άμεση απόκριση που προκαλεί φαγοκυττάρωση και οξειδωτική έκρηξη,
2. και μια επακόλουθη προφλεγμονώδη απόκριση που προκαλείται από την παραγωγή κυτταροκινών ως αποτέλεσμα της τροποποίησης της γονιδιακής έκφρασης, και την παρουσίαση του αντιγόνου στα T και B κύτταρα για να συνεχιστεί περαιτέρω η προσαρμοστική κυτταρική διαφοροποίηση στο συγκεκριμένο αντιγόνο (**Εικόνα 54.7**).

Εκτός των ανωτέρω, έχει περιγραφεί συνέργεια μεταξύ της δεκτίνης-1 και των σηματοδοτικών μονοπατιών των TLRs, ιδιαίτερα με τον TLR2, τον TLR4 και τον TLR6 υποδοχέα, κάτι που οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα<sup>(179)</sup>.

Η ενεργοποίηση του υποδοχέα προϋποθέτει τη σύνδεση ολόκληρου του μορίου της γλυκάνης με τον υποδοχέα (Whole Glucan Particle - WGP)<sup>(194)</sup>. Αντιθέτως τα διαλυτά θραύσματα β-γλυκάνης τα οποία προέρχονται από διάσπαση ολόκληρων μορίων γλυκάνης που φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα, αδυνατούν να ενεργοποιήσουν την οδό της δεκτίνης 1.

**Υποδοχέας συμπληρώματος 3 (CR3)/ Δομή και Σηματοδότηση:** Ο υποδοχέας του συμπληρώματος 3 αποτελεί τμήμα του συμπληρώματος, ενός εκ των σημαντικότερων μηχανισμών της φυσικής και της χυμικής ανοσίας. Ανήκει στην οικογένεια των ιντεγκρινών, εκ-



**Εικόνα 54.7: Δομή και σηματοδότηση Δεκτίνης-1.** Η δεκτίνη-1 αποτελείται από μια εξωκυττάρια περιοχή, τύπου C λεκτίνης, από ένα βραχύ διαμεμβρανικό μίσχο και από μια ενδοκυττάρια περιοχή κυτταρικής σηματοδότησης. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα προϋποθέτει τη σύνδεση ολόκληρου του μορίου της γλυκάνης με τον υποδοχέα (Whole Glucan Particle - WGP). Αντιθέτως τα διαλυτά θραύσματα β-γλυκάνης (SG) τα οποία προέρχονται από διάσπαση ολόκληρων μορίων γλυκάνης που φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα, αδυνατούν να ενεργοποιήσουν την οδό της δεκτίνης 1. Η σύνδεση του WGP με την εξωκυττάρια περιοχή του υποδοχέα προκαλεί ένα καταρράκτη κυτταρικής σηματοδότησης ο οποίος προκαλεί μια άμεση απόκριση με φαγοκυττάρωση και οξειδωτική έκρηξη. Σε 2ο χρόνο προκαλείται μια επακόλουθη προφλεγμονώδη απόκριση που προκαλείται από την παραγωγή κυτταροκινών ως αποτέλεσμα της τροποποίησης της γονιδιακής έκφρασης, και την παρουσίαση του αντιγόνου στα T και B κύτταρα για να συνεχιστεί περαιτέρω η προσαρμοστική κυτταρική διαφοροποίηση στο συγκεκριμένο αντιγόνο.

**SG:** διαλυτά θραύσματα β-γλυκάνης, **WGP:** ολόκληρο μόριο β-γλυκάνης.

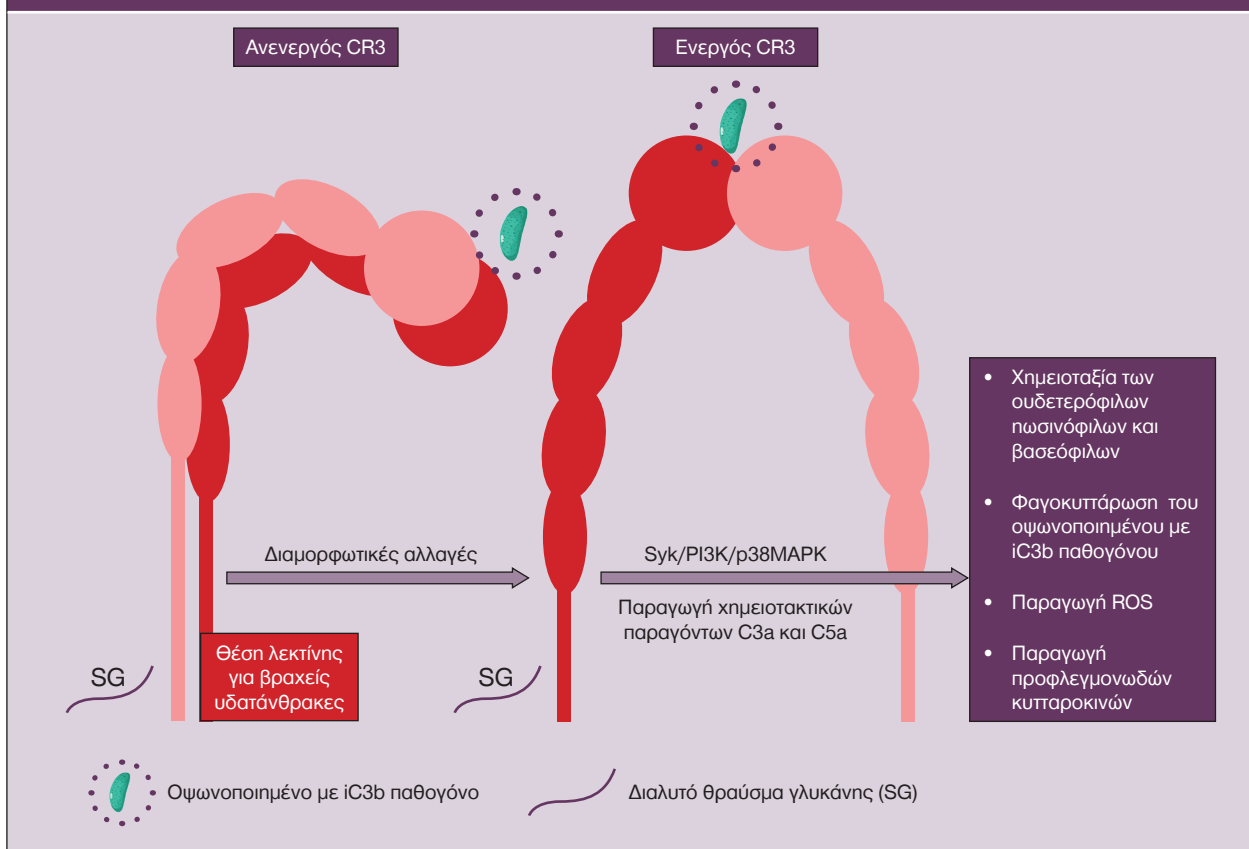
φράζεται σε ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και NK κύτταρα, αναγνωρίζει iC3b και συμμετέχει στη φαγοκυττάρωση των iC3b- επενδυμένων μικροοργανισμών<sup>(195)</sup>.

Μεταξύ των ιντεγκρινών, ο CR3 παρουσιάζει χαρακτηριστική δομή καθώς αποτελείται από μια β-υπομονάδα (CD18) και μια α-αλυσίδα (CD11b)<sup>(196,197)</sup>. Η α-αλυσίδα (CD11b) διαθέτει δύο θέσεις δέσμευσης, μία κοντά το N-άκρο για συνδέτες όπως το iC3b, και μια στη θέση λεκτίνης κοντά στο καρβοξυτελικό άκρο για βραχείς υδατάνθρακες όπως η β-1,3/1,6 γλυκάνη. Η ενεργοποίηση του CR3 γίνεται από τα διαλυτά θραύσματα β-γλυκάνης τα οποία προέρχονται από διάσπαση ολόκληρων μορίων γλυκάνης που φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα<sup>(186,198)</sup>.

Η σύνδεση των διαλυτών θραυσμάτων γλυκάνης με τη θέση λεκτίνης του CR3 πυροδοτεί διαμορφωτικές αλλαγές που επάγουν τη χημειοταξία των ουδετερόφιλων, ηωσινόφιλων και βασεόφιλων (μέσω της παραγωγής των χημειοτακτικών παραγόντων C3a και C5a) και τη φαγοκυττάρωση του οψωνοποιημένου με iC3b παθογόνου (Εικόνα 54.8).

Τόσο η φαγοκυττάρωση που εξαρτάται από τη δεκτίνη-1, όσο και η ενεργοποίηση του CR3, προκαλεί μια ισχυρή οξειδωτική έκρηξη εντός του φαγολυσώματος στα έμφυτα ανοσοκύτταρα<sup>(199)</sup>. Ο μηχανισμός αυτός αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους μηχανισμούς ενίσχυσης της έμφυτης ανοσολογικής απόκρισης των β-γλυκανών. Η επαγόμενη από τα ολόκληρα μόρια γλυκάνης (WGP) οξειδωτική έκρηξη μέσω της δεκτίνης-1

## ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ 3 (CR3)



**Εικόνα 54.8: Δομή και σηματοδότηση του υποδοχέα του συμπληρώματος 3 (CR3).** Ο CR3 αποτελείται από μια β-υπομονάδα (CD18) και μια α-αλυσίδα (CD11b). Η α-αλυσίδα (CD11b) διαθέτει δύο θέσεις δέσμευσης, μία κοντά το N-άκρο για συνδέτες όπως το iC3b, και μια στη θέση λεκτίνης κοντά στο καρβοξυτελικό άκρο για βραχείς υδατάνθρακες όπως η β-1,3/1,6 γλυκάνη. Η ενεργοποίηση του CR3 γίνεται από τα διαλυτά θραύσματα β-γλυκάνης (SG) τα οποία προέρχονται από διάσπαση ολόκληρων μορίων γλυκάνης που φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα. Η σύνδεση των διαλυτών θραυσμάτων γλυκάνης με τη θέση λεκτίνης του CR3 πυροδοτεί διαμορφωτικές αλλαγές που επάγουν τη χημειοταξία των ουδετερόφιλων, ηωσινόφιλων και βασεόφιλων (μέσω της παραγωγής των χημειοτακτικών παραγόντων C3a και C5a) και τη φαγοκυττάρωση του οψωνοποιημένου με iC3b παθογόνου.

ενεργοποιεί τις οδούς σηματοδότησης Src και PI3K/AKT, ενώ, η επαγόμενη από τα διαλυτά θραύσματα γλυκάνης οξειδωτική έκρηξη μέσω του CR3 και ενεργοποιεί τις οδούς Src, Syk, PI3K/AKT, p38 MAPK και PLC/PKC<sup>(199)</sup>. Και οι δύο καταρράκτες σηματοδότησης (WGP μέσω δεκτίνης-1 και SG μέσω CR3) ενεργοποιούν τελικά το σύστημα οξειδάσης της NADPH για να δημιουργήσουν O<sub>2</sub><sup>-</sup> από μόρια O<sub>2</sub> (**Εικόνα 54.9**).

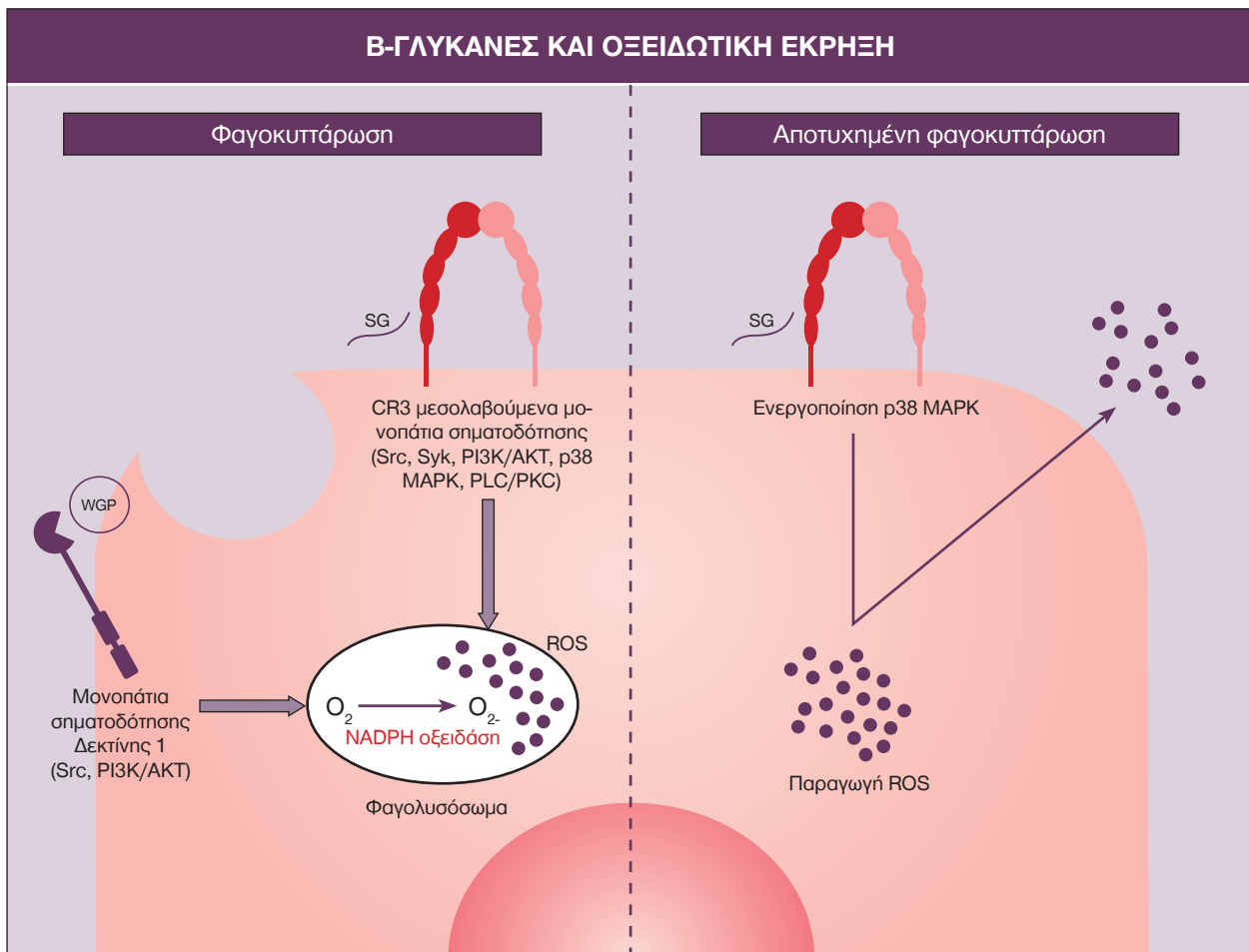
Ελλείψει φαγοκυττάρωσης, οι ROS απελευθερώνονται ως απόκριση στην εσιακή προσκολλημένη β-γλυκάνη. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται «αποτυχημένη φαγοκυττάρωση»<sup>(200,201)</sup> και προκαλείται από την ενεργοποίηση του CR3 μέσω της οδού σηματοδότησης p38 MAPK (**Εικόνα 54.9**).

#### Τροποποιητική δράση επί της επίκτητης ανοσολογικής απόκρισης

Εκτός από την ενίσχυση της έμφυτης ανοσολογικής

απόκρισης οι 1,3/1,6 β-γλυκάνες ασκούν τροποποιητική επίδραση και επί της επίκτητης<sup>(202)</sup>. Εν αντιθέσει με την ενίσχυση της έμφυτης ανοσολογικής απόκρισης, ο μηχανισμός πίσω από την τροποποιητική επίδραση επί της επίκτητης ανοσολογικής απόκρισης δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Φαίνεται ωστόσο ότι περιλαμβάνει έναν πολύπλοκο μηχανισμό ενδοκυττάριας σηματοδότησης που οδηγεί στην ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων και την παραγωγή κυτταροκινών (INF-γ, TNF-α, TNF-β, IL-2, IL-4) και μορίων MHC κλάσης I και II (**Εικόνα 54.10**).

Ένας προσφάτως περιγραφείς μηχανισμός που περιγράφει την ικανότητα των 1,3/1,6 β-γλυκανών να γεφυρώνουν την έμφυτη και επίκτητη ανοσολογική απόκριση περιλαμβάνει την ρυθμιστική επίδραση τους επί των μονοκυτταρικών κατασταλτικών κυττάρων μυελοειδούς προέλευσης (M-MDSC). Η επίδραση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την διαφοροποίηση των M-MDSC σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) τα οποία προκαλούν



**Εικόνα 54.9: Οξειδωτική έκρηξη στα ανοσοκύτταρα της έμφυτης ανοσίας.** Η οξειδωτική έκρηξη στα έμφυτα ανοσοκύτταρα προκαλείται μέσω του συστήματος της NADPH, το οποίο ενεργοποιείται από διαφορετικά σηματοδοτικά μονοπάτια αναλόγως της σύνδεσης με τη δεκτίνη-1 ή της ενεργοποίησης του CR3. Σε περίπτωση που δεν επιτευχθεί φαγοκυττάρωση, οι ROS απελευθερώνονται ως απόκριση στην εστιακή προσκολλημένη β-γλυκάνη. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται «αποτυχημένη φαγοκυττάρωση» (frustrated phagocytosis).

εξειδικευμένες - εξαρτώμενες από τη δεκτίνη-1 - αποκρίσεις T κυττάρων. Επιπροσθέτως οι 1,3/1,6 β-γλυκάνες ενεργοποιούν τα Β-λεμφοκύτταρα επάγοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών TNFα, IL-6 και IL-8 μέσω της μεσολαβούμενης από τη δεκτίνη-1 ενεργοποίησης των μεταγραφικών παραγόντων NF-κΒ και AP-1.

#### Κλινικές εφαρμογές των ανοσοτροποποιητικών ιδιοτήτων των 1,3/1,6 β-γλυκανών

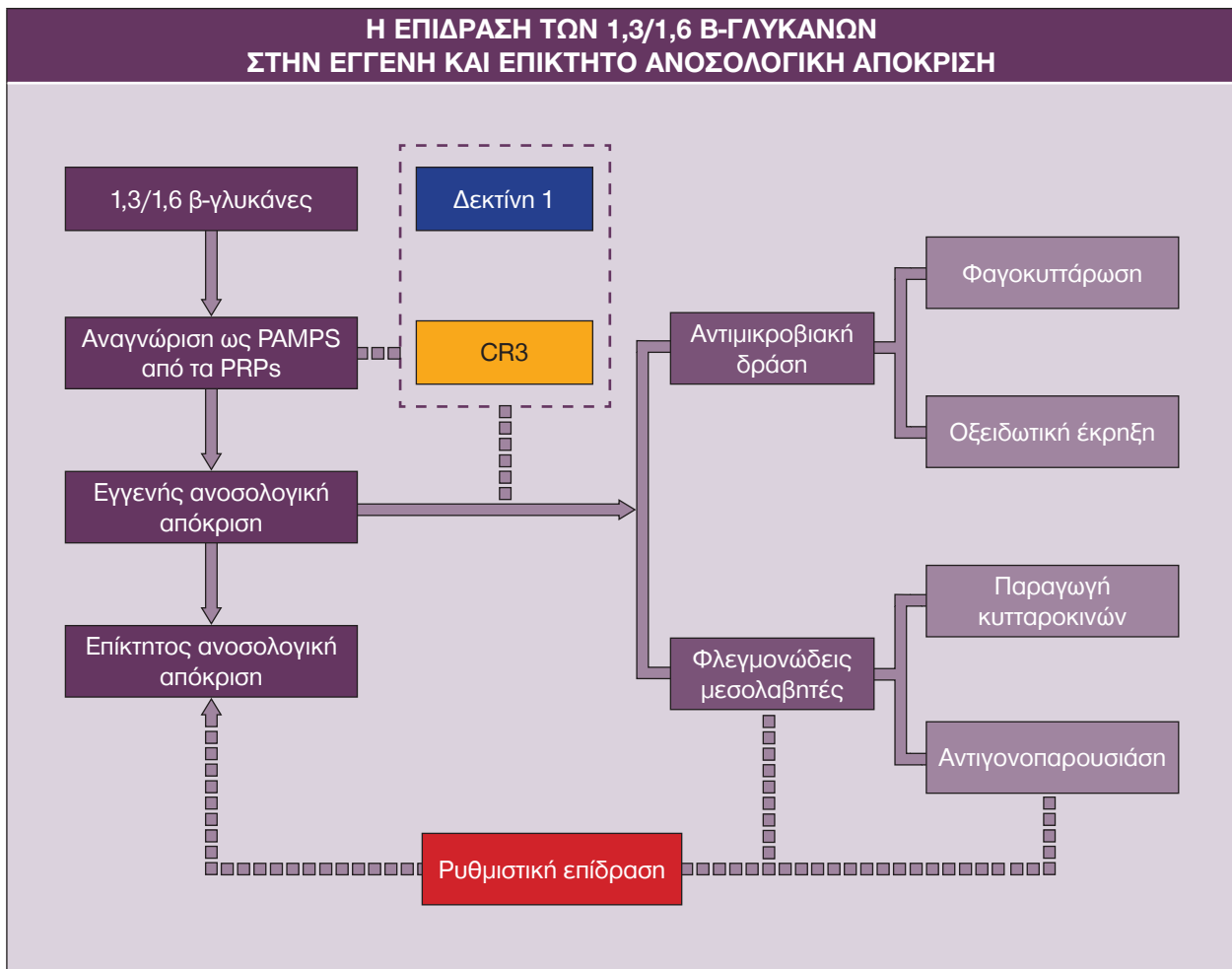
Οι ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες των 1,3/1,6 β-γλυκανών τις κατέστησαν ως ένα από τα πλέον μελετημένα nutraceutical σε ένα μεγάλο φάσμα παθολογιών που κυμαίνονται από το κοινό κρυολόγημα έως τον καρκίνο.

#### Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένου του κοινού κρυολογήματος)

Η επίδραση της χορήγησης των 1,3/1,6 β-γλυκανών στις λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συμπεριλαμ-

βανομένου του κοινού κρυολογήματος, αξιολογήθηκε σε ένα μεγάλο αριθμό μελετών που περιελάμβανε ένα ευρύ ηλικιακό φάσμα στον γενικό πληθυσμό και τους αθλητές. Η πλειονότητα των μελετών διεξήχθη με τα σκευάσματα τα χαρακτηριστικά των οποίων περιγράφονται στον **Πίνακα 54.3**.

- **1-4 ετών:** Σε αυτό το ηλικιακό φάσμα η χορήγηση 1,3/1,6 β-γλυκανών (35 mg ημερησίως για 12 εβδομάδες) συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση της επίπτωσης και της διάρκειας του κοινού κρυολογήματος κατά την διάρκεια των χειμερινών μηνών<sup>(203)</sup>. Στις ίδιες ηλικίες η σίσιση με εμπλουτισμένη φόρμουλα γάλακτος με 1,3/1,6 β-γλυκάνες, βιταμίνες A & D, δοκοσεξανοϊκό οξύ (DHA) και γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες συνοδεύτηκε από μείωση της επίπτωσης και διάρκειας των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού<sup>(204)</sup>, μείωση της χρήσης αντιβιοτικών<sup>(204)</sup>, αύξηση της IL-10<sup>(204,205)</sup> και των λευκών του ορού<sup>(204)</sup> και μείωση των αλ-



Εικόνα 54.10: Σχηματική απεικόνιση της ανοσολογικής απόκρισης και της συσχέτισης της επίδρασης των 1,3/1,6 β-γλυκανών στην εγγενή και επίκτητο ανοσολογική απόκριση.

<b>ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ 1,3/1,6 Β-ΓΛΥΚΑΝΩΝ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ</b>			
Εμπορική Ονομασία	Πηγή	Δομή	Διαλυτότητα
Wellmune	<i>S. cerevisiae</i>	β-1,3/1,6-γλυκάνη	Όχι
Yestimun	<i>S. cerevisiae</i>	β-1,3/1,6-γλυκάνη	Όχι
Glucan #300	<i>S. cerevisiae</i>	β-1,3/1,6-γλυκάνη	Όχι
Imuneks	<i>S. cerevisiae</i>	β-1,3/1,6-γλυκάνη	Ναι
Lentinex	<i>Lentinula edodes</i>	β-1,3/1,6-γλυκάνη	Ναι

Πίνακας 54.3: Σκευάσματα 1,3/1,6 β-γλυκανών που χρησιμοποιήθηκαν ερευνητικά στις λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συμπεριλαμβανομένου του κοινού κρυολογήματος.

λεργικών εκδηλώσεων από το δέρμα και το ανώτερο αναπνευστικό<sup>(205)</sup>. Αν και τα ευρήματα αυτά δεν μπορούν να αποδοθούν κατ αποκλειστικότητα στις Αυτά τα αποτελέσματα δεν μπορούν να αποδοθούν αποκλειστικά στις 1,3/1,6 β-γλυκάνες, καθώς η φόρμουλα ήταν εμπλουτισμένη και με άλλα ανοσοτροποιστικά nutraceuticals, εντούτοις δεν μπορεί να αποκλειστεί μια πιθανή συνέργεια.

- **6-16 ετών:** Η χορήγηση 1,3/1,6 β-γλυκανών (100mg ημερησίως για 4 εβδομάδες) σε παιδιά 6-16 ετών με ιστορικό επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων ανώτερου αναπνευστικού συνοδεύτηκε από βελτίωση των χαρακτηριστικών της βλεννογονικής ανοσιακής απόκρισης (αύξηση λυσοζύμης σιέλου<sup>(206,207)</sup> και των IgA, IgM, IgG της σιέλου<sup>(208,209)</sup>), αύξηση της CRP<sup>(206,207)</sup> και βελτίωση της φυσικής δραστηριότητας. Καθώς η επάρκεια της βλεννογονικής ανοσολογικής λειτουργίας αποτελεί σημαντικό βραχίονα της έμφυτης ανοσίας, θα μπορούσε να υποτεθεί ότι η βελτίωση των παραμέτρων της μέσω των β-γλυκανών, συνοδεύεται από μείωση της επίπτωσης και της βαρύτητας των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού<sup>(210)</sup>.
- **Ηλικιωμένοι (>55 ετών):** Η αξιολόγηση της χορήγησης των 1,3/1,6 β-γλυκανών στην πρόληψη και θεραπεία των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού στους ηλικιωμένους στηρίζεται στη διαπίστωση ότι η αύξηση της ηλικίας συνοδεύεται από σημαντική έκπτωση της λειτουργικότητας του ανοσοποιητικού (ανοσογήρανση)<sup>(211-213)</sup>. Στις διεξαχθείσες μελέτες η χορήγηση 1,3/1,6 β γλυκανών συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση της επαγόμενης από LPS παραγωγής IFN-γ και μείωση της διάρκειας των συμπτωμάτων (250 mg Wellmune ημερησίως για 13 εβδομάδες)<sup>(214)</sup> και από αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων Β-κυττάρων και πρόληψη της μείωσης των (2,5 mg Lentinex ημερησίως για 6 εβδομάδες)<sup>(215)</sup>.
- **Αθλητές:** Οι αθλητές υφίστανται μια παροδική φάση ανοσοκαταστολής μετά το πέρας εξαιρετικά απαιτητικών προγραμμάτων εκγύμνασης ή αγώνων, η οποία αποδίδεται σε διαταραχή της κυτταρικής ανοσολογικής απόκρισης (μείωση των κυκλοφορούντων ανοσοκυττάρων, μείωση έκφρασης των TLRs, αύξηση προφλεγμονωδών κυτταροκινών)<sup>(216)</sup>. Η συσχέτιση του βαθμού εκγύμνασης με τον κίνδυνο παροδικών λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού περιγράφεται από ένα μοντέλο σε σχήμα «J», στο οποίο η καθιστική ζωή συνοδεύεται από μέσο κίνδυνο λοίμωξης, η μέτρια-τακτική εκγύμναση προσδίδει μέγιστη αντίσταση στις λοιμώξεις και η εξαιρετικά απαιτητική οξεία ή χρόνια εκγύμναση μειώνει σημαντικά την αντίσταση στις λοιμώξεις. Το μοντέλο αυτό επαληθεύεται στη με-

γαλύτερη επίπτωση των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού μεταξύ μαραθωνοδρόμων και υπερμαραθωνοδρόμων<sup>(217-219)</sup>. Η χορήγηση 1,3/1,6 β-γλυκανών (250 mg Wellmune ημερησίως για 10 ημέρες) σε αερόβια εκγύμναση υπό τεχνηέντως προσκληθείσες αντίξοες συνθήκες (υψηλή θερμοκρασία και υγρασία) συνοδεύτηκε από πρόληψη της μείωσης του αριθμού των κυκλοφορούντων Τ-κυττάρων και μονοκυττάρων<sup>(220,221)</sup>, σημαντική αύξηση της IgA σιέλου<sup>(210)</sup>, αλλαγή του προφίλ των κυκλοφορούντων κυτταροκινών (αύξηση παραγωγής κυτταροκινών που συνδέεται με τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων (IL-7)<sup>(220)</sup>, την χημειοταξία των πολυμορφοπύρηνων (IL-8)<sup>(220)</sup> και την μείωση της φλεγμονώδους απόκρισης (IL-10)<sup>(220)</sup> και τροποποίηση της έκφρασης υποδοχέων επιφανείας (CD38, CD86 και TLR4)<sup>(221)</sup>. Η τροποποίηση της έκφρασης των υποδοχέων επιφανείας προσδίδει χαρακτηριστικά που αυξημένης ανοσοεπιτήρησης (βελτιωμένη ικανότητα διέγερσης των Τ κυττάρων, αύξηση συγκέντρωσης και δραστηριότητας Τ κυττάρων)<sup>(221)</sup>. Εκτός της εκγύμνασης υπό τεχνηέντως προσκληθείσες αντίξοες συνθήκες, η αξιολόγηση της χορήγησης 1,3/1,6 β-γλυκανών έγινε και σε φυσικές συνθήκες απαιτητικής εκγύμνασης (προ και μετά μαραθωνίου)<sup>(210,222,223)</sup>. Η χορήγηση των 1,3/1,6 β-γλυκανών συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση της διάρκειας της λοίμωξης<sup>(210,222)</sup>, μείωση της βαρύτητας των συμπτωμάτων<sup>(222,223)</sup> και μείωση των χαμένων ημερών προπόνησης<sup>(222)</sup> μετά το πέρας του μαραθωνίου.

#### **Πρόληψη λοιμώξεων σε ασθενείς με τραύμα**

Οι ασθενείς με τραύμα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων οι οποίες αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η αξιολόγηση του ρόλου των 1,3/1,6 β-γλυκανών στην πρόληψη εμφάνισης λοιμώξεων σε ασθενείς με τραύμα αποτέλεσε το αντικείμενο ενός σημαντικού αριθμού μελετών που διεξήχθησαν σε πολυτραυματίες και ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε βαριές χειρουργικές επεμβάσεις<sup>(215,224-227)</sup>. Στις μελέτες αυτές η οδός χορήγησης των γλυκανών ήταν η ενδοφλέβια και η δόση κυμαίνονταν από 35 - 685 mg. Σε ασθενείς με τραύμα η χορήγηση των 1,3/1,6 β-γλυκανών συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση της εμφάνισης νοσοκομειακής πνευμονίας<sup>(224)</sup>, σήψης<sup>(215,224)</sup> και της θνησιμότητας<sup>(215,224)</sup>, ενώ σε ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε βαριές χειρουργικές επεμβάσεις θώρακος και κοιλίας, η χορήγηση των 1,3/1,6 β-γλυκανών συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση των μετεγχειρητικών λοιμώξεων<sup>(225,226)</sup>, της ποσότητας των χορηγούμενων αντιβιοτικών<sup>(225)</sup>, της διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ<sup>(225)</sup>, και της συνολικής παραμονής στο νοσοκομείο<sup>(226)</sup>. Η χορήγηση των γλυκανών στους ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε χειρουργι-

κή επέμβαση έγινε είτε προεγχειρητικά <sup>(225)</sup>, είτε συνδυαστικά προ- και μετεγχειρητικά <sup>(225-227)</sup>. Στις μελέτες που διεξήχθησαν σε πολυτραυματίες η χορήγηση των γλυκανών συνοδεύτηκε από βελτίωση ανοσολογικών παραμέτρων που εξηγούν τον μηχανισμό της ανοχής στις λοιμώξεις <sup>(215)</sup>. Στις αντίστοιχες μελέτες δεν μετρήθηκαν ανοσολογικοί παράγοντες, εντούτοις σε μια εξ αυτών η απομόνωση λευκοκυττάρων από το αίμα των ασθενών και ο *in vitro* καθορισμός της δραστηριότητας τους έδειξε ικανότητα εξουδετέρωσης του *S. aureus* και της *Candida albicans* <sup>(225)</sup>.

### Αλλεργική ρινίτιδα

Παθοφυσιολογικά, η αλλεργική ρινίτιδα αποτελεί μια IgE επαγόμενη αλλεργική αντίδραση του ρινικού βλεννογόνου που εν μέρει οφείλεται στην υπερπαραγωγή των Th2 κυτταροκινών (IL-4, IL-5, IL-13) και στην επακόλουθη χημειοταξία των ηωσινόφιλων. Με βάση τη διαπίστωση ότι η εξέλιξη της νόσου μπορεί να ανασταλεί με την ενίσχυση των Th1 κυτταροκινών όπως η IL-12 και η IFN- $\gamma$  <sup>(228,229)</sup>, αξιολογήθηκε το πιθανό όφελος της χορήγησης 1,3/1,6 β-γλυκανών. Πράγματι η χορήγηση 1,3/1,6 β-γλυκανών (10 mg Imuneks, δύο φορές ημερησίως) για 12 εβδομάδες σε πάσχοντες από αλλεργική ρινίτιδα συνοδεύτηκε σημαντική μείωση των Th2 κυτταροκινών (IL-4 και IL-5) και των ηωσινόφιλων στον ρινικό βλεννογόνο, με αντίστοιχη αύξηση των Th1 κυτταροκινών (IL-12) <sup>(230)</sup>. Πέραν της αποκατάστασης του προφίλ των κυτταροκινών η χορήγηση 1,3/1,6 β-γλυκανών (250 mg Wellmune, μια φορά ημερησίως) για 4 εβδομάδες συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση της επίπτωσης και της βαρύτητας των αλλεργικών συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής των ασθενών <sup>(231)</sup>.

### Καρκίνος

Οι 1,3/1,6 β-γλυκάνες έχουν μελετηθεί ευρέως στην θεραπευτική του καρκίνου τόσο ως μονοθεραπεία, όσο και σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία. Πέραν της συνολικής ανοσοτροποποιητικής επίδρασης των 1,3/1,6 β-γλυκανών, έχει μελετηθεί επιστημονικά η επίδραση τους στο μικροπεριβάλλον του όγκου το οποίο οι γλυκάνες διαθέτουν μετατρέπουν από κατασταλτικό (Suppressive Tumor Microenvironment –TME) σε φλεγμονώδες <sup>(232)</sup> (**Εικόνα 54.11**).

Συγκεκριμένα οι 1,3/1,6 β-γλυκάνες συνδέονται με τους υποδοχείς δεκτίνης-1 που εκφράζονται σε κύτταρα της μυελοειδούς σειράς και εν συνεχεία:

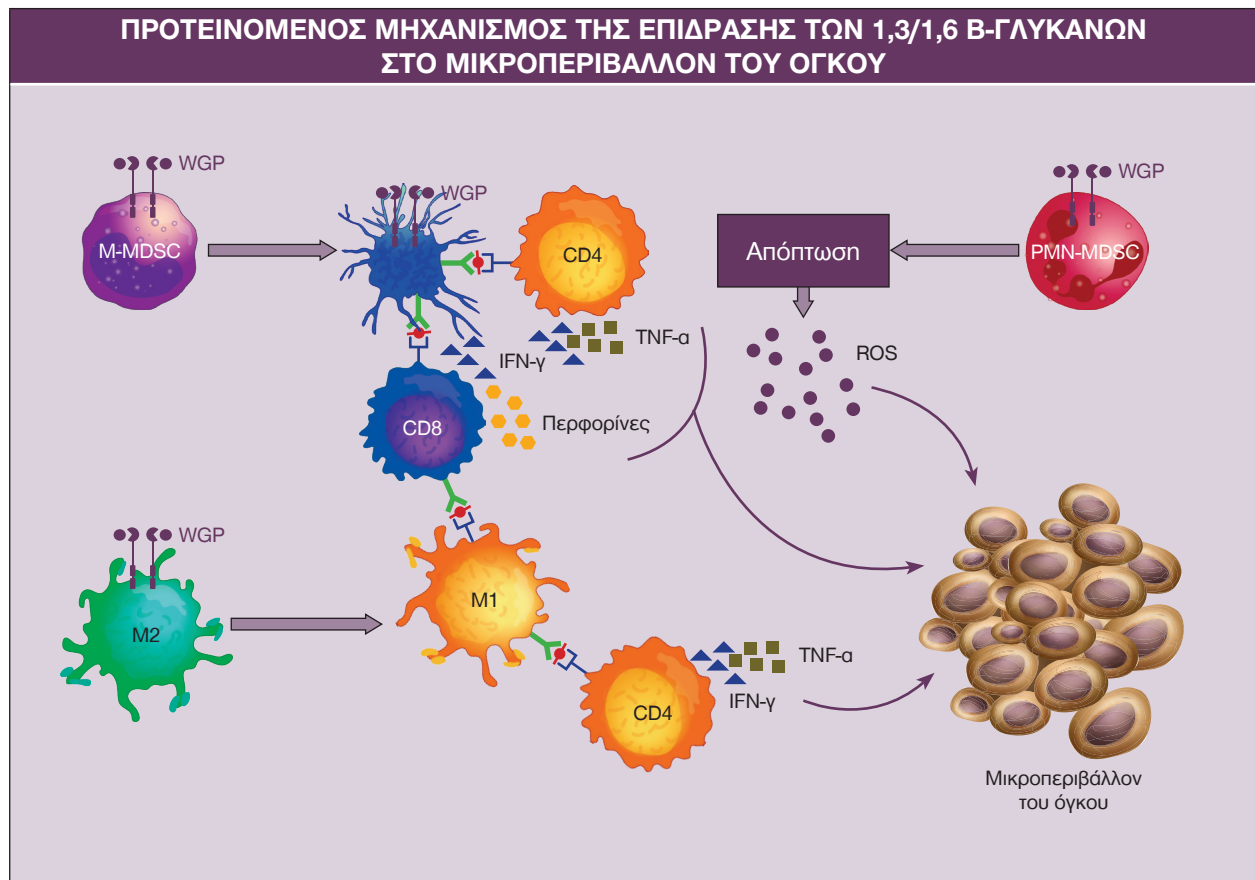
- Η σύνδεσή τους με τα M-MDSCs, προκαλεί την διαφοροποίησή τους σε APC, και την ενεργοποίηση των CD4+ και CD8+ T-κύτταρα. Τα CD4+ T-κύτταρα θα εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως TNF $\alpha$  και IFN- $\gamma$ , ενώ τα CD8+ T-κύτταρα θα εκκρίνουν Granzyme B, περφορίνες και IFN- $\gamma$ . Η έκκριση των

προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα CD4+ και CD8+ T-κύτταρα θα οδηγήσει στην βλάβη των καρκινικών κυττάρων.

- Η σύνδεση τους με τα κατασταλτικά μακροφάγα M2 οδηγεί στη διαφοροποίησή τους σε φλεγμονώδη μακροφάγα M1. Τα φλεγμονώδη μακροφάγα M1 θα προκαλέσουν μια Th1 ανοσολογική απόκριση, οδηγώντας σε των καρκινικών κυττάρων μέσω της έκκρισης προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα T-κύτταρα CD4+ και CD8+.
- Η σύνδεση τους με τα πολυμορφοπύρνα MDSCs θα προκαλέσει απόπτωση του κυττάρου. Καθώς το κύτταρο υφίσταται απόπτωση, παράγονται ROS που συμβάλλουν στην παραγωγή ενός φλεγμονώδους μικροπεριβάλλοντος όγκου.

Από τις διεξαχθείσες κλινικές μελέτες, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα συγχωρήγησης των 1,3/1,6 β-γλυκανών με ανοσοθεραπεία. Ένας παράγοντας που επηρεάζει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας είναι το ανοσοκατασταλτικό μικροπεριβάλλον του όγκου <sup>(233)</sup>. Ως εκ τούτου η ικανότητα των 1,3/1,6 β-γλυκανών να μετατρέπουν το κατασταλτικό περιβάλλον σε φλεγμονώδες <sup>(232)</sup> θα μπορούσε να καταστήσει τις β-γλυκάνες ως συνεργικό θεραπευτικό παράγοντα στην ανοσοθεραπεία. Επιπροσθέτως οι 1,3/1,6 β-γλυκάνες είναι εξαιρετικά ασφαλείς και μη ανοσογονικές, με αποτέλεσμα η προσθήκη τους να μην αυξάνει την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών <sup>(91)</sup>. Τα παραπάνω επιβεβαιώθηκαν σε αρκετές μελέτες τόσο σε ζωικά πειραματικά μοντέλα <sup>(234,235)</sup>, όσο και σε ανθρώπους <sup>(236-239)</sup>. Οι μελέτες που διεξήχθησαν σε ανθρώπους αφορούσαν σε πάσχοντες από νευροβλάστωμα (συγχωρήγηση β-γλυκάνης με εμβόλιο γαγγλιοσίδης) <sup>(236)</sup>, μεταστατικό νευροβλάστωμα (συγχωρήγηση β-γλυκάνης με μονοκλωνικό αντίσωμα 3F8) <sup>(237)</sup>, μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (συγχωρήγηση β-γλυκάνης με εμβόλιο 1650-G και GM-CSF) <sup>(238)</sup> και μεταστατικό καρκίνο μαστού (συγχωρήγηση β-γλυκάνης με πεμπρολιζουμάμπη) <sup>(239)</sup> και τα αποτελέσματα των οποίων ήταν ιδιαίτερω ενθαρρυντικά.

Ο συνδυασμός 1,3/1,6 β-γλυκανών και λοιπών χημειοθεραπευτικών παραγόντων επίσης παρουσιάζει καλύτερη αντινεοπλασματική απόκριση, εν συγκρίσει με την χημειοθεραπεία ως μονοθεραπεία <sup>(240,241)</sup>. Συγκεκριμένα η συγχωρήγηση β-γλυκάνης με κετουξιμάμπη/καρμωπλατίνη/πακλιταξέλη σε πάσχοντες από προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα συνοδεύτηκε από σημαντικά ενισχυμένο ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης (ORR) <sup>(240)</sup>, ενώ η συγχωρήγηση β-γλυκάνης με ριτουξιμάμπη σε πάσχοντες από υποτροπιάζον λέμφωμα non Hodgkin λέμφωμα συνοδεύτηκε από εντυπωσιακό ποσοστό ανταπόκρισης και αλλαγή του προφίλ των κυκλοφορούντων κυτταροκινών που σχετίζονται με φαινότυπο



**Εικόνα 54.11:** Προτεινόμενος μηχανισμός της επίδρασης των 1,3/1,6 β-γλυκανών στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Οι 1,3/1,6 β-γλυκάνες διαθέτουν την ικανότητα μετατροπής του μικροπεριβάλλοντος του όγκου από κατασταλτικό σε φλεγμονώδες. Η ικανότητα τους αυτή οφείλεται στην σύνδεσή τους με τους υποδοχείς δεκτίνης-1 που εκφράζονται σε κύτταρα της μυελοειδούς σειράς (M-MDSCs, κατασταλτικά μακροφάγα M2 και πολυμορφοπύρρηνα MDSCs).

M1-μακροφάγων και T-κυτταροτοξικών κυττάρων <sup>(241)</sup>. Σε πάσχοντες από ΧΜ και λέμφωμα μάλιστα η συγχορήγηση β-γλυκάνης με την κλασική χημειοθεραπευτική αγωγή συνοδεύτηκε από βελτίωση της αιμοποίησης <sup>(242)</sup>.

## Ασφάλεια λήψης β-Γλυκανών

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

**1,3/1,4 β-γλυκάνες:** Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των β-γλυκανών των δημητριακών αφορούν στο γαστρεντερικό, είναι γενικά ήπιες και προσομοιάζουν αυτών των υπόλοιπων φυτικών ινών (επιγαστραλγία, παραγωγή αερίων, διάρροια).

**1,3/1,6 β-γλυκάνες:** Οι β-γλυκάνες των ζυμών και των μυκήτων θεωρούνται εξαιρετικά ασφαλείς όταν χορηγούνται από του στόματος ακόμη και σε πολύ υψηλές ημερήσιες δόσεις. Σε ζωικά πειραματικά μοντέλα εφάπαξ δόσεις των 2000 mg/kg, ημερήσιες δόσεις των 100 mg/kg για 91 ημέρες συνεχόμενης χορήγησης και ημερήσιες δόσεις των 50, 100 και 200 mg/kg δεν προ-

κάλεσαν οξεία, υποξεία ή χρόνια τοξικότητα αντίστοιχα <sup>(243,244)</sup>.

Ο κίνδυνος αλλεργικών αντιδράσεων από την κατανάλωση σκευασμάτων που περιέχουν β-γλυκάνες από ζύμες (*S. cerevisiae*) δεν είναι μεγαλύτερος του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας από την κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν μαγιά μπίρας και αρτοποιίας <sup>(244)</sup>.

Σε ορισμένες μελέτες στις οποίες η οδός χορήγησης των 1,3/1,6 β-γλυκανών ήταν ενδοφλέβια έχει περιγραφεί ο σχηματισμός κοκκιδώματος και η πρόκληση ηπατοσπληνομεγαλίας <sup>(245,246)</sup>.

### Προφυλάξεις

**1,3/1,4 β-γλυκάνες:** Δεν έχουν περιγραφεί συγκεκριμένες προφυλάξεις

**1,3/1,6 β-γλυκάνες:** Η χορήγηση σκευασμάτων 1,3/1,6 β-γλυκανών από ζύμες ή μύκητες συνιστάται να γίνεται κατόπιν ιατρικής συστάσεως και υπό ιατρική παρακο-



λούθηση σε άτομα με καρκίνο και νοσήματα διαταραχής της ανοσιακής απόκρισης (αυτοάνοσα, αυτοφλεγμονώδη).

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

**1,3/1,4 β-γλυκάνες:** Η χορήγηση 1,3/1,4 β-γλυκανών δεν αντενδείκνυται κατά την διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

**1,3/1,6 β-γλυκάνες:** Η διατροφική πρόσληψη των 1,3/1,6 β-γλυκανών δεν αντενδείκνυται στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Εντούτοις η χορήγηση συμπληρωμάτων 1,3/1,6 β-γλυκανών συνιστάται να αποφεύγεται κατά την διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης.

### Αλληλεπιδράσεις

#### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

**1,3/1,4 β-γλυκάνες:** Δεν έχουν περιγραφεί αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά σκευάσματα.

**1,3/1,6 β-γλυκάνες:** Η συγχορήγηση 1,3/1,6 β-γλυκανών με σκευάσματα ανοσοθεραπείας<sup>(236-239)</sup> και χημειοθεραπείας<sup>(240-242)</sup> έχει συνεργική αντινεοπλασματική δράση (δείτε: κλινικές εφαρμογές των ανοσοτροποποιητικών ιδιοτήτων των 1,3/1,6 β-γλυκανών).

#### Αλληλεπιδράσεις με μικρο- και μακροθρεπτικά συστατικά

**1,3/1,4 β-γλυκάνες:** Δεν έχουν περιγραφεί αλληλεπιδράσεις με μικρο- και μακροθρεπτικά συστατικά.

**1,3/1,6 β-γλυκάνες:** Δεν έχουν περιγραφεί αλληλεπιδράσεις με μικρο- και μακροθρεπτικά συστατικά.

### Βιβλιογραφία

- Synnysya, A., Novak M. (2014). Structural analysis of glucans. *Annals of Translational Medicine* 2(2): 17.
- Zhu F., Du B., Bian Z., Xu B. β-glucans from edible and medicinal mushrooms: Characteristics, physicochemical and biological activities. *J. Food Compos. Anal.* 2015; 41:165–173.
- Du B., Bian Z., Xu B. Skin health promotion effects of natural β-glucan derived from cereals and microorganisms: A review. *Phyther. Res.* 2014; 28:159–166.
- Brown G.D., Gordon S. (2005). Immune recognition of fungal β-glucans. *Cellular Microbiology* 7: 471–479.
- Lazaridou A., Biliaderis C., Izydorczyk M.S. Cereal β-glucans: Structure, physical properties and physiological functions. In: Biliaderis C.G., Izydorczyk M.S., editors. *Functional Food Carbohydrates*. 1st ed. CRC Press; Boca Raton, FL, USA: 2007.
- Naumann E., van Rees A.B., Öning G., Öste R., Wydra M., Mensink R.P. β-Glucan incorporated into a fruit drink effectively lowers serum LDL-cholesterol concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83:601–605.
- Vetvicka, V.; Teplyakova, T.V.; Shint-yapina, A.B.; Korolenko, T.A. Effects of medicinal fungi-derived β-glucan on tumor progression. *J. Fungi* 2021, 7, 250.
- Pillemer, L.; Blum, L.; Lepow, I.H.; Ross, O.A.; Todd, E.W.; Wardlaw, A.C. The properdin system and immunity: I. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin, and its role in immune phenomena. *Science* 1954, 120, 279–285.
- Chihara, G.; Maeda, Y.; Hamuro, J.; Sasaki, T.; Fukuoka, F. Inhibition of mouse sarcoma 180 by polysaccharides from *Lentinus edodes* (Berk.) sing. *Nature* 1969, 222, 687–688.
- Takeshita, K.; Saito, N.; Sato, Y.; Maruyama, M.; Sunagawa, M.; Habu, H.; Endo, M. Diversity of complement activation by lentinan, an antitumor polysaccharide, in gastric cancer patients. *Nippon. GekaGakkaiZasshi* 1991, 92, 5–11.
- Kimura, Y.; Tojima, H.; Fukase, S.; Takeda, K. Clinical evaluation of sizo-filan as assistant immunotherapy in treatment of head and neck cancer. *Acta Otolaryngol.* 1994, 114, 192–195.
- Matsuoka, H.; Seo, Y.; Wakasugi, H.; Saito, T.; Tomoda, H. Lentinan potentiates immunity and prolongs the survival time of some patients. *Anticancer Res.* 1997, 17, 2751–2755.
- Ina, K.; Kataoka, T.; Ando, T. The Use of Lentinan for Treating Gastric Cancer. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2013, 13, 681–688.
- Efficacy and Tolerability of ABBC1 in Volunteers Receiving the Influenza or COVID-19 Vaccine-Full Text View-ClinicalTrials.gov. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04798677?term=bETA-GLUCAN&cond=Covid19&draw=2&rank=1>
- Johnson J.J., Kirkwood A., Misaki A., Nelson T., Scalettie J., Smith F. Structure of a new glucan. *Chem. Ind.* 1963; 41:820–822.
- Kikumoto S., Miyazima T., Kimura K., Okubo S., Komatsu N. Polysaccharide produced by *Schizophyllum commune*, part II. Chemical structure of an extracellular polysaccharide. *Nippon NougeikagakuKaishi.* 1971; 45:162–168.
- Garcia-Lora A., Martinez M., Pedrinci S., Garrido F. Different regulation of PKC isoenzymes and MAPK by PSK and IL-2 in the proliferative and cytotoxic activities of the NKL human natural killer cell line. *Cancer Immunol. Immunotherapy.* 2003; 52:59–64.
- Tada R., Harada T., Nagi-Miura N., Adachi Y., Nakajima M., Toshiro Y., Ohno N. NMR characterization of the structure of a β-(1→3)-d-glucan isolate from cultured fruit bodies of *Sparassis Crispa*. *Carbohydr. Res.* 2007;

- 342:2611–2618.
19. Kritzman G., Chet I., Henis Y. Isolation of extracellular polysaccharides from *Sclerotium rolfisii*. *Can. J. Bot.* 1979; 57:1855–1859.
  20. Survase S.A., Saudagar P.S., Singhal R.S. Production of scleroglucan from *Sclerotium rolfisii* MTCC 2156. *Biore-sour. Technol.* 2006; 97:989–993.
  21. Misaki A., Kawaguchi K., Miyaji H., Nagae H., Hokkoku S., Kakuta M., Sasaki T. Structure of pestalotan, a highly branched (1/3)- $\beta$ -d-glucan elaborated by *Pestalotia* sp. 815, and the enhancement of its antitumor activity by polyol modification of the side chains. *Carbohydr. Res.* 1984; 129:209–227.
  22. Schmid F., Stone B.A., McDougall B.M., Bacic A., Martin K.L., Brownlee R.T., Chai E., Seviour R.J. Structure of epiglucan, a highly side-chain/branched (1/3;1/6)- $\beta$ -glucan from the micro fungus *Epicoccum nigrum* Ehrenb. Ex Schlecht. *Carbohydr. Res.* 2001; 331:163–171.
  23. Warsi S.A., Whelan W.J. Structure of pachyman, the polysaccharide component of *Poria cocos*. *Chem. Ind.* 1957; 48:1573–1575.
  24. Wang Y., Zhang M., Ruan D., Shashkov A.S., Kilcoyne M., Savage A.V., Zhang L. Chemical components and molecular mass of six polysaccharides isolated from the sclerotium of *Poria cocos*. *Carbohydr. Res.* 2004; 339:327–334.
  25. Hara C., Kumazawa Y., Inagaki K., Kaneko M., Kiho T., Ukai S. Mitogenic and colony-stimulating factor-inducing activities of polysaccharide fractions from the fruit bodies of *Dictyophora indusiata* FISCH. *Chem. Pharm. Bull.* 1991; 39:1615–1616.
  26. Gomaa K., Kraus J., Franz G., Röper H. Structural investigations of glucans from cultures of *Glomerella cingulata* Spaulding & von Schrenck. *Carbohydr. Res.* 1991; 217:153–161.
  27. Gomaa K., Kraus J., Roskopf F., Röper H., Franz G. Antitumor and immunological activity of a  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3/1 $\rightarrow$ 6) glucan from *Glomerella cingulata*. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1992; 118:136–140.
  28. Ohno N., Adachi Y., Suzuki I., Sato K., Oikawa S., Yadomae T. Characterization of the antitumor glucan obtained from liquid-cultured *Grifola frondosa*. *Chem. Pharm. Bull.* 1986; 34:1709–1715.
  29. Sone Y., IsodaJohmura M., Misaki A. Isolation and chemical characterization of polysaccharides from *Iwatake*, *Gyrophara esculenta* Miyoshi. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1996; 60:213–215.
  30. Munz C., Steinman R.M., Fujii S. Dendritic cell maturation by innate lymphocytes: Coordinated stimulation of innate and adaptive immunity. *J. Exp. Med.* 2005;202:203–207
  31. Chihara G., Hamuro J., Maeda Y.Y., Arai Y., Fukuoka F. Fractionation and purification of the polysaccharides with marked antitumor activity, especially lentinan, from *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. (an edible mushroom) *Cancer Res.* 1970; 30:2776–2781.
  32. Sasaki T., Takasuka N. Further study of the structure of lentinan, an anti-tumor polysaccharide from *Lentinus edodes*. *Carbohydr. Res.* 1976;47:99–104
  33. Miyazaki T., Yadomae T., Sugiura M., Ito H., Fujii K., Naruse S., Kuniyama M. Chemical structure of antitumor polysaccharide, coriolan, produced by *Coriolus versicolor*. *Chem. Pharm. Bull.* 1974; 22:1739–1742.
  34. Kurashige S., Akuawa Y., Endo F. Effects of *Lentinus edodes*, *Grifola frondosa* and *Pleurotus ostreatus* administration on cancer outbreak, and activities of macrophages and lymphocytes in mice treated with a carcinogen, N-butyl-N-butanolnitrosoamine. *Immuno Pharmacol. Immunotoxicol.* 1997; 19:175–183.
  35. Zhang M., Cheung P.C.K., Zhang L. Evaluation of mushroom dietary fiber (nonstarch polysaccharides) from sclerotia of *Pleurotus tuber-regium* as a potential antitumor agent. *J. Agric. Food Chem.* 2001; 49:5059–5062.
  36. Kulicke W.-M., Lettau A.I., Thielking H. Correlation between immunological activity, molar mass, and molecular structure of different (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -d-glucans. *Carbohydr. Res.* 1997; 297:135–143.
  37. Misaki A., Kakuta M., Sasaki T., Tanaka M., Miyaji H. Studies on interrelation of structure and antitumor effects of polysaccharides: Antitumor action of periodate-modified, branched (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -d-glucan of *Auricularia auricula-judae*, and other polysaccharides containing (1 $\rightarrow$ 3)-glycosidic linkages. *Carbohydr. Res.* 1981; 92:115–129.
  38. Defaye J., Kohlmunzer S., Sodzawiczny K., Wong E. Structure of an antitumor, water-soluble d-glucan from the carpophores of *Tylophilus felleus*. *Carbohydr. Res.* 1988; 173:316–323.
  39. Grzybek J., Zgorniak-Nowosielska I., Kasproicz A., Zawilinska B., Kohlmunzer S. Antitumor activity of fungal glucan tylophilan and *Propionibacterium acnes* preparation. *Acta Soc. Bot. Pol.* 1994; 63:293–298.
  40. Kitamura S., Hori T., Kurita K., Takeo K., Hara C., Itoh W., Tabata K., Elg-saeter A., Stokke B.T. An antitumor, branched (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -d-glucan from a water extract of fruiting bodies of *Cryptoporus volvatus*. *Carbohydr. Res.* 1994;263:111–121
  41. Bell W., Kaesbauer J., Kraus J., Franz G. *Pythium aphanidermatum*: Cul-ture, cell wall composition, and isolation and structure of antitumor storage and solubilized cell wall (1 $\rightarrow$ 3), (1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -d-glucans. *Carbohydr. Res.* 1992; 231:293–307.
  42. Sone Y., Okuda R., Wada N., Kishida E., Misaki A. Structures and antitumor activities of the polysaccharides isolated from fruiting body and the growing culture of mycelium of *Ganoderma lucidum*. *Agric. Biol. Chem.* 1985; 49:2641–2653.
  43. Hung W.-T., Wang S.-H., Chen C.-H., Yang W.-B. Structure determination of  $\beta$ -glucans from *Ganoderma lucidum* with matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI) mass spectrometry. *Molecules.* 2008; 13:1538–1550.
  44. Oshiman K., Fujimiya Y., Ebina T., Suzuki I., Noji M. Orally administered  $\beta$ -1,6-d-polyglucose extracted from *Agaricus blazei* results in tumor regression in tumor-bearing mice. *Planta Med.* 2002; 68:610–614.
  45. Kobayashi H., Yoshida R., Kanada Y., Fukuda Y., Yagyu T., Inagaki K., Kon-do T., Kurita N., Suzuki M., Kanayama N., et al. Suppressing effects of daily oral supplementation of  $\beta$ -glucan extracted from *Agaricus blazei* Murill on spontaneous and peritoneal disseminated metastasis in mouse model. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2005; 131:527–538.
  46. Xiao G., Miyazato A., Abe Y., Zhang T., Nakamura K., Inden K., Tanaka M., Tanno D., Miyasaka T., Ishii K., et al. Activation of myeloid dendritic cells by deoxynucleic acids from *Cordyceps sinensis* via a Toll-like receptor 9-dependent pathway. *Cell Immunol.* 2010; 263:241–250.
  47. Pao H.Y., Pan B.S., Leu S.F., Huang B.M. Cordycepin stimulated steroidogenesis in MA-10 mouse leydig tumor cells through the protein kinase C Pathway. *J. Agric. Food Chem.* 2012; 60:4905–4913.
  48. Kim S.P., Kang M.Y., Kim J.H., Nam S.H., Friedman M. Composition and mechanism of antitumor effects of *Hericium erinaceus* mushroom extracts in tumor-bearing mice. *J. Agric. Food Chem.* 2011; 59:9861–9869.
  49. Yamamoto K., Kimura A.T., Sugitachi A.A., Matsuura B.A.N. Anti-angiogenic and anti-metastatic effects of  $\beta$ -1,3-d-glucan purified from *hanabiratake*, *Sparassis crispa*. *Biol. Pharm. Bull.* 2009; 32:259–263.
  50. Lim M.-K., Ku S.-K., Choi J.-S., Kim J.-W. Effect of polycan, a  $\beta$ -glucan originating from *Aureobasidium*, on a high-fat diet-induced hyperlipemic hamster model. *Exp. Ther. Med.* 2015; 9:1369–1378.
  51. Ku S.-K., Cho H.-R., Choi J.-S., Kim J.-W. Effects of polycan on calcium bioavailability in two different rat models of osteoporosis. *Toxicol. Environ.*

- Health Sci. 2015; 7:35–42.
52. Jung M.Y., Kim J.W., Kim K.Y., Choi S.H., Ku S.K. Polycan, a  $\beta$ -glucan from *Aureobasidium pullulans* SM-2001, mitigates ovariectomy-induced osteoporosis in rats. *Exp. Ther. Med.* 2016; 12:1251–1262.
  53. Sovrani V., De Jesus L.I., Simas-Tosin F.F., Smiderle F.R., Iacomini M. Structural characterization and rheological properties of a gel-like  $\beta$ -d-glucan from *Pholiota nameko*. *Carbohydr. Polym.* 2017; 169:1–8.
  54. Iwamuro Y., Aoki M., Mikami Y. Purification and some properties of an exo- $\beta$ -1,3-glucanase from *Porodisculus pendulus*. *J. Ferment. Technol.* 1985; 63:405–409.
  55. Whistler R.L., Bushway A.A., Singh P.P., Nakahara W., Tokuzen R. Non-cytotoxic, antitumor polysaccharides. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 1976; 32:235–274.
  56. Sato M., Sano H., Iwaki D., Kudo K., Konishi M., Takahashi H., Takahashi T., Imaizumi H., Asai Y., Kuroki Y. Direct binding of Toll-like receptor 2 to zymosan, and zymosan induced NF-kappa B activation and TNF- $\alpha$  secretion are down-regulated by lung collectin surfactant protein A. *J. Immunol.* 2003; 171:417–425.
  57. Mariani C.L., Rajon D., Bova F.J., Streit W.J. Nonspecific immunotherapy with intratumoral lipopolysaccharide and zymosan A but not GM-CSF leads to an effective anti-tumor response in subcutaneous RG-2 gliomas. *J. Neurooncol.* 2007; 85:231–240.
  58. Liu X.L., Lin N., Zan D., Yuan J.J., Cai D.L. Effect of zymosan on antioxidant and immune function of S180 tumor-bearing mice. *Cell Biochem. Biophys.* 2011; 60:225–229.
  59. LeBlanc B.W., Albina J.E., Reichner J.S. The effect of PGG  $\beta$ -glucan on neutrophil chemotaxis in vivo. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 79:667–675.
  60. Cramer D.E., Wagner S., Li B., Liu J., Hansen R., Reza R., Wu W., Surma E.Z., Laber D.A., Ratajczak M.Z., et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells by yeast-derived  $\beta$ -glucan requires activation of matrix metalloproteinase-9. *Stem Cells.* 2008; 26:1231–1240.
  61. Lebron F., Vassallo R., Puri V., Limpert A.H. Pneumocystis carinii cell wall  $\beta$ -glucans initiate macrophage inflammatory responses through NF-kappa B activation. *J. Biol. Chem.* 2003; 278:25001–25008.
  62. Qi C., Cai Y., Gunn L., Ding C., Li B., Kloecker G., Qian K., Vasilakos J., Saijo S., Iwakura Y., et al. Differential pathways regulating innate and adaptive antitumor immune responses by particulate and soluble yeast-derived  $\beta$ -glucans. *Blood.* 2011; 117:6825–6836.
  63. Yoon T.J., Kim T.J., Lee H., Shin K.S., Yun Y.P., Moon W.K., Kim D.W., Lee K.H. Anti-tumor metastatic activity of  $\beta$ -glucan purified from mutated *Saccharomyces cerevisiae*. *Int. Immuno Pharmacol.* 2008; 8:36–42.
  64. Stier H., Ebbeskotte V., Gruenwald J. Immune-modulatory effects of dietary yeast  $\beta$ -1,3/1,6-d-glucan. *Nutr. J.* 2014; 13:1–9.
  65. Sandula J., Machová E., Hribalová V. Mitogenic activity of particulate yeast  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-d-glucan and its water-soluble derivatives. *Int. J. Biol. Macromol.* 1995; 17:323–326.
  66. Nakanishi L., Kimura K., Suzuki T., Ishikawa M., Banno L., Sakane T., Harada T. Demonstration of curdlan-type polysaccharide and some other  $\beta$ -1,3-glucan in microorganisms with aniline blue. *J. Gen. Appl. Microbiol.* 1976; 22:1–11.
  67. McIntosh M., Stone B.A., Stanisich V.A. Curdlan and other bacterial (1/3)- $\beta$ -d-glucans. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2005; 68:163–173.
  68. Moscovici M., Ionescu C., Caraiani T., Căuărică A., Marinescu M.C., Zăhăreşcu V., Ghera D., Gheorghiu E., Stan A., Soare M., et al. Curdlan-type polysaccharide obtained using a strain of *Agrobacterium rhizogenes*. *Rom. Biotechnol. Lett.* 2009; 14:4530–4537.
  69. West T.P. Elevated curdlan production by a mutant of *Agrobacterium* sp. ATCC 31749. *J. Basic Microbiol.* 2009; 29:589–592.
  70. Shim J.H., Sung K.J., Cho M.C., Choi W.A., Yang Y., Lim J.S., Yoon D.Y. Antitumor effect of soluble  $\beta$ -1, 3-glucan from *Agrobacterium* sp. R259 KCTC 1019. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2007; 17:1513–1520.
  71. Elyakova L.A., Pavlov G.M., Isakov V.V., Zaitseva I., Stepchenova T.A. Molecular characteristics of laminarin subfractions. *KhimiyaPri. Soedin.* 1994; 2:296–298.
  72. Chizhov A.O., Dell A., Morris H.R., Reason A.J., Haslam S.M., McDowell R.A., Chizhov O.S., Usov A.I. Structural analysis of laminarans by MALDI and FAB mass spectrometry. *Carbohydr. Res.* 1998; 310:203–210.
  73. Wang M.C., Bartnicki-Garcia S. Novel phosphoglucans from the cytoplasm of *Phytophthora palmivora* and their selective occurrence in certain life cycle stages. *J. Biol. Chem.* 1973; 248:4112–4118.
  74. Wang M.C., Bartnicki-Garcia S. Distribution of mycolaminarans and cell wall  $\beta$ -glucans in the life cycle of *Phytophthora*. *Exp. Mycol.* 1980; 4:269–280.
  75. Archibald A.R., Cunningham W.L., Mannors D.J., Stark J.R., Ryley J.F. Metabolism of the protozoa, X. The molecular structure of the reserve polysaccharides from *Ochromonas malhamensis* and *Peranema trichophorum*. *Biochem. J.* 1963; 88:444–451.
  76. Xia S., Gao B., Li A., Xiong J., Ao Z., Zhang C. Preliminary characterization, antioxidant properties and production of chrysolaminarin from marine diatom *Odontella aurita*. *Mar. Drugs.* 2014; 12:4883–4897.
  77. Storseth T.R., Hansen K., Skjermo J., Krane J. Characterization of a  $\beta$ -d-(1,3)-glucan from the marine diatom *Chaetoceros mulleri* by high resolution magic-angle spinning NMR spectroscopy on whole algal cells. *Carbohydr. Res.* 2004; 339:421–440.
  78. Vetvicka V., Dvorak B., Vetvickova J., Richter J., Krizan J., Sima P., Yvin J.-C. Orally administered marine (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -d-glucan phycarine stimulates both humoral and cellular immunity. *Int. J. Biol. Macromol.* 2007; 40:291–298.
  79. Clarke A.E., Stone B.A. Structure of the Paramylon from *Euglena gracilis*. *Biochim. Biophys. Acta.* 1960; 44:161–163.
  80. Kreger D.R., van der Veer J. Paramylon in a chrysophyte. *Plant Biol.* 1970; 19:401–402.
  81. Ford C.W., Percival E. The carbohydrates of *Phaeodactylum tricornutum*. Preliminary examination of the organism, and characterization of low molecular weight material and of a glucan. *J. Chem. Soc.* 1965
  82. Papageorgiou M., Lakhdara N., Lazaridou A., Biliaderis C.G., Izydorczyk M.S. Water extractable (1 $\rightarrow$ 3,1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -d-glucans from barley and oats: An intervarietal study on their structural features and rheological behavior. *J. Cereal Sci.* 2005; 42:213–224.
  83. Bohm N., Kulicke W.M. Rheological studies of barley (1 $\rightarrow$ 3) (1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -glucan in concentrated solution: Mechanistic and kinetic investigation of the gel formation. *Carbohydr. Res.* 1999; 315:302–311.
  84. Queenan K.M., Stewart M.L., Smith K.N., Thomas W., Fulcher R.G., Slavin J.L. Concentrated oat  $\beta$ -glucan, a fermentable fiber, lowers serum cholesterol in hypercholesterolemic adults in a randomized controlled trial. *Nutr. J.* 2007; 6:1–8.
  85. Charlton K.E., Tapsell L.C., Batterham M.J., O'Shea J., Thorne R., Beck E., Tosh S.M. Effect of 6 weeks' consumption of  $\beta$ -glucan-rich oat products on cholesterol levels in mildly hypercholesterolaemic overweight adults. *Br. J. Nutr.* 2012; 107:1037–1047.
  86. Cui W., Wood P.J., Blackwell B.A., Nikiforuk J. Physicochemical properties and structural characterization by two-dimensional NMR spectroscopy of wheat  $\beta$ -d-glucan-Comparison with

- other cereal  $\beta$ -d-glucans. *Carbohydr. Polym.* 2000; 41:249–258.
87. Li W., Cui S.W., Wang Q. Solution and conformational properties of wheat  $\beta$ -d-glucans studied by light scattering and viscometry. *Bio macromolecules.* 2006; 7:446–452.
  88. Wang, Q.; Sheng, X.; Shi, A.; Hu, H.; Yang, Y.; Liu, L.; Fei, L.; Liu, H.  $\beta$ -Glucans: Relationships between modification, conformation and functional activities. *Molecules* 2017, 22, 257.
  89. Kaur, R.; Sharma, M.; Ji, D.; Xu, M.; Agyei, D. Structural features, modification, and functionalities of beta-glucan. *Fibers* 2020, 8, 1.
  90. Rieder, A.; Grimmer, S.; Kolset, S.O.; Michaelsen, T.E.; Knutsen, S.H. Cereal  $\beta$ -glucan preparations of different weight average molecular weights induce variable cytokine secretion in human intestinal epithelial cell lines. *Food Chem.* 2011, 128, 1037–1043.
  91. Jin, Y.; Li, P.; Wang, F.  $\beta$ -glucans as potential immuno adjuvants: A review on the adjuvanticity, structure-activity relationship and receptor recognition properties. *Vaccine* 2018, 36, 5235–5244.
  92. Du, B.; Meenu, M.; Liu, H.; Xu, B. A concise review on the molecular structure and function relationship of  $\beta$ -glucan. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 4032.
  93. Ermawar, R.A.; Collins, H.M.; Byrt, C.S.; Betts, N.S.; Henderson, M.; Shirley, N.J.; Schwerdt, J.; Lahnstein, J.; Fincher, G.B.; Burton, R.A. Distribution, structure and biosynthetic gene families of (1,3;1,4)- $\beta$ -glucan in Sorghum bicolor. *J. Integr. Plant Biol.* 2015, 57, 429–445.
  94. Zhan, X.B.; Lin, C.C.; Zhang, H.T. Recent advances in curdlan biosynthesis, biotechnological production, and applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2012, 93, 525–531.
  95. Compendium of Food Additive Specifications (Addendum 7) Joint FAO/WHO Expert. Curdlan: New specification prepared at the 53rd JECFA (1999) and published in FNP 52 Add 7 (1999).
  96. Aquinas, Natasha; Bhat M, Ramananda; Selvaraj, Subbalaxmi (2021-08-25). "A review presenting production, characterization, and applications of biopolymer curdlan in food and pharmaceutical sectors". *Polymer Bulletin.*
  97. Zekovic, D.B.; Kwiatkowski, S.; Vrvic, M.M.; Jakovljevic, D.; Moran, C.A. Natural and Modified (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-Glucans in Health Promotion and Disease Alleviation. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2005, 25, 205–230.
  98. Chen, J.; Seviour, R.J. Medicinal importance of fungal  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3), (1 $\rightarrow$ 6)-glucans. *Mycol. Res.* 2007, 111, 635–652.
  99. Driscoll, M.; Hansen, R.; Ding, C.; Cramer, D.E.; Yan, J. Therapeutic potential of various  $\beta$ -glucan sources in conjunction with anti-tumor monoclonal antibody in cancer therapy. *Cancer Biol. Ther.* 2009, 8, 218–225.
  100. Soltanian, S.; Stuyven, E.; Cox, E.; Sorgeloos, P.; Bossier, P. Beta-glucans as immunostimulant in vertebrates and invertebrates. *Crit. Rev. Microbiol.* 2009, 35, 109–138.
  101. Han, B.; Baruah, K.; Cox, E.; Vanrompay, D.; Bossier, P. Structure-Functional Activity Relationship of  $\beta$ -Glucans From the Perspective of Immunomodulation: A Mini-Review. *Front. Immunol.* 2020, 11, 658.
  102. J. Fungi 2020, 6, 356 29 of 36 50. Raa, J. Immune modulation by non-digestible and non-absorbable beta-1,3/1,6-glucan. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015, 26, 27824.
  103. Jin, Y.; Cai, L.; Yang, Q.; Luo, Z.; Liang, L.; Liang, Y.; Wu, B.; Ding, L.; Zhang, D.; Xu, X.; et al. Anti-leukemia activities of selenium nanoparticles embedded in nanotube consisted of triple-helix  $\beta$ -D-glucan. *Carbohydr. Polym.* 2020, 240, 116329.
  104. Lyu, F.; Xu, X.; Zhang, L. Natural polysaccharides with different conformations: Extraction, structure and anti-tumor activity. *J. Mater. Chem. B* 2020, 8, 9652–9667
  105. Zheng, X.; Lu, F.; Xu, X.; Zhang, L. Extended chain conformation of  $\beta$ -glucan and its effect on antitumor activity. *J. Mater. Chem. B* 2017, 5, 5623–5631.
  106. Han, B.; Baruah, K.; Cox, E.; Vanrompay, D.; Bossier, P. Structure-Functional Activity Relationship of  $\beta$ -Glucans From the Perspective of Immunomodulation: A Mini-Review. *Front. Immunol.* 2020, 11, 658.
  107. Stier, H.; Ebbeskotte, V.; Gruenwald, J. Immune-modulatory effects of dietary Yeast Beta-1,3/1,6-D-glucan. *Nutr. J.* 2014, 13, 38.
  108. Kim, H.S.; Hong, J.T.; Kim, Y.; Han, S.-B. Stimulatory Effect of  $\beta$ -glucans on Immune Cells. *Immune Netw.* 2011, 11, 191.
  109. Emma J. Murphy, Emanuele Rezoagli, Ian Major, Neil J. Rowan John G. Laffey.  $\beta$ -Glucan Metabolic and Immunomodulatory Properties and Potential for Clinical Application. *J Fungi (Basel)*. 2020 Dec; 6(4): 356.
  110. Sletmoen, M.; Stokke, B.T. Higher order structure of (1,3)- $\beta$ -D-glucans and its influence on their biological activities and complexation abilities. *Biopolym. Orig. Res. Biomol.* 2008, 89, 310–321.
  111. Brown, G.D.; Gordon, S. A new receptor for  $\beta$ -glucans. *Nat. Cell Biol.* 2001, 413, 36–37.
  112. Chan, G.C.-F.; Chan, W.K.; Sze, D.M.-Y. The effects of  $\beta$ -glucan on human immune and cancer cells. *J. Hematol. Oncol.* 2009, 2, 25.
  113. Taylor, P.R.; Tsoni, S.V.; Willment, J.A.; Dennehy, K.M.; Rosas, M.; Findon, H.; Haynes, K.; Steele, C.; Botto, M.; Gordon, S.; et al. Dectin-1 is required for  $\beta$ -glucan recognition and control of fungal infection. *Nat. Immunol.* 2007, 8, 31–38.
  114. Institute of Medicine. Dietary, functional, and total fiber. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, D. C.: The National Academies Press; 2002:265-334.
  115. Trowell H. Dietary fibre, ischemic heart disease and diabetes mellitus. *Proc Nutr Soc.* 1973; 32(3):151-157.
  116. Anon 2001. The Definition of Dietary Fiber. Report of the Dietary Fibre definition Committee to the Board of Directors of THE American Association of Cereal Chemists, January 10, 2001.
  117. Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Secretariat of the CODEX Alimentarius Commission: CODEX Alimentarius (CODEX) Guidelines on Nutrition Labeling CAC/GL 2–1985 as Last Amended 2010. Rome: FAO; 2010.
  118. Drzikova, B.; Dongowski, G.; Gebhardt, E.; Habel, A. The composition of dietary fibre-rich extrudates from oat affects bile acid binding and fermentation in vitro. *Food Chem.* 2005, 90, 181–192.
  119. Tiwari, U.; Cummins, E. Meta-analysis of the effect of  $\beta$ -glucan intake on blood cholesterol and glucose levels. *Nutrition* 2011, 27, 1008–1016.
  120. Kahlon, T.; Smith, G.; Shao, Q. In vitro binding of bile acids by kidney bean (*Phaseolus vulgaris*), black gram (*Vigna mungo*), bengal gram (*Cicer arietinum*) and moth bean (*Phaseolus aconitifolius*). *Food Chem.* 2005, 90, 241–246.
  121. Ellegård, L.; Andersson, H. Oat bran rapidly increases bile acid excretion and bile acid synthesis: An ileostomy study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007, 61, 938–945.
  122. Gunness, P.; Michiels, J.; Vanhaecke, L.; De Smet, S.; Kravchuk, O.; Van De Meene, A.; Gidley, M.J. Reduction in circulating bile acid and restricted diffusion across the intestinal epithelium are associated with a decrease in blood cholesterol in the presence of oat  $\beta$ -glucan. *FASEB J.* 2016, 30, 4227–4238.
  123. Cheng, H.-H.; Lai, M.-H. Fermentation of Resistant Rice Starch Produces Propionate Reducing Serum and Hepatic Cholesterol in Rats. *J. Nutr.* 2000, 130, 1991–1995.
  124. McRorie, J.; McKeown, N.M. Understanding the Physics of Functional Fibers in the Gastrointestinal Tract:

- An Evidence-Based Approach to Resolving Enduring Misconceptions about Insoluble and Soluble Fiber. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2017; 117, 251–264.
125. Kerckhoffs DA, Hornstra G, Mensink RP. Cholesterol-lowering effect of beta-glucan from oat bran in mildly hypercholesterolemic subjects may decrease when beta-glucan is incorporated into bread and cookies. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78(2):221–227.
  126. Tong, L.-T.; Zhong, K.; Liu, L.; Qiu, J.; Guo, L.; Zhou, X.; Cao, L.; Zhou, S. Effects of dietary wheat bran arabinoxylans on cholesterol metabolism of hypercholesterolemic hamsters. *Carbohydr. Polym.* 2014, 112, 1–5.
  127. Joyce, S.A.; Kamil, A.; Fleige, L.; Gahan, C.G. The Cholesterol-Lowering Effect of Oats and Oat Beta Glucan: Modes of Action and Potential Role of Bile Acids and the Microbiome. *Front. Nutr.* 2019, 6, 171.
  128. Zhou, A.L.; Hergert, N.; Rompato, G.; Lefevre, M. Whole Grain Oats Improve Insulin Sensitivity and Plasma Cholesterol Profile and Modify Gut Microbiota Composition in C57BL/6J Mice. *J. Nutr.* 2014, 145, 222–230.
  129. Houten, S.M.; Watanabe, M.; Auwerx, J. Endocrine functions of bile acids. *EMBO J.* 2006, 25, 1419–1425.
  130. Behall K.M., Scholfield D.J., Hallfrisch J. Lipids significantly reduced by diets containing Barley in moderately hypercholesterolemic men. *J. Am. Coll. Nutr.* 2004; 23:55–62.
  131. Behall K.M., Scholfield D.J., Hallfrisch J. Diets containing barley significantly reduce lipids in mildly hypercholesterolemic men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80:1185–1193.
  132. Liatis S., Tsapogas P., Chala E., Dimosthenopoulos C., Kyriakopoulos K., Kapantais E., Katsilambros N. The consumption of bread enriched with β-glucan reduces LDL-cholesterol and improves insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2009; 35:115–120.
  133. Queenan K.M., Stewart M.L., Smith K.N., Thomas W., Fulcher R.G., Slavin J.L. Concentrated oat β-glucan, a fermentable fiber, lowers serum cholesterol in hypercholesterolemic adults in a randomized controlled trial. *Nutr. J.* 2007; 6:1–8.
  134. Davidson M.H., Dugan L.D., Burns J.H., Bova J., Story K., Drennan K.B. The hypocholesterolemic effects of β-glucan in oatmeal and oat bran. A dose-controlled study. *J. Am. Med. Assoc.* 1991; 265:1833–1839.
  135. Maki K.C., Galant R., Samuel P., Tesser J., Witthger M.S., Ribaya-Mercado J.D., Blumberg J.B., Geohas J. Effects of consuming foods containing oat β-glucan on blood pressure, carbohydrate metabolism and biomarkers of oxidative stress in men and women with elevated blood pressure. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007; 61:786–795.
  136. Jenkins D.J.A., Kendall C.W.C., Vuksan V., Vidgen E., Parker T., Faulkner D., Mehling C.C., Garsetti M., Testolin G., Cunnane S.C., et al. Soluble fiber intake at a dose approved by the US Food and Drug Administration for a claim of health benefits: Serum lipid risk factors for cardiovascular disease assessed in a randomized controlled crossover trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 75:834–839.
  137. Maki, K.C.; Shinnick, F.; Seeley, M.A.; Veith, P.E.; Quinn, L.C.; Hallissey, P.J.; Temer, A.; Davidson, M. Food Products Containing Free Tall Oil-Based Phytosterols and Oat β-Glucan Lower Serum Total and LDL Cholesterol in Hypercholesterolemic Adults. *J. Nutr.* 2003, 133, 808–813.
  138. Keenan, J.M.; Pins, J.J.; Frazel, C.; Moran, A.; Turnquist, L. Oat ingestion reduces systolic and diastolic blood pressure in patients with mild or borderline hypertension: A pilot trial. *J. Fam. Pr.* 2002, 51, 369.
  139. Björklund, M.; Van Rees, A.; Mensink, R.P.; Önning, G.; Bi, M. Changes in serum lipids and postprandial glucose and insulin concentrations after consumption of beverages with β-glucans from oats or barley: A randomized dose-controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005, 59, 1272–1281
  140. Theuwissen, E.; Mensink, R.P. Water-soluble dietary fibers and cardiovascular disease. *Physiol. Behav.* 2008,94, 285–292
  141. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to beta-glucans and maintenance of normal blood cholesterol concentrations and maintenance or achievement of a normal body weight pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. *EFSA Journal* 2009; 7(9):1254.
  142. Food and Drug Administration. Electronic Code of Federal Regulations. Health claims: Soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease (Title 21, Chapter I, Subchapter B, Part 101, Subpart E, §101.81). 9th April 2018.
  143. Wood P.J. (1994b). Evaluation of oat bran as a soluble fibre source. Characterization of oat β-glucan and its effects on glycaemic response. *Carbohydrate Polymers*, 25, 331–336.
  144. Tappy L., Gugolz E., Wursch P. Effects of breakfast cereals containing various amounts of β-glucan fibers on plasma glucose and insulin responses in NIDDM subjects. *Diabetes Care.* 1996;19:831–834
  145. Bourdon I., Yokoyama W., Davis P., Hudson C., Backus R., Richter D., Knuckles B., Schneeman B.O. Postprandial lipid, glucose, insulin, and cholecystokinin responses in men fed barley pasta enriched with β-glucan. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69:55–63.
  146. Cavallero A., Empilli S., Brighenti F., Stanca A.M. High (1→3,1→4)-β-glucan barley fractions in bread making and their effects on human glycemic response. *J. Cereal Sci.* 2002; 36:59–66.
  147. Jenkins A.L., Jenkins D.J.A., Zdravkovic U., Wursch P., Vuksan V. Depression of the glycemic index by high levels of β-glucan fiber in two functional foods tested in type 2 diabetes. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002; 56:622–628.
  148. Tapola N., Karvonen H., Niskanen L., Mikola M., Sarkkinen E. Glycemic responses of oat bran products in type 2 diabetic patients. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2005; 15:255–261.
  149. Björklund M., Rees A.V., Mensink R.P., Önning G. Changes in serum lipids and postprandial glucose and insulin concentrations after consumption of beverages with β-glucans from oats or barley: A randomized dose-controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005; 59:1272–1281.
  150. Mäkeläinen H., Anttila H., Sihvonen J., Hietanen R.M., Tahvonen R., Salminen E., Mikola M., Sontag-Stroh T. The effect of β-glucan on the glycemic and insulin index. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007; 61:779–785.
  151. Granfeldt Y., Nyberg L., Björck I. Muesli with 4 g oat β-glucans lowers glucose and insulin responses after a bread meal in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008; 62:600–607.
  152. Thondre P.S., Henry C.J.K. High-molecular-weight barley β-glucan in chapatis (unleavened Indian flat bread) lowers glycemic index. *Nutr. Res.* 2009; 29:480–486.
  153. Dong, J.; Cai, F.; Shen, R.-L.; Liu, Y. Hypoglycaemic effects and inhibitory effect on intestinal disaccharides of oat beta-glucan in streptozotocin-induced diabetic mice. *Food Chem.* 2011, 129, 1066–1071.
  154. Hallfrisch J. and Behall K.M. (2000). Mechanisms of the Effects of Grains on Insulin and Glucose Responses. *Journal of American College of Nutrition*, 19 (3), 320S–325S.
  155. Van Der Sluijs A.M.C., Behall K.M., Douglass L., Prather E., Scholfield D.J. and Hallfrisch J. (1999). Effect of Cooking on the Beneficial Soluble βGlucans in Oatrim. *Cereal Foods World*, 44 (4), 194–198
  156. Hooda, S.; Matte, J.J.; Vasanthan, T.; Zijlstra, R.T. Dietary Oat β-Glucan Reduces Peak Net Glucose Flux and Insulin Production and Modulates Plasma Incretin in Portal-Vein Catheterized Grower Pigs. *J. Nutr.* 2010, 140, 1564–1569.

157. King, D.E. Dietary fiber, inflammation, and cardiovascular disease. *Mol. Nutr. Food Res.* 2005, 49, 594–600.
158. Ambreen Fatima, Reema Verma. Role of Beta-Glucan in Diabetes Management. *International Journal of Research and Review.* 2016
159. Gamel, T.H.; Abdel-Aal, E.-S.M.; Ames, N.P.; Duss, R.; Tosh, S.M. Enzymatic extraction of beta-glucan from oat bran cereals and oat crackers and optimization of viscosity measurement. *J. Cereal Sci.* 2014, 59, 33–40.
160. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ. Οδηγός Διατροφής για τη ρύθμιση του ΔΙΑΒΗΤΗ. <https://ede.gr/wp-content/uploads/2013/diatrofi.pdf>.
161. Belobrajdic, D.P.; Jobling, S.A.; Morell, M.K.; Taketa, S.; Bird, A.R. Wholegrain barley  $\beta$ -glucan fermentation does not improve glucose tolerance in rats fed a high-fat diet. *Nutr. Res.* 2015, 35, 162–168.
162. Mälkki, Y.; Virtanen, E. Gastrointestinal Effects of Oat Bran and Oat Gum: A Review. *LWT* 2001, 34, 337–347.
163. Atanasov, J.; Schloermann, W.; Trautvetter, U.; Gleis, M. The effects of  $\beta$ -glucans on intestinal health. *Ernährungs Umschau* 2020, 67, 52–59.
164. Shen, X.J.; Rawls, J.F.; Randall, T.A.; Burcall, L.; Mpande, C.N.; Jenkins, N.; Jovov, B.; Abdo, Z.; Sandler, R.S.; Keku, T.O. Molecular characterization of mucosal adherent bacteria and associations with colorectal adenomas. *Gut Microbes* 2010, 1, 138–147.
165. Drzikova, B.; Dongowski, G.; Gebhardt, E. Dietary fibre-rich oat-based products affect serum lipids, microbiota, formation of short-chain fatty acids and steroids in rats. *Br. J. Nutr.* 2005, 94, 1012–1025.
166. Jayachandran, M.; Chen, J.; Chung, S.S.M.; Xu, B. A critical review on the impacts of  $\beta$ -glucans on gut microbiota and human health. *J. Nutr. Biochem.* 2018, 61, 101–110.
167. Ryan, P.M.; London, L.E.E.; Bjorn-dahl, T.C.; Mandal, R.; Murphy, K.; Fitzgerald, G.F.; Shanahan, F.; Ross, R.P.; Wishart, D.S.; Caplice, N.M.; et al. Microbiome and metabolome modifying effects of several cardiovascular disease interventions in apo-E<sup>-/-</sup> mice. *Microbiome* 2017, 5, 30.
168. Swennen, K.; Courtin, C.M.; Delcour, J.A. Non-digestible Oligosaccharides with Prebiotic Properties. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2006, 46, 459–471.
169. Dongowski G., Huth M., Gebhardt E. and Flamme W. (2002). Dietary Fiber Rich Barley Products Beneficially Affect the Intestinal Tract of Rats. *Journal of Nutrition*, 132, 3704-3714.
170. Yuan, H.; Lan, P.; He, Y.; Li, C.; Ma, X. Effect of the modifications on the physicochemical and biological properties of  $\beta$ -glucan—a critical review. *Molecules* 2020, 25, 57.
171. Emma J Murphy, Emanuele Rezagli, Ian Major, Neil J Rowan, John G Laffey.  $\beta$ -Glucan Metabolic and Immunomodulatory Properties and Potential for Clinical Application. *Fungi* (Basel). 2020 Dec 10;6(4):356.
172. G. D. Brown, P. R Taylor, D. M Reid, J. A Willment, D. L Williams, L. Martinez-Pomares, S. Y Wong, S Gordon, Dectin-1 is a major beta-glucan receptor on macrophages. *J. Exp. Med.* 2002, 196, 407.
173. P. H. Fesel, A. Zuccaro.  $\beta$ -glucan: Crucial component of the fungal cell wall and elusive MAMP in plants. *Fungal Genet. Biol.* 2016, 90, 53.
174. M. Novak, V. Vetrica, Beta-glucans, history, and the present: immunomodulatory aspects and mechanisms of action. *J. Immunotoxicol.* 2008, 5, 47.
175. B. Li, D. J. Allendorf, R. Hansen, J. Marroquin, C. Ding, D. E. Cramer, J. Yan, J. Yeast beta-glucan amplifies phagocyte killing of iC3b-opsonized tumor cells via complement receptor 3-Syk-phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Immunol.* 2006, 177, 1661.
176. P. J. Rice, E. L. Adams, T. Ozmment-Skelton, A. J. Gonzalez, M. P. Goldman, B. E. Lockhart, L. A. Barker, K. F. Breuel, W. K. DePonti, J. H. Kalbfleisch, Oral delivery and gastrointestinal absorption of soluble glucans stimulate increased resistance to infectious challenge. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 314, 1079.
177. J. J. Volman, J. D. Ramakers, J. Plat, Dietary modulation of immune function by beta-glucans. *Physiol. Behav.* 2008, 94, 276.
178. P. J. Rice, E. L. Adams, T. Ozmment-Skelton, A. J. Gonzalez, M. P. Goldman, B. E. Lockhart, L. A. Barker, K. F. Breuel, W. K. DePonti, J. H. Kalbfleisch, J. Pharmacol. Oral delivery and gastrointestinal absorption of soluble glucans stimulate increased resistance to infectious challenge. *Exp. Ther.* 2005, 314, 1079.
179. G. D. Brown, Dectin-1: a signaling non-TLR pattern-recognition receptor. *Nat. Rev. Immunol.* 2006, 6, 33.
180. G. D. Brown, S. Gordon, Immune recognition. A new receptor for beta-glucans. *Nature* 2001, 413, 36.
181. S. V. Tsoni, G. D. Brown, beta-Glucans and dectin-1. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008, 1143, 45.
182. P. R. Taylor, G. D. Brown, D. M. Reid, J. A. Willment, L. Martinez-Pomares, S. Gordon, S. Y. Wong, The beta-glucan receptor, dectin-1, is predominantly expressed on the surface of cells of the monocyte/macrophage and neutrophil lineages. *J. Immunol.* 2002, 169, 3876.
183. G. D. Brown, J. Herre, D. L. Williams, J. A. Willment, A. S. Marshall, S. Gordon, J. Dectin-1 mediates the biological effects of beta-glucans. *Exp. Med.* 2003, 197, 1119.
184. C. Steele, R. R. Rapaka, A. Metz, S. M. Pop, D. L. Williams, S. Gordon, J. K. Kolls, G. D. Brown, The beta-glucan receptor dectin-1 recognizes specific morphologies of *Aspergillus fumigatus*. *PLoS Pathog.* 2005, 1, e42.
185. G. D. Ross, J. A. Cain, B. L. Myones, S. L. Newman, P. J. Lachmann, Specificity of membrane complement receptor type three (CR3) for beta-glucans. *Complement* 1987, 4, 61.
186. B. P. Thornton, V. Vetrica, M. Pitman, R. C. Goldman, G. D. Ross, J. Analysis of the sugar specificity and molecular location of the beta-glucan-binding lectin site of complement receptor type 3 (CD11b/CD18). *Immunol.* 1996, 156, 1235.
187. J. K. Czop, K. F. Austen, Generation of leukotrienes by human monocytes upon stimulation of their beta-glucan receptor during phagocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1985, 82, 2751.
188. J. W. Zimmerman, J. Linderthum, P. A. Fish, G. P. Palace, T. T. Stevenson, D. E. DeMong, J. A novel carbohydrate-glycosphingolipid interaction between a beta-(1-3)-glucan immunomodulator, PGG-glucan, and lactosylceramide of human leukocytes. *Biol. Chem.* 1998, 273, 22014.
189. Luther, A. Torosantucci, A. A. Brakhage, J. Heesemann, F. Ebel, Cell. Phagocytosis of *Aspergillus fumigatus* conidia by murine macrophages involves recognition by the dectin-1 beta-glucan receptor and Toll-like receptor 2. *Microbiol.* 2007, 9, 368.
190. G. C.-F. Chan, W. K. Chan, D. M.-Y. Sze, The effects of beta-glucan on human immune and cancer cells. *J. Hematol. Oncol.* 2009, 2, 25.
191. Meier, C. Kirschning, T. Nikolaus, H. Wagner, J. Heesemann, F. Ebel, Cell. Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 are essential for *Aspergillus*-induced activation of murine macrophages. *Microbiol.* 2003, 5, 561.
192. X. Li, X. Zhang, L. Pang, L. Yao, Z. ShangGuan, Y. Pan, *Nat. Prod. Res.* 2019, 1.
193. P. J. Rice, J. L. Kelley, G. Kogan, H. E. Ensley, J. H. Kalbfleisch, I. W. Browder, D. L. Williams, Human monocyte scavenger receptors are pattern recognition receptors for (1 $\rightarrow$ 3)-beta-D-glucans. *J. Leukocyte Biol.* 2002, 72, 140.
194. H. S. Goodridge, C. N. Reyes, C. A. Becker, T. R. Katsumoto, J. Ma, A. J. Wolf, N. Bose, A. S. Chan, A. S. Magee, M. E. Danielson, Activation of the innate immune receptor Dectin-1 upon formation of a 'phagocytic synapse'. *Nature* 2011, 472, 471.
195. J. A. Cain, S. L. Newman, G. D. Ross, Role of complement receptor type

- three and serum opsonins in the neutrophil response to yeast Complement 1987, 4, 75.
196. C. Nathan, S. Srimal, C. Farber, E. Sanchez, L. Kabbash, A. Asch, J. Gailit, S. D. Wright, J. Cytokine-induced respiratory burst of human neutrophils: dependence on extracellular matrix proteins and CD11/CD18 integrins *Cell Biol.* 1989, 109, 1341.
  197. M. R. Ehlers, CR3: a general purpose adhesion-recognition receptor essential for innate immunity *Microbes Infect.* 2000, 2, 289.
  198. V. Vetvicka, B. P. Thornton, G. D. Ross, Soluble beta-glucan polysaccharide binding to the lectin site of neutrophil or natural killer cell complement receptor type 3 (CD11b/CD18) generates a primed state of the receptor capable of mediating cytotoxicity of iC3b-opsonized target cells *J. Clin. Invest.* 1996, 98, 5.
  199. N. Bose, L. R. Wurst, A. S. Chan, C. M. Dudney, M. L. LeRoux, M. E. Danielson, P. M. Will, S. E. Nodland, M. L. Patchen, J. J. Dalle Lucca, F. J. Lebeda, Differential regulation of oxidative burst by distinct  $\beta$ -glucan-binding receptors and signaling pathways in human peripheral blood mononuclear cells *Glycobiology* 2014, 24, and 379.
  200. M. Lavigne, J. E. Albina, J. S. Reichner, J. Beta-glucan is a fungal determinant for adhesion-dependent human neutrophil functions. *Immunol.* 2006, 177, 8667.
  201. Kruskal, F. R. Maxfield, Cytosolic free calcium increases before and oscillates during frustrated phagocytosis in macrophages *J. Cell Biol.* 1987, 105, 2685.
  202. Elena De Marco Castro, Philip C. Calder, Helen M. Roche.  $\beta$ -1,3/1,6-Glucans and Immunity: State of the Art and Future Directions. *Molecular Nutrition & Food Research* Volume 65, Issue 1 1901071.
  203. F. Meng, J. Nutr. Baker's yeast beta-glucan decreases episodes of common childhood illness in 1 to 4 year old children during cold season in China *Food Sci.* 2016, 6, 2.
  204. F. Li, X. Jin, B. Liu, W. Zhuang, D. Scalabrin, Follow-up formula consumption in 3- to 4-year-olds and respiratory infections: an RCT *Pediatrics* 2014, 133, e1533.
  205. M. V. Pontes, T. C. M. Ribeiro, H. Ribeiro, A. P. de Mattos, I. R. Almeida, V. M. Leal, G. N. Cabral, S. Stolz, W. Zhuang, D. M. F. Scalabrin, Cow's milk-based beverage consumption in 1- to 4-year-olds and allergic manifestations: an RCT *Nutr. J.* 2016, 15, 19.
  206. Vetvicka, J. Richter, V. Svozil, R. Do-biášová, K. L., Placebo-driven clinical trials of yeast-derived  $\beta$ -(1-3) glucan in children with chronic respiratory problems *Ann. Transl. Med.* 2013, 1, 2.
  207. Richter, V. Svozil, V. Kral, L. R. Do-biasova, I. Stiborova, V. Vetvicka, Clinical trials of yeast-derived  $\beta$ -(1,3) glucan in children: effects on innate immunity.
  208. Vaclav, R. Josef, S. Vladimír, R. D. Lucie, K. Vlastimil, Placebo-driven clinical trials of transfer point Glucan# 300 in children with chronic respiratory problems: antibody production *Am. J. Immunol.* 2013, 9, 43.
  209. Richter, V. Svozil, V. Král, L. R. Do-biášová, V. Vetvicka,  $\beta$ -glucan affects mucosal immunity in children with chronic respiratory problems under physical stress: clinical trials *Ann. Transl. Med.* 2015, 3, 52.
  210. B. K. McFarlin, K. C. Carpenter, T. Davidson, M. A. McFarlin, Baker's yeast beta glucan supplementation increases salivary IgA and decreases cold/flu symptomatic days after intense exercise *J. Diet. Suppl.* 2013, 10, 171.
  211. M. T. Ventura, M. Casciaro, S. Gangemi, R. Buquicchio, Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation *Clin. Mol. Allergy* 2017, 15, 21.
  212. Aw, A. B. Silva, D. B. Palmer, Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population *Immunology* 2007, 120, 435.
  213. Pawelec, Age and immunity: What is "immunosenescence"? *Exp. Gerontol.* 2018, 105, 4.
  214. R. Fuller, M. V. Moore, G. Lewith, B. L. Stuart, R. V. Ormiston, H. L. Fisk, P. S. Noakes, P. C. Calder, Yeast-derived  $\beta$ -1,3/1,6 glucan, upper respiratory tract infection and innate immunity in older adults *Nutrition* 2017, 39–40, 30.
  215. M. Gaullier, J. Sleboda, E. S. Ofjord, E. Ulvestad, M. Nurminiemi, C. Moe, T. Albrektsen, O. Gudmundsen, Supplementation with a soluble  $\beta$ -glucan exported from Shiitake medicinal mushroom, *Lentinus edodes* (Berk.) singer mycelium: a crossover, placebo-controlled study in healthy elderly *Int. J. Med. Mushrooms* 2011, 13, 319.
  216. J. P. Campbell, J. E. Turner, Debunking the Myth of Exercise-Induced Immune Suppression: Redefining the Impact of Exercise on Immunological Health across the Lifespan, *Front. Immunol.* 2018, 9, 648.
  217. E. M. Peters, E. D. Bateman, S. Ultra marathon running and upper respiratory tract infections. An epidemiological survey *Afr. Med. J.* 1983, 64, 582.
  218. C. Nieman, L. M. Johanssen, J. W. Lee, K. Arabatzis, J. Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon *Sports Med. Phys. Fit.* 1990, 30, 316.
  219. Robson-Ansley, G. Howatson, J. Tallent, K. Mitcheson, I. Walshe, C. Toms, D. U. G. Toit, M. Smith, L. Ansley, Prevalence of allergy and upper respiratory tract symptoms in runners of the London marathon *Med. Sci. Sports Exercise* 2012, 44, 999.
  220. K. C. Carpenter, W. L. Breslin, T. Davidson, A. Adams, B. K. McFarlin, Baker's yeast  $\beta$ -glucan supplementation increases monocytes and cytokines post-exercise: implications for infection risk? *Br. J. Nutr.* 2013, 109, 478.
  221. K. McFarlin, A. S. Venable, K. C. Carpenter, A. L. Henning, S. Ogenstad, Oral Supplementation with Baker's Yeast Beta Glucan Is Associated with Altered Monocytes, T Cells and Cytokines following a Bout of Strenuous Exercise. *Front. Physiol.* 2017, 8, 786.
  222. E. Mah, V. N. Kaden, K. M. Kelley, D. J. Liska, J. Beverage Containing Dispersible Yeast  $\beta$ -Glucan Decreases Cold/Flu Symptomatic Days After Intense Exercise: A Randomized Controlled Trial *Diet. Suppl.* 2018, 17, 200.
  223. S. Talbott, J. Talbott, J. Sports Sci. Effect of BETA 1, 3/1, 6 GLUCAN on Upper Respiratory Tract Infection Symptoms and Mood State in Marathon Athletes *Med.* 2009, 8, 509.
  224. Browder, W.; Williams, D.; Pretus, H.; Olivero, G.; Enrichens, F.; Mao, P.; Franchello, A. Beneficial effect of enhanced macrophage function in the trauma patient. *Ann. Surg.* 1990, 211, 605–613.
  225. Júnior, J.D.F.; Júnior, M.D.R.E.S.; Maciel, F.M.; Soares, A.D.M.; Mendes, N.F. Infection prevention in patients with severe multiple trauma with Immunomodulator beta 1-3 polyglucose (glucan). *Surg. Gynecol. Obstet.* 1993, 177, 383–388.
  226. Babineau, T.J.; Marcello, P.; Swails, W.; Kenler, A.; Bistran, B.; Forse, R.A. Randomized Phase I/II Trial of a Macrophage-Specific Immunomodulator (PGG-Glucan) in High-Risk Surgical Patients. *Ann. Surg.* 1994, 220, 601–609.
  227. Babineau, T.J.; Hackford, A.; Kenler, A.; Bistran, B.; Forse, R.A.; Fairchild, P.G.; Heard, S.; Keroack, M.; Caushaj, P.; Benotti, P.N. A Phase II Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Three Dosages of an Immunomodulator (PGG-Glucan) in High-Risk Surgical Patients. *Arch. Surg.* 1994, 129, 1204–1210.
  228. Bousquet, N. Khaltaev, A. A. Cruz, J. Denburg, W. Fokkens, A. Togias, T. Zuberbier, C. Baena-Cagnani, G. Canonica, C. Van Weel, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen) *Allergy* 2008, 63, 8.

229. K. Abbas, K. M. Murphy, A. Sher, Current trends in the management of allergic diseases *Nature* 1996, 383, 787.
230. CengizKirmaz ,PapatyaBayrak, OzgeYilmaz, HasanYuksel.Effects of glucan treatment on the Th1/Th2 balance in patients with allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled study.*Eur Cytokine Netw.* 2005 Jun; 16(2):128-34.
231. Shawn M Talbott , Julie A Talbott , Tracy L Talbott , Elaine Dingler . B-Glucan supplementation, allergy symptoms, and quality of life in self-described ragweed allergy sufferers.*Food Sci Nutr.* 2013 Jan; 1(1):90-101.
232. Anne Geller, RejeenaShrestha , Jun Yan.Yeast-Derived  $\beta$ -Glucan in Cancer: Novel Uses of a Traditional Therapeutic.*Int J Mol Sci.* 2019 Jul 24; 20(15):3618.
233. Quail, D.F.; Joyce, J.A. Micro environmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat. Med.* 2013, 19, 1423.
234. Hong, F.; Hansen, R.D.; Yan, J.; Allendorf, D.J.; Baran, J.T.; Ostroff, G.R.; Ross, G.D.  $\beta$ -Glucan functions as an adjuvant for monoclonal antibody immunotherapy by recruiting tumoricidal granulocytes as killer cells. *Cancer Res.* 2003, 63, 9023–9031.
235. Qiu, X.; Chan, A.S.; Jonas, A.B.; Kangas, T.; Ottoson, N.R.; Graff, J.R.; Bose, N. Imprime PGG, a yeast  $\beta$ -glucan PAMP elicits a coordinated immune response in combination with anti-PD1 antibody. *Am. Assoc. Immunol.* 2016, 196, 16.
236. Kushner, B.H.; Cheung, I.Y.; Modak, S.; Kramer, K.; Ragupathi, G.; Cheung, N.K. Phase I trial of a bivalent gangliosides vaccine in combination with beta-glucan for high-risk neuroblastoma in second or later remission. *Clin. Cancer Res.* 2014, 20, 1375–1382.
237. Modak, S.; Kushner, B.H.; Kramer, K.; Vickers, A.; Cheung, I.Y.; Cheung, N.K.V. Anti-GD2 antibody 3F8 and barley-derived (1 $\rightarrow$ 3), (1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glucan: A Phase I study in patients with chemo resistant neuroblastoma. *Oncoimmunology* 2013, 2, e23402.
238. Hirschowitz, E.A.; Mullins, A.; Prajapati, D.; Baeker, T.; Kloecker, G.; Foody, T.; Damron, K.; Love, C.; Yanneli, J.R. Pilot study of 1650-G: A simplified cellular vaccine for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2011, 6, 169–173.
239. O'Day, S.; Borges, V.; Chmielowski, B.; Rao, R.; Abu-Khalaf, M.; Stopeck, A.; Lowe, J.; Mattson, P.; Breuer, K.; Gargano, M.; et al. Abstract P2-09-08: Imprime PGG, a novel innate immune modulator, combined with pembrolizumab in a phase 2 multicenter, open label study in chemotherapy-resistant metastatic triple negative breast cancer (TNBC). *Cancer Res.* 2019, 79, P2–P9.
240. Thomas, M.; Sadjadian, P.; Kollmeier, J.; Lowe, J.; Mattson, P.; Trout, J.R.; Gargano, M.; Patchen, M.L.; Walsh, R.; Beliveau, M.; et al. A randomized, open-label, multicenter, phase II study evaluating the efficacy and safety of BTH1677 (1,3-1,6  $\beta$  glucan; Imprime PGG) in combination with cetuximab and chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Investig. New Drugs* 2017, 35, 345–358.
241. Jacobson, C.A.; Redd, R.; Reynolds, C.; Fields, M.; Armand, P.; Fisher, D.C.; Jacobsen, E.D.; LaCasce, A.S.; Bose, N.; Ottoson, N.; et al. A phase 2 clinical trial of rituximab and  $\beta$ -glucan pgg in relapsed/refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Hematol. Oncol.* 2019, 37, 521–523.
242. Weitberg, A.B. A phase I/II trial of beta-(1, 3)/(1, 6) D-glucan in the treatment of patients with advanced malignancies receiving chemotherapy. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2008, 27, 40.
243. Babicek K, Cechova I, Simon RR, Harwood M, Cox DJ. Toxicological assessment of a particulate yeast (1,3/1,6)-beta-D-glucan in rats. *Food Chem Toxicol.* 2007; 45:1719–1730.
244. EFSA Panel on Dietetic Products NaAN. Scientific Opinion on the safety of 'yeast beta-glucans' as a Novel Food ingredient. *EFSA J.* 2011; 9:2137. [2122 pp.]
245. Di Luzio NR, Williams DL, McNamee RB, Edwards BF, Kitahama A. Comparative tumor-inhibitory and anti-bacterial activity of soluble and particulate glucan. *Int J Cancer.* 1979; 24:773–779.
246. Williams DL, Mueller A, Browder W. Preclinical and clinical evaluation of carbohydrate immunopharmaceuticals in the prevention of sepsis and septic sequelae. *J Endotoxin Res.* 1995; 2:203–208.





## 55. Γλυκοζαμίνη

### Εισαγωγή

Η γλυκοζαμίνη (2-αμινο-2-δεοξυ-β-d-γλυκοκυρανόζη) αποτελεί ένα αμινοσάκχαρο (μόριο γλυκόζης συνδεδεμένο με μια αμινομάδα) που ανευρίσκεται στην πλειοψηφία των ιστών του οργανισμού, με την υψηλότερη συγκέντρωση να εντοπίζεται στον αρθρικό χόνδρο και στο δέρμα (**Εικόνα 55.1**).

Η ευρεία κατανομή της γλυκοζαμίνης στον οργανισμό οφείλεται στο ότι αποτελεί βασικό δομικό συστατικό των γλυκοζαμινογλυκανών (GAG`s) και πρωτεογλυκανών του συνδετικού ιστού <sup>(1,2)</sup>. Εκτός του οργανισμού η γλυκοζαμίνη εντοπίζεται σε υψηλές ποσότητες στα οστρακοειδή.

Το επιστημονικό ενδιαφέρον γύρω από την γλυκοζαμίνη εστιάζεται στον ρόλο που φαίνεται να διαδραματίζει ως τροποποιητικό της εκφυλιστικής οστεοαρθρίτιδας. Μάλιστα, παρά το ότι οι διεξαχθείσες κλινικές μελέτες χαρακτηρίζονται από ετερογένεια αποτελεσμάτων, η γλυκοζαμίνη χρησιμοποιείται ευρέως από πάσχοντες από οστεοαρθρίτιδα (47% των πασχόντων από εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα αναφέρουν τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής για την «υγεία των αρθρώσεων» με το 59% αυτών να λαμβάνουν σκευάσματα γλυκοζαμίνης) <sup>(3)</sup>.

Λαμβάνοντας υπόψη το παραπάνω και την υψηλή επίπτωση της οστεοαρθρίτιδας δεν αποτελεί έκπληξη το ότι σε μια επιδημιολογική μελέτη στις ΗΠΑ (Slone Survey, 2006), το ποσοστό του γενικού πληθυσμού που χρησιμοποιεί ή χρησιμοποίησε συμπληρώματα γλυκοζαμίνης

ήταν 5%, με το ποσοστό αυτό να είναι υψηλότερο στους ηλικιωμένους (7 - 9%) <sup>(4)</sup>.

### Βιολογικός ρόλος της Γλυκοζαμίνης

Ο βασικός ρόλος της γλυκοζαμίνης στον οργανισμό είναι το ότι αποτελεί δομικό συστατικό των γλυκοζαμινογλυκανών (GAG`s) και των πρωτεογλυκανών (PG`s).

### Γλυκοζαμινογλυκάνες (GAG`s)

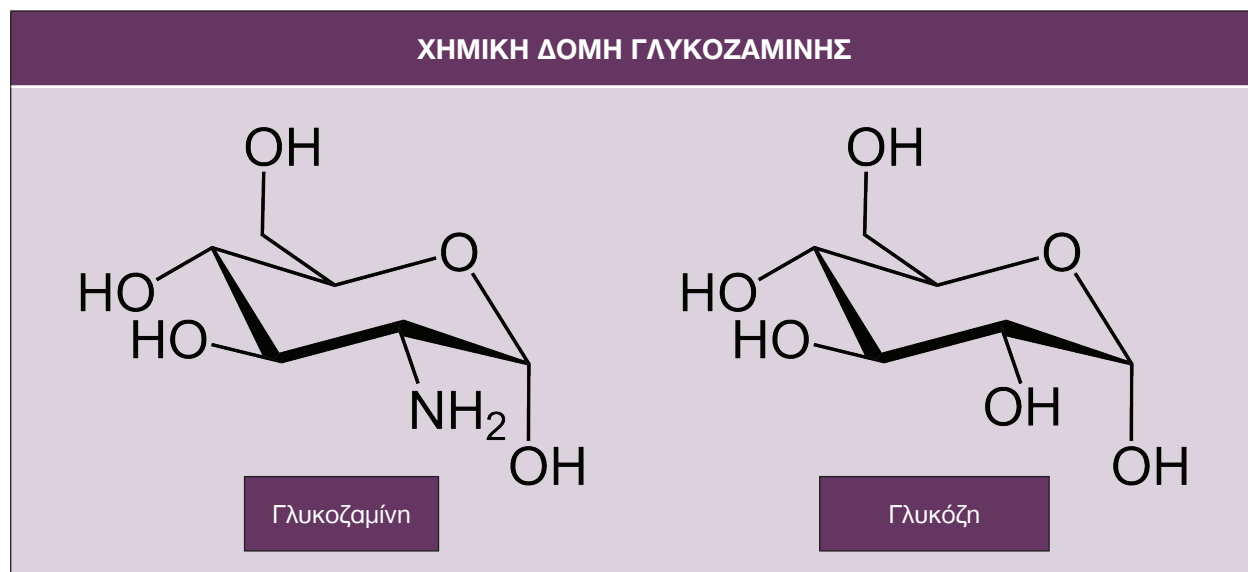
#### Ταξινόμηση και χημική δομή Γλυκοζαμινογλυκανών

Οι γλυκοζαμινογλυκάνες είναι γραμμικοί, αρνητικά φορτισμένοι πολυσακχαρίτες, οι οποίες μαζί με τις γλυκοπρωτεΐνες απαρτίζουν τα κύρια συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας του συνδετικού ιστού <sup>(5)</sup>. Εκτός της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας οι γλυκοζαμινογλυκάνες εντοπίζονται και στην επιφάνεια του συνόλου των κυττάρων του οργανισμού.

Οι κυριότερες γλυκοζαμινογλυκάνες είναι:

1. Η θειική χονδροϊτίνη (CS)
2. Η θειική δερματάνη (DS)
3. Η θειική κερατάνη (KS)
4. Η ηπαρίνη (HS)
5. Η θειική ηπαράνη (HS)
6. Το υαλουρονικό οξύ (HA)

Δομικά αποτελούνται από μία χαρακτηριστική, επαναλαμβανόμενη μονάδα δισακχαριτών: μία εξοζαμίνη (D-γλυκοζαμίνη ή D-γαλακτοζαμίνη) και ένα ουρονικό



**Εικόνα 55.1:** Χημική δομή Γλυκοζαμίνης (2-αμινο-2-δεοξυ-β-d-γλυκοκυρανόζη). Η γλυκοζαμίνη αποτελεί ένα αμινοσάκχαρο (μόριο γλυκόζης συνδεδεμένο με μια αμινομάδα). Παρατηρείστε την σημαντική ομοιότητα με τη χημική δομή της γλυκόζης.

οξύ (D-γλυκουρονικό ή L-ιδουρονικό οξύ)<sup>(6,7)</sup>. Εξαίρεση αποτελεί η θειική κερατάνη, η οποία αποτελείται από D-γαλακτόζη, αντί ουρονικού οξέος (**Πίνακας 55.1**).

Η ύπαρξη καρβοξυλικών και/ή θειικών ομάδων προσδίδει αρνητικό φορτίο<sup>(8)</sup> και έντονες υδρόφιλες ιδιότητες<sup>(9)</sup> στα μόρια των γλυκοζαμινογλυκανών. Το γεγονός αυτό καθορίζει εν πολλοίς τις βιολογικές ιδιότητες και την ικανότητα αλληλεπίδρασης των γλυκοζαμινογλυκανών με άλλα μακρομόρια.

Ως επί το πλείστον οι γλυκοζαμινογλυκάνες συνδέονται ομοιοπολικά με πρωτεΐνες (Core Protein) σχηματίζοντας ενώσεις με μεγάλο μοριακό βάρος, τις πρωτεογλυκάνες<sup>(10)</sup>. Οι πρωτεογλυκάνες παρουσιάζουν μια χαρακτηριστική εικόνα στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, που προσομοιάζει με βούρτσα μπουκαλιού (**Εικόνα 55.2**).

Εξαίρεση στα παραπάνω αποτελεί το υαλουρονικό οξύ, το οποίο δεν περιέχει θειικές ρίζες και δεν συνδέεται με πρωτεΐνες, αποτελώντας την μοναδική γλυκοζαμινογλυκάνη που βρίσκεται σε ελεύθερη μορφή στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία<sup>(11)</sup>. Εντούτοις διαθέτει την ιδιότητα να συνδέει μεταξύ τους πολλαπλά μόρια πρωτεογλυκανών σχηματίζοντας συσσωματώματα (**Εικόνα 55.3**).

### Σύνθεση Γλυκοζαμινογλυκανών

Οι γλυκοζαμινογλυκάνες συντίθενται ως επί το πλεί-

στον στους ινοβλάστες<sup>(12)</sup> και εν συνεχεία απελευθερώνονται στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία<sup>(12)</sup>. Εκτός του υαλουρονικού οξέος, το οποίο συντίθεται στην εσωτερική επιφάνεια της πλασματικής μεμβράνης από τις συνθετάσες του υαλουρονικού (HAS1, HAS2, HAS3)<sup>(15)</sup>, η σύνθεση των γλυκοζαμινογλυκανών γίνεται στην συσκευή Golgi<sup>(14)</sup>. Μια μικρή ποσότητα γλυκοζαμινογλυκανών συντίθεται στα λευκά αιμοσφαίρια.

### Βιολογικός ρόλος Γλυκοζαμινογλυκανών

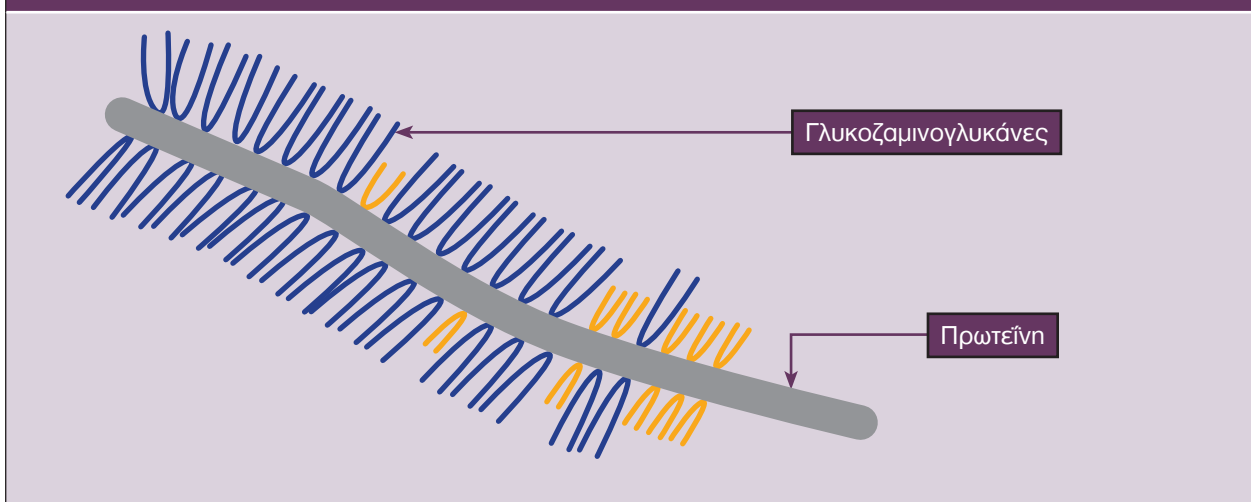
Οι γλυκοζαμινογλυκάνες επηρεάζουν έναν μεγάλο αριθμό βιολογικών λειτουργιών, οι οποίες αναλόγως της εντόπισης διακρίνονται σε 2 μεγάλες κατηγορίες:

- Βιολογικές λειτουργίες γλυκοζαμινογλυκανών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας:** Οι γλυκοζαμινογλυκάνες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας παρέχουν ανθεκτικότητα και ελαστικότητα στον συνδετικό ιστό<sup>(16)</sup>, βοηθούν στην οργάνωση και αναδιαμόρφωση της θεμέλιας ουσίας συνδέοντας μεταξύ τους δομικά συστατικά όπως το κολλαγόνο και η λαμινίνη, ρυθμίζουν την δράση των αυξητικών παραγόντων και την διάχυση των θρεπτικών ουσιών, ορμονών και μεταβολιτών<sup>(12,17,18)</sup>, και εμπλέκονται σε ένα σημαντικό αριθμό φυσιολογικών και παθολογικών διαδικασιών όπως η οργανογένεση, η φλεγμονή, η αγγειογένεση, η καρκινογένεση,

ΓΛΥΚΟΖΑΜΙΝΟΓΛΥΚΑΝΕΣ (GAG`S)					
Όνομασία	Χημική Δομή				Κύρια κατανομή στον οργανισμό
	Ουρονικό οξύ	Εξοζαμίνη	Θειική ρίζα	Σύνδεση με πρωτεΐνες	
<b>Θειική χονδροϊτίνη (CS)</b>	D-γλυκουρονικό	D-γαλακτοζαμίνη	NAI	NAI	Αρθρικός χόνδρος, οστά, κερατοειδής χιτώνας, τένοντες μεσοσπονδύλιοι δίσκοι
<b>Θειική δερματάνη (DS)</b>	L-ιδουρονικό ή/ και D-γλυκουρονικό	D-γαλακτοζαμίνη	NAI	NAI	Δέρμα, αιμοφόρα αγγεία
<b>Θειική κερατάνη (KS)</b>	D-γαλακτόζη	D-γλυκοζαμίνη	NAI	NAI	Κερατοειδής χιτώνας, χόνδρος,
<b>Ηπαρίνη (HS)</b>	L-ιδουρονικό ή/ και D-γλυκουρονικό	D-γλυκοζαμίνη	NAI	NAI	Ήπαρ, δέρμα, πνεύμονες
<b>Θειική ηπαράνη (HS)</b>	L-ιδουρονικό ή/ και D-γλυκουρονικό	D-γλυκοζαμίνη	NAI	NAI	Βασική μεμβράνη, κυτταρική μεμβράνη
<b>Υαλουρονικό οξύ (HA)</b>	D-γλυκουρονικό	D-γλυκοζαμίνη	OXI	OXI	Δέρμα, αρθρικός χόνδρος

Πίνακας 55.1: Ταξινόμηση, χημική δομή και κατανομή των Γλυκοζαμινογλυκανών στον άνθρωπο.

## ΔΟΜΗ ΠΡΩΤΕΟΓΛΥΚΑΝΗΣ



**Εικόνα 55.2:** Σχηματική απεικόνιση Πρωτεογλυκάνης (δίκην βούρτσας μπουκαλιού). Οι πρωτεογλυκάνες αποτελούν ενώσεις μεγάλου μοριακού βάρους που προκύπτουν από την ομοιοπολική σύνδεση των γλυκοζαμινογλυκανών με μια πρωτεΐνη (Core Protein). Η δομή των πρωτεογλυκανών προσομοιάζει με βούρτσα μπουκαλιού, με την λαβή να αποτελεί η Core Protein και τα τριχίδια να αντιστοιχούν στις γλυκοζαμινογλυκάνες.

και η αλληλεπίδραση με παθογόνους μικροοργανισμούς<sup>(19,20)</sup>.

- 2. Βιολογικές λειτουργίες γλυκοζαμινογλυκανών της κυτταρικής μεμβράνης:** Οι γλυκοζαμινογλυκάνες που εντοπίζονται στην κυτταρική μεμβράνη, δρουν ως υποδοχείς και εμπλέκονται σε μια πληθώρα κυτταρικών λειτουργιών, όπως η προσκόλληση, η διαφοροποίηση, ο πολλαπλασιασμός και η κυτταρική μετανάστευση<sup>(12,17,21-23)</sup>.

## Πρωτεογλυκάνες (PG`s)

### Δομή και ταξινόμηση Πρωτεογλυκανών

Όπως προαναφέρθηκε οι πρωτεογλυκάνες προκύπτουν από την ομοιοπολική σύνδεση των γλυκοζαμινογλυκανών με πρωτεΐνες (Core Protein). Οι πρωτεογλυκάνες αποτελούν ενώσεις με μεγάλο μοριακό βάρος<sup>(10)</sup>, οι οποίες στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρουσιάζουν μια χαρακτηριστική εικόνα που προσομοιάζει με βούρτσα μπουκαλιού (**Εικόνα 55.2**).

Κατ' αντιστοιχίαν με τις γλυκοζαμινογλυκάνες, οι πρωτεογλυκάνες εντοπίζονται στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, ενώ έχουν εντοπιστεί και ενδοκυττάρια πρωτεογλυκάνες<sup>(24)</sup>:

**Εξωκυττάρια Πρωτεογλυκάνες:** Στις εξωκυττάρια πρωτεογλυκάνες περιλαμβάνονται οι:

- 1. Υαλεκτάνες:** Οι υαλεκτάνες αποτελούν μια οι-

κογένεια πρωτεογλυκανών που αλληλεπιδρούν με το υαλουρονικό οξύ και τις λεκτίνες. Περιλαμβάνουν την αγγρεκάνη (aggrecan), τη βερσικάνη (versican), τη νουροκάνη (neurocan) και η πρεβικάνη (brevican).

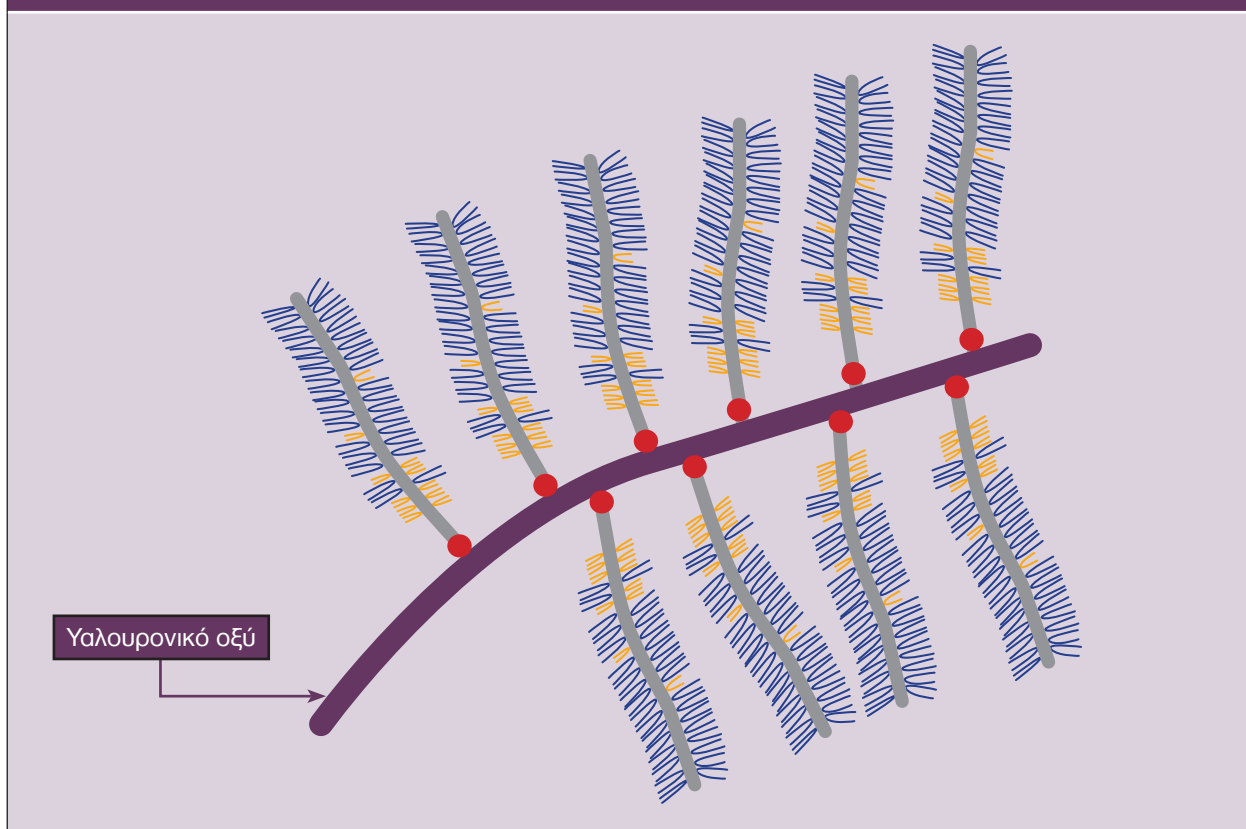
- 2. Πρωτεογλυκάνες μικρού μοριακού βάρους πλούσιες σε λευκίνη:** αποτελούν μία μεγάλη οικογένεια πρωτεογλυκανών που διακρίνεται σε 3 επιμέρους υποκατηγορίες:

- Την κατηγορία I: περιλαμβάνει την διακοσμπίνη (decorin) και την διγλυκάνη (biglycan).
- Την κατηγορία II: περιλαμβάνει την ινομοδουλίνη (fibromodulin), την λουμικάνη (lumican), την PRELP, την κερατοκάνη (keratocan) και την οστεομοντουλίνη (osteoaderin).
- Την κατηγορία III: περιλαμβάνει την επιφυκάνη (epiphycan) και την οστεογλυκίνη/μιμεκάνη (osteo glycin/mimecan).

- 3. Πρωτεογλυκάνες βασικής μεμβράνης:** εντοπίζονται κυρίως στις επιθηλιακές και αγγειακές βασικές μεμβράνες και περιλαμβάνουν την περλεκάνη (perlecan), την αγκρίνη (agrin) και την μπακανάνη (bancan).

**Ενδοκυττάρια Πρωτεογλυκάνες και Πρωτεογλυκάνες κυτταρικής επιφάνειας:** Οι πρωτεογλυκάνες της κυτταρικής επιφάνειας περιλαμβάνουν μια μεγάλη ομάδα μορίων που εμπλέκονται σε μια πληθώρα βιολογικών λειτουργιών. Αυτές περιλαμβάνουν τις συνδεκά-

## ΣΥΣΣΩΜΑΤΑ ΠΡΩΤΕΟΓΛΥΚΑΝΩΝ ΜΕ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ



Εικόνα 55.3: Σχηματική απεικόνιση συσσωματωμάτων Πρωτεογλυκανών με Υαλουρονικό οξύ.

νες (syndecans), τις γλυπικάνες (glypicans), σεργιλίνες (serglylins), την μπεταγλυκάνη (betaglycan) και την οικογένεια CD-44.

Στον **Πίνακα 55.2** απεικονίζονται οι δομικές και λειτουργικές ιδιότητες των βασικών πρωτεογλυκανών.

### Βιολογικός ρόλος Πρωτεογλυκανών

Η ευρεία εντόπιση και η τεράστια ποικιλομορφία των πρωτεογλυκανών, που οφείλεται στην μεγάλη διαφορά στην δομή και το μοριακό βάρος του πρωτεϊνικού πυρήνα και στον αριθμό των αλυσίδων των γλυκοζαμινογλυκανών, προσδίδουν στις πρωτεογλυκάνες την ιδιότητα να επηρεάζουν έναν μεγάλο αριθμό βιολογικών λειτουργιών: συμμετέχουν στην κυτταρική σηματοδότηση, στην κυτταρική μετανάστευση, στην κυτταρική προσκόλληση και στην κυτταρική διαφοροποίηση<sup>(24-27)</sup>, ενώ τα ιδιαίτερα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά τους προσδίδουν χαρακτηριστικές μηχανικές ιδιότητες. Συγκεκριμένα λόγω του αρνητικού τους φορτίου, οι πρωτεογλυκάνες δεσμεύουν θετικά φορτισμένα ιόντα (κυρίως  $\text{Na}^+$ ) και νερό (έως πενήντα φορές το βάρος τους) προσδίδοντας αντοχή και διατηρώντας την ομοιοστασία της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας<sup>(28)</sup>.

## Γλυκοζαμίνη στα συμπληρώματα διατροφής

Η διατροφική πρόσληψη γλυκοζαμίνης γίνεται πρωτίστως μέσω των συμπληρωμάτων διατροφής και των οστρακοειδών (αποτελεί μέρος της χιτίνης και της χιτοζάνης, των κύριων πολυσακχαριτών του εξωσκελετού των οστρακοδέρμων). Εντούτοις η ποσότητα γλυκοζαμίνης που περιέχεται σε ένα μέσο συμπλήρωμα, είναι πολύ υψηλότερη αυτής των οστρακοειδών καθώς η τροποποιητική επίδραση της γλυκοζαμίνης επί της αρθρίτιδας περιγράφεται σε πολύ υψηλές ημερήσιες δόσεις (1.400 - 1.500 mg ημερησίως). Η γλυκοζαμίνη στα συμπληρώματα προέρχεται από την υδρόλυση των εξωσκελετών των οστρακοδέρμων ή λιγότερο συχνά, με ζύμωση σιτηρών, όπως το καλαμπόκι και το σιτάρι.

## Μορφές Γλυκοζαμίνης στα συμπληρώματα διατροφής

### Θειική Γλυκοζαμίνη

Η θειική γλυκοζαμίνη αποτελεί την μορφή με την οποία

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ, ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΚΥΡΙΩΝ ΠΡΩΤΕΟΓΛΥΚΑΝΩΝ (PG`S)					
Πρωτεογλυκάνη	Αριθμός GAG`s	Τύποι GAG`s	MB Core Protein (kDa)	Ιστική εντόπιση	Βιολογικός ρόλος
<b>Πρωτεογλυκάνες εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας</b>					
<b>Αγгреκάνη (aggrecan)</b>	100	Θειική χονδροϊτίνη	208-221	Αρθρικός χόνδρος	Μηχανική υποστήριξη
	20-30	Θειική κερατάνη		Αγγειακό τοίχωμα	Μεταβίβαση
<b>Βερσικάνη (versican)</b>	1-23	Θειική χονδροϊτίνη	74-373	Ινοβλάστες	Μηχανική υποστήριξη, κυτταρική μετανάστευση, προσκόλληση, και διαφοροποίηση
<b>Διακοσμητίνη (decorin)</b>	1	Θειική χονδροϊτίνη / Θειική δερματάνη	8-40	Οστά, δόντια, τένοντες	Κυτταρική προσκόλληση
<b>Διγλυκάνη (biglycan)</b>	2	Θειική χονδροϊτίνη / Θειική δερματάνη	42	Οστά, δέρμα, τένοντες	Ινιδιογένεση, κυτταρική προσκόλληση, πρόσδεση TGF-β
<b>Ινομοδουλίνη (fibromodulin)</b>	1	Θειική κερατάνη	43	Τένοντες, αρθρικοί σύνδεσμοι, επίφυση	Κυτταρική προσκόλληση
<b>Περλεκάνη (perlecan)</b>	2-15	Θειική ηπαράνη/ Θειική χονδροϊτίνη	469	Βασικές μεμβράνες	Ινιδιογένεση, σταθερότητα βασικών μεμβρανών, λειτουργία διήθησης
<b>Πρωτεογλυκάνες κυτταρικής επιφάνειας</b>					
<b>Συνδεκάνη-1 (syndecan-1)</b>	1-3	Θειική χονδροϊτίνη / Θειική ηπαράνη	31	Επιθήλια, πλασματοκύτταρα	Κυτταρική σύνδεση, κυτταρική σηματοδότηση και οργάνωση κυτταρικού σκελετού
<b>Συνδεκάνη-2 (syndecan-2)</b>	1-2	Θειική ηπαράνη	22	Επιθήλια, ινοβλάστες	
<b>Συνδεκάνη-2 (syndecan-2)</b>	1-2	Θειική ηπαράνη	22	Στο σύνολο των κυττάρων προσκόλλησης	
<b>Μπεταγλυκάνη (betaglycan)</b>	1-4	Θειική χονδροϊτίνη/ Θειική ηπαράνη	94	Ινοβλάστες	Υποδοχές TGF-β τύπου III
<b>Γλυπικάνες (glypicans)</b>	1-2	Θειική ηπαράνη	65	Πνεύμονες, ήπαρ και νεφροί	Ρύθμιση αλληλεπιδράσεων μεταξύ συνδέτη και υποδοχέα

Πίνακας 55.2: Ταξινόμηση, χημική δομή και λειτουργικές ιδιότητες των κύριων Πρωτεογλυκανών.

έχει διεξαχθεί η πλειονότητα των κλινικών μελετών που αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της γλυκοζαμίνης επί της εκφυλιστικής οστεοαρθρίτιδας. Αξίζει μάλιστα να σημειωθεί ότι παρά την ασυμφωνία σχετικά με την αποτελεσματικότητα της γλυκοζαμίνης σε οστεοαρθρίτιδα (29-34), η θειική γλυκοζαμίνη αποτελεί την μορφή την οποία συστήνει η EULAR (European League Against Rheumatism) (31,32) και η OARSI (Osteoarthritis Research Society International) (33,34). Η θειική γλυκοζαμίνη προκύπτει από την σύνδεση ενός μορίου γλυκοζαμίνης με μια θειική ομάδα, η οποία φαίνεται ότι συνεισφέρει σημαντικά στην βιοδιαθεσιμότητα της γλυκοζαμίνης. Ορισμένοι ερευνητές μάλιστα θεωρούν ότι η θειική ομάδα αυτή κάθε αυτή συνεισφέρει στην αποτελεσματικότητα της θειικής γλυκοζαμίνης.

Η θεωρία αυτή στηρίζεται στην *in vitro* παρατήρηση ότι τα ιόντα θείου συμβάλλουν στην δημιουργία ενός αρνητικά φορτισμένου περιβάλλοντος στις πρωτεογλυκάνες, το οποίο με την σειρά του αυξάνει την ικανότητα τους να δεσμεύουν νερό (35).

Τα σκευάσματα θειικής γλυκοζαμίνης παρέχουν την γλυκοζαμίνη σε μορφή κρυσταλλικού άλατος χλωριούχου νατρίου (NaCl) ή χλωριούχου καλίου (KCl). Οι δυο μορφές αλάτων παρουσιάζουν παρόμοια βιοδιαθεσιμότητα. Το πλέον γνωστό σκεύασμα θειικής γλυκοζαμίνης, είναι το Donarot®, το οποίο περιέχει κρυσταλλική θειική γλυκοζαμίνη σε αναλογία Γλυκοζαμίνης: Θείου: Χλωρίου: Νατρίου = 2:1:2:2. Το συγκεκριμένο σκεύασμα έχει άδεια φαρμακευτικού ιδιοσκεύασματος, κυκλοφορεί σε φαρμακοτεχνική μορφή κόνεος και ανά φακελίσκο παρέχει 1.884 mg κρυσταλλική θειικής γλυκοζαμίνης, που ισοδυναμεί με 1.500 mg θειικής γλυκοζαμίνης και 384 mg χλωριούχου νατρίου. Συχνά περιγράφεται στις κλινικές μελέτες ως «Rotta formulation» λόγω της παρασκευάστριας εταιρείας (Rottapharma) και παρουσιάζει το πλεονέκτημα της χορήγησης μια φοράς ημερησίως.

### Υδροχλωρική Γλυκοζαμίνη

Η υδροχλωρική γλυκοζαμίνη προκύπτει από την σύνδεση ενός μορίου γλυκοζαμίνης με υδροχλωρικό οξύ (2). Η υδροχλωρική γλυκοζαμίνη αποτελεί την χημική μορφή αναφοράς της γλυκοζαμίνης λόγω της απλότητας του μορίου της και έχει χρησιμοποιηθεί σε ορισμένες μελέτες μεγάλης κλίμακας όπως η GAIT (37). Η κλινική αποτελεσματικότητα της υδροχλωρικής γλυκοζαμίνης σε σύγκριση με την θειική αποτελεί αντικείμενο διαφωνιών. Γενικά θεωρείται ως μικρότερης αποτελεσματικότητας, κάτι που πιθανόν οφείλεται στο ότι η λήψη θειικής γλυκοζαμίνης συνοδεύεται από υψηλότερα επίπεδα γλυκοζαμίνης στο πλάσμα (έως 6 φορές) (2). Εντούτοις, σε ορισμένες μελέτες η αποτελεσματικότητα των 2 μορφών περιγράφεται ως ισοδύναμη (38).

## Φαρμακοκινητική Γλυκοζαμίνης

### Απορρόφηση Γλυκοζαμίνης

Τόσο η υδροχλωρική όσο και η θειική γλυκοζαμίνη υδρολύονται στο λεπτό έντερο απελευθερώνοντας γλυκοζαμίνη (2,39), η οποία εν συνεχεία απορροφάται. Ο ακριβής βαθμός απορρόφησης της γλυκοζαμίνης δεν έχει καθοριστεί.

Παλιότερες μελέτες που ανέφεραν 100% βιοδιαθεσιμότητα θεωρούνται ως μη αξιόπιστες καθώς αυτές αξιολόγησαν την φαινομενική απορρόφηση (apparent absorption) της γλυκοζαμίνης, δηλαδή την αναλογία της από του στόματος χορηγούμενης δόσης έναντι των μεταβολιτών που ανιχνεύονται στα κόπρανα. Η φαινομενική απορρόφηση που περιγράφηκε στις μελέτες αυτές ήταν 100%, δηλαδή δεν ανιχνεύτηκε καθόλου γλυκοζαμίνη στα κόπρανα. Εντούτοις το εύρημα αυτό δεν συνεπάγεται 100% απορρόφηση της γλυκοζαμίνης, καθώς μπορεί να οφείλεται στο μεταβολισμό της γλυκοζαμίνης από το εντερικό μικροβίωμα (40). Συγκεκριμένα τόσο τα βακτήρια του γένους των Bifidobacteria (41), όσο και ορισμένα είδη Bacteroides (42) διαθέτουν την ικανότητα μεταβολισμού της γλυκοζαμίνης.

Εκτός του ακριβούς βαθμού, δεν έχει καθοριστεί ούτε ο τρόπος απορρόφησης της γλυκοζαμίνης. Παρά την χημική συγγένεια πρόσδεσης με τους μεταφορείς γλυκόζης των εντεροκυττάρων η γλυκοζαμίνη δεν απορροφάται με ενεργητική μεταφορά (43). Αυτό οφείλεται στο ότι η γλυκοζαμίνη αποτελεί φτωχό υπόστρωμα για τους υποδοχείς γλυκόζης ( $K_{0.5} > 100$  mM) (44). Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στο να προταθεί ότι η γλυκοζαμίνη πιθανώς απορροφάται παρακυτταρικά με παθητική διάχυση.

### Συστηματική κυκλοφορία και ιστική κατανομή της Γλυκοζαμίνης

Η από του στόματος πρόσληψη 1.500 mg θειικής γλυκοζαμίνης προκαλεί επίπεδα γλυκοζαμίνης στο πλάσμα που κυμαίνονται μεταξύ 3 - 8 μmol/L (45-47). Τα χαμηλά επίπεδα στο πλάσμα οφείλονται στο ότι η γλυκοζαμίνη μετά την απορρόφηση της, υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου στο ήπαρ. Ο διπλασιασμός της δόσης στα 3.000 mg δεν διπλασιάζει τα επίπεδα ορού (47), γεγονός που καταδεικνύει πιθανό κορεσμό στην εντερική απορρόφηση. Η γλυκοζαμίνη στο πλάσμα ανιχνεύεται μεταξύ 15 - 90 λεπτών από την λήψη και το  $T_{max}$  κυμαίνεται μεταξύ 90 - 150 λεπτών (46). Η λήψη υδροχλωρικής γλυκοζαμίνης συνοδεύεται από χαμηλότερα επίπεδα γλυκοζαμίνης στο πλάσμα (έως 6 φορές), γεγονός που πιθανώς ενέχεται στην μειωμένη κλινική αποτελεσματικότητα της (2).

Η γλυκοζαμίνη κατανέμεται σε μια πληθώρα ιστών,

συμπεριλαμβανομένων των νεφρών και του ήπατος, παρουσιάζοντας ωστόσο μια ιδιαίτερη τάση να αθροίζεται στους αρθρικούς χόνδρους <sup>(49)</sup>. Καθώς ωστόσο ο αρθρικός χόνδρος στερείται αιμάτωσης, η γλυκοζαμίνη πιθανώς εισέρχεται σε αυτόν, είτε μέσω διάχυσης από το αρθρικό υγρό, είτε μέσω του παρακείμενου οστού.

## Απέκκριση της Γλυκοζαμίνης

Η κύρια οδός απέκκρισης της γλυκοζαμίνης είναι η νεφρική. Παρά την διαφορά στα επίπεδα στο πλάσμα και τους ιστούς, ο ρυθμός της νεφρικής απέκκρισης της θειικής και υδροχλωρικής γλυκοζαμίνης είναι παρόμοιος.

## Γλυκοζαμίνη στην κλινική πράξη

Η κλινική αποτελεσματικότητα της γλυκοζαμίνης έχει αξιολογηθεί σε ένα μεγάλο εύρος παθολογικών που αφορούν στις αρθρώσεις, όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα και οι διαταραχές της κροταφογναθικής άρθρωσης. Η συντριπτική πλειοψηφία των διεξαχθέντων μελετών ωστόσο αφορούν στην εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα, η οποία αποτελεί και την κύρια ένδειξη χορήγησης της γλυκοζαμίνης <sup>(50)</sup>.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η γλυκοζαμίνη βελτιώνει την ομοιοστασία στον αρθρικό χόνδρο δεν έχει καθοριστεί επακριβώς <sup>(51)</sup>. Αρχικά προτάθηκε ότι η γλυκοζαμίνη δρα ως υπόστρωμα στην σύνθεση των γλυκοζαμινογλυκανών και των πρωτεογλυκανών του αρθρικού χόνδρου, με τον ίδιο τρόπο που οι πρωτεΐνες της διατροφής δρουν ως υπόστρωμα στην σύνθεση του μυϊκού ιστού. Η θεωρία αυτή στήριχθηκε σε μελέτες φαρμακοκινητικής που κατέδειξαν την τάση συσσώρευσης της γλυκοζαμίνης στον αρθρικό χόνδρο <sup>(49)</sup>, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι στο ότι η γλυκοζαμίνη αποτελεί βασικό δομικό συστατικό των γλυκοζαμινογλυκανών και των πρωτεογλυκανών <sup>(52)</sup>. Η θεωρία αυτή αμφισβητήθηκε σε πολλές ανασκοπήσεις <sup>(29)</sup>, καθώς ακόμη και τα μέγιστα επίπεδα γλυκοζαμίνης που έχουν ανιχνευθεί στο πλάσμα σε μελέτες φαρμακοκινητικής (11,5 μmol/L) συνεισφέρουν στη σύνθεση των γλυκοζαμινογλυκανών και των πρωτεογλυκανών σε ποσοστό μόλις <2% <sup>(46)</sup>.

Μια δεύτερη θεωρία περιελάμβανε την αύξηση της κυτταρικής σύνθεσης των γλυκοζαμινογλυκανών και των πρωτεογλυκανών, ανεξάρτητα από την δράση του ως υπόστρωμα (πιθανώς ενεργοποιώντας μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης). Αν και η θεωρία αυτή επιβεβαιώθηκε σε *in vitro* <sup>(53)</sup>, τα επίπεδα που απαιτήθηκαν για την επαγωγή της σύνθεσης των γλυκοζαμινογλυκανών και των πρωτεογλυκανών ήταν πολύ υψηλότερα αυτών που επιτυγχάνονται από την λήψη μιας τυπικής δόσης γλυκοζαμίνης από τους στόματος <sup>(47,54)</sup>. Επιπροσθέτως μελέτες που μέτρησαν δείκτες της σύνθεσης του κολλαγόνου τύπου II δεν περιέγραψαν κάποια επίδραση

της γλυκοζαμίνης επί της ενδογενούς σύνθεσης κολλαγόνου <sup>(55-57)</sup>.

Η επικρατέστερη θεωρία περιλαμβάνει την ανασταλτική επίδραση της γλυκοζαμίνης επί του σηματοδοτικού μονοπατιού της IL-1, το οποίο εμπλέκεται στην αποδόμηση του αρθρικού χόνδρου <sup>(58)</sup>. Συγκεκριμένα η ανασταλτική επίδραση επί του σηματοδοτικού μονοπατιού της IL-1 προκαλεί μειωμένη παραγωγή των MMP`s <sup>(59,60)</sup> και μειωμένη ενεργοποίηση του COX2 <sup>(61,62)</sup>, με τελικό αποτέλεσμα την μείωση της φλεγμονής και της αποδόμησης του αρθρικού χόνδρου. Η θεωρία αυτή επιβεβαιώνεται σε μελέτες στις οποίες μετρήθηκε ο CRP-II, ένας βιοδείκτης της αποδόμησης του κολλαγόνου. Σε αυτές τις μελέτες η χορήγηση γλυκοζαμίνης συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση <sup>(56)</sup> ή τάση μείωσης <sup>(57)</sup> του CRP-II. Ο μηχανισμός αυτός εξηγεί την αποτελεσματικότητα της γλυκοζαμίνης στην εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα, η οποία δεν αφορά στην αναστροφή των παθολογικών αλλοιώσεων του αρθρικού χόνδρου, αλλά στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου.

## Εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα

Η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών που αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα χορήγησης της γλυκοζαμίνης σε παθολογίες των αρθρώσεων αφορούσε πάσχοντες από εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα <sup>(50)</sup>. Οι περισσότερες εξ αυτών εστιάζουν στην άρθρωση του γόνατος, εντούτοις μελέτες έχουν διεξαχθεί και σε πάσχοντες από οστεοαρθρίτιδα του ισχίου <sup>(63-65)</sup>, των αρθρώσεων των άνω άκρων <sup>(66,67)</sup>, της σπονδυλικής στήλης <sup>(68)</sup> και της κροταφογναθικής άρθρωσης <sup>(69-71)</sup>. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών είναι αντικρουόμενα. Αξίζει ωστόσο να επισημανθεί ότι οι μελέτες που περιέγραψαν όφελος σχεδιάστηκαν από παρασκευαστές σκευασμάτων γλυκοζαμίνης, ενώ αντιθέτως, οι μελέτες που διεξήχθησαν από ανεξάρτητους ερευνητές δεν περιέγραψαν ως επί το πλείστον σημαντικά οφέλη <sup>(72)</sup>. Τα σημαντικότερα οφέλη που περιγράφησαν στις μελέτες αυτές εντοπίζονται σε ήπιας – μέτριας βαρύτητας περιπτώσεις εκφυλιστικής οστεοαρθρίτιδας και αφορούν στη μείωση του άλγους και τη βελτίωση της κινητικότητας της πάσχουσας άρθρωσης <sup>(51,73)</sup>. Το όφελος φαίνεται να είναι παρόμοιο της χορήγησης NSAID`s <sup>(74)</sup> (κυρίως ιβουπροφένης, αν και έχουν διεξαχθεί και μελέτες με πιροξικάμη και σελεκοξίμη), κάτι που μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της απαιτούμενης δόσης των NSAID`s <sup>(75)</sup>. Η μακροχρόνια χορήγηση γλυκοζαμίνης και χονδροϊτίνης σχετίζεται επίσης με σημαντική μείωση της απώλειας χόνδρου, η οποία είναι ανάλογη της διάρκειας χορήγησης και προδίδει την τροποποιητική επίδραση της γλυκοζαμίνης επί της εξέλιξης της νόσου <sup>(76)</sup>.

Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη ανασκόπηση όλης της βιβλιογραφίας (28 RCTs / 11.890 ασθενείς) φάνηκε ότι η



χορήγηση γλυκοζαμίνης σχετίζεται με στατιστικά σημαντικό αλλά αμφίβολης αξίας κλινικά μακροχρόνιο όφελος, τόσο σε συμπτώματα όσο και σε δομικές βλάβες (αρθρικό διάστημα ή χόνδρο). Η χορήγηση γλυκοζαμίνης συνοδεύεται από ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας <sup>(77)</sup>. Τα ευρήματα αυτά αντικατοπτρίζονται στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Ορθοπεδικών σχετικά με την μη χειρουργική αντιμετώπιση της Οστεοαρθρίτιδας του γόνατος <sup>(78)</sup>. Σύμφωνα με τις συστάσεις αυτές, περιορισμένος αριθμός δεδομένων καταδεικνύει ότι η χορήγηση ορισμένων συμπληρωμάτων διατροφής (**Πίνακας 55.3**), συμπεριλαμβανομένης της γλυκοζαμίνης μπορεί να είναι χρήσιμη στη μείωση του πόνου και τη βελτίωση της λειτουργίας της άρθρωσης με ήπια έως μέτρια οστεοαρθρίτιδα γόνατος.

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να συνοψίσουμε:

- Η αποτελεσματικότητα της γλυκοζαμίνης στην εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα.
- Παραμένει ασαφής καθώς τα ευρήματα είναι αντικρουόμενα <sup>(50)</sup>.
- Τα σημαντικότερα οφέλη περιγράφησαν σχεδόν εξ ολοκλήρου σε μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε θειική γλυκοζαμίνη και σε περιπτώσεις ήπιας/μέτριας εκφυλιστικής οστεοαρθρίτιδας του γόνατος <sup>(50)</sup>.
- Σε περίπτωση που ο ασθενής επιθυμεί να χρησιμοποιήσει σκεύασμα γλυκοζαμίνης, η χορήγηση του πρέπει να γίνεται με τη σύμφωνη γνώμη του ιατρού και η σύσταση να αφορά σε αξιόπιστα σκευάσματα <sup>(50)</sup>.
- Η συνιστώμενη ημερήσια δόση πρέπει να είναι 1.500 mg, διαιρεμένη σε 3 δόσεις των 500 mg ανά 8 ωρο <sup>(50)</sup>. Αξίζει να επισημανθεί ότι σε μερικές μελέτες το όφελος εμφανίστηκε και σε μικρότερη ημερήσια δόση (1.400 mg).
- Στην πλειονότητα των μελετών στις οποίες περι-

γράφηκε κλινικό όφελος αυτό εμφανίστηκε μετά από 30 - 90 ημέρες συνεχόμενης θεραπείας. Ως εκ τούτου, σε περίπτωση σύστασης, το όφελος αξιολογείται μετά το πέρας 60 ημερών θεραπείας <sup>(50)</sup>.

- Με βάση την παρατήρηση ότι η μακροχρόνια χορήγηση δεν εμπεριέχει ρίσκο αθροιστικής τοξικότητας και σε ορισμένες μελέτες συνοδεύεται από σημαντική μείωση της απώλειας χόνδρου, η οποία είναι ανάλογη της διάρκειας χορήγησης, θα είχε βάση η σύσταση της συνέχισης χορήγησης σε ασθενείς με κλινική βελτίωση μετά το πέρας των αρχικών 60 ημερών.

## Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σε σύγκριση με την οστεοαρθρίτιδα οι μελέτες που αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της γλυκοζαμίνης στην ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι ελάχιστες. Σε ζωικά πειραματικά μοντέλα ρευματοειδούς αρθρίτιδας η χορήγηση γλυκοζαμίνης συνοδεύτηκε από σημαντική αντιφλεγμονώδη δράση, όπως αυτή αξιολογήθηκε από την μέτρηση δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες <sup>(79,80)</sup>. Σε πάσχοντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα η χορήγηση γλυκοζαμίνης δεν συνοδεύτηκε από μείωση των δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ & CRP), εντούτοις συνοδεύτηκε από μείωση της MMP-3 ορού και βελτίωση του άλγους στις πάσχουσες αρθρώσεις <sup>(81)</sup>.

## Πρόληψη των κακώσεων του αρθρικού χόνδρου στους αθλητές

Ο ρόλος της γλυκοζαμίνης στην βελτίωση της ομοιοστασίας του αρθρικού χόνδρου, την κατέστησε ως ένα εκ των δημοφιλέστερων συμπληρωμάτων στους αθλητές <sup>(82)</sup>, χωρίς η χρήση της να περιορίζεται κατ'ανάγκη σε αθλητές πάσχοντες από οστεοαρθρίτιδα <sup>(83,84)</sup>, αλλά να γενικεύεται στα πλαίσια πρόληψης της ασκσιογενούς βλάβης του αρθρικού χόνδρου.

Τόσο σε υγιείς ποδηλάτες <sup>(55)</sup>, όσο και σε υγιείς ποδοσφαιριστές <sup>(56)</sup>, η χορήγηση θειικής γλυκοζαμίνης

### ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΜΕ ΠΙΘΑΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ ΗΠΙΑ/ΜΕΤΡΙΑ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΓΟΝΑΤΟΣ

- Turmeric
- Εκχύλισμα Ginger
- Γλυκοζαμίνη
- Χονδροϊτίνη
- Βιταμίνη D

**Ισχύς σύστασης (Strength of Recommendation):** Περιορισμένη

**Πίνακας 55.3:** Συμπληρώματα διατροφής που ενδεχομένως είναι κλινικά αποτελεσματικά σε ήπια/μέτρια οστεοαρθρίτιδα γόνατος. (Κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Ορθοπεδικών, 2021).

σε ημερήσια δόση 1.500-3.000 mg, συνοδεύτηκε από μείωση του CTX-II, ενός δείκτη αποδόμησης του αρθρικού κολλαγόνου. Η μείωση του CTX-II ήταν δόσο-σεξαρτώμενη με το μέγιστο της μείωσης να εμφανίζεται στην ημερήσια δόση των 3 γραμμαρίων, ενώ μετά την διακοπή της γλυκοζαμίνης, ο ρυθμός μείωσης του CTX-II άρχισε να ομαλοποιείται. Η μείωση του CTX-II καταδεικνύει μια επαγόμενη από τη γλυκοζαμίνη μείωση της ασκτισιογενούς βλάβης του αρθρικού χόνδρου, γεγονός που μπορεί ενδεχομένως να δικαιολογήσει την προληπτική χρήση της γλυκοζαμίνης από αθλητές που υπόκεινται σε σοβαρή καταπόνηση των αρθρώσεων.

## Νόσος Kashin-Beck (KBD)

Η νόσος Kashin-Beck (KBD) αποτελεί μια ενδημική χρόνια, εκφυλιστική οστεοαρθροπάθεια άγνωστου αιτιολογίας, η οποία προσβάλλει κυρίως παιδιά ηλικίας 5-13 ετών<sup>(85)</sup>. Λόγω της ομοιότητας των ιστολογικών αλλοιώσεων του αρθρικού χόνδρου μεταξύ της KBD και της εκφυλιστικής οστεοαρθρίτιδας, έχει διεξαχθεί ένας μικρός αριθμός μελετών για την αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας της γλυκοζαμίνης σε πάσχοντες από KBD. Οι διεξαχθείσες μελέτες αφορούσαν συνδυαστική χορήγηση υδροχλωρικής γλυκοζαμίνης και θειικής χονδροϊτίνης<sup>(86,87)</sup> και μονοθεραπεία θειικής γλυκοζαμίνης και συνοδεύτηκαν από μείωση του άλγους<sup>(86,88)</sup>, μείωση της δυσκαμψίας και βελτίωση της κινητικότητας των πασχόντων αρθρώσεων<sup>(86,88)</sup> και βελτίωση του μεσάρθριου διαστήματος<sup>(87)</sup>.

## Γλυκοζαμίνη και μείωση της θνησιμότητας

Μια προσφάτως περιγραφείσα και εξαιρετικά ενδιαφέρουσα συσχέτιση αφορούσε στη μείωση της συνολικής και ειδικής θνησιμότητας σε τακτικούς χρήστες συμπληρωμάτων γλυκοζαμίνης. Συγκεκριμένα σε μια πρόσφατη (2020) μεγάλη μελέτη κοορτής που περιελάμβανε 495.077 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 40-70 ετών στο Ηνωμένο Βασίλειο, η τακτική λήψη συμπληρωμάτων γλυκοζαμίνης συσχετίστηκε με μείωση της συνολικής θνησιμότητας κατά 15%, της καρδιαγγειακής θνησιμότητας κατά 18%, της θνησιμότητας από καρκίνο κατά 6%, της θνησιμότητας από αναπνευστικά νοσήματα κατά 27% και της θνησιμότητας από νοσήματα του γαστρεντερικού κατά 26%<sup>(89)</sup>. Οι συσχετίσεις αυτές ήταν ανεξάρτητες των συμπεριλαμβανομένων κοινωνικό-δημογραφικών παραγόντων, του τρόπου ζωής, της κατάστασης υγείας, της χρήσης φαρμάκων και λοιπών συμπληρωμάτων, ήταν ωστόσο ισχυρότερες μεταξύ των καπνιστών. Η συσχέτιση της τακτικής χρήσης γλυκοζαμίνης με τη μείωση της συνολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας είχε περιγραφεί και σε παλαιότερες μελέτες<sup>(90,91)</sup> και επιβεβαιώθηκε εκ νέου

σε μια σύγχρονη μεγάλη μελέτη κοορτής στις ΗΠΑ<sup>(92)</sup>.

Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης γλυκοζαμίνης και της συνολικής και ειδικής θνησιμότητας. Ο πλέον αποδεκτός αφορά στην τροποποιητική επίδραση της γλυκοζαμίνης επί της φλεγμονώδους απόκρισης, που δεν περιορίζεται στον αρθρικό χόνδρο, αλλά φαίνεται να έχει συστηματική επίδραση. Επί παραδείγματι η γλυκοζαμίνη μειώνει την επαγόμενη από την IL-1 ενεργοποίηση του NF-kB<sup>(92,93)</sup>, ενός παράγοντα ο οποίος εμπλέκεται στη παθοφυσιολογία μιας μεγάλης πληθώρας νοσημάτων όπως ο καρκίνος και τα καρδιαγγειακά. Ως εκ τούτου η τροποποιητική επίδραση της γλυκοζαμίνης επί της συστηματικής φλεγμονής<sup>(94)</sup>, μπορεί να επηρεάσει την πρόγνωση των νοσημάτων αυτών<sup>(95)</sup>. Ο μηχανισμός αυτός εξηγεί και την ισχυρότερη συσχέτιση στους καπνιστές, οι οποίοι έχουν υψηλότερους δείκτες χρόνιας φλεγμονής σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό<sup>(89)</sup>.

Εκτός της αντιφλεγμονώδους επίδρασης η λήψη γλυκοζαμίνης σε τακτική βάση θα μπορούσε να προκαλέσει συγκεκριμένες μεταβολικές επιδράσεις με ευεργετικά οφέλη για τον οργανισμό. Σε μια μελέτη σε επίμυες η χρόνια χορήγηση γλυκοζαμίνης προκάλεσε αλλαγή στο μεταβολικό προφίλ παρόμοιας αυτής που προκαλείται κατόπιν δίαιτας χαμηλής σε υδατάνθρακες<sup>(96)</sup>. Με βάση το ότι η δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες σχετίζεται με αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης<sup>(97,98)</sup>, η μεταβολική επίδραση της χρόνιας λήψης γλυκοζαμίνης θα μπορούσε να εξηγήσει την αντίστροφη συσχέτιση με την θνησιμότητα.

## Ασφάλεια λήψης Γλυκοζαμίνης

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η γλυκοζαμίνη θεωρείται ως εξαιρετικά ασφαλής, ακόμη και επί μακροχρόνιας χορήγησης. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν στο γαστρεντερικό και περιλαμβάνουν επιγαστραλγία, ναυτία, δυσκοιλιότητα και διάρροια<sup>(50)</sup>. Σπανιότερα έχουν περιγραφεί κεφαλαλγία και κνιδωτικού τύπου εξάνθημα.

### Αντενδείξεις

Δεν έχουν καθοριστεί συγκεκριμένες αντενδείξεις.

### Προφυλάξεις

#### Ιστορικό αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα οστρακοειδή

Αρκετοί παρασκευαστές συμπληρωμάτων θειικής γλυκοζαμίνης συνιστούν τα άτομα με αλλεργία στα

οστρακοειδή ή και τα ψάρια να συμβουλευούνται έναν επαγγελματία υγείας πριν καταναλώσουν σκευάσματα γλυκοζαμίνης που παρασκευάζονται από την υδρόλυση των εξωσκελετών (κελύφη) των οστρακοδέρμων. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος αντίδρασης υπερευαισθησίας είναι περισσότερο θεωρητικός, καθώς οι αλλεργιογόνες ουσίες εντοπίζονται στο σώμα και όχι στο κέλυφος των οστρακοειδών<sup>(99)</sup>. Μια ασφαλής εναλλακτική για την αποφυγή ακόμη και της θεωρητικής πιθανότητας αντίδρασης υπερευαισθησίας είναι η χρήση υδροχλωρικής γλυκοζαμίνης, η οποία παράγεται από φυτικές πηγές (όπως το σιτάρι και το καλαμπόκι).

### Μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδης διαβήτης

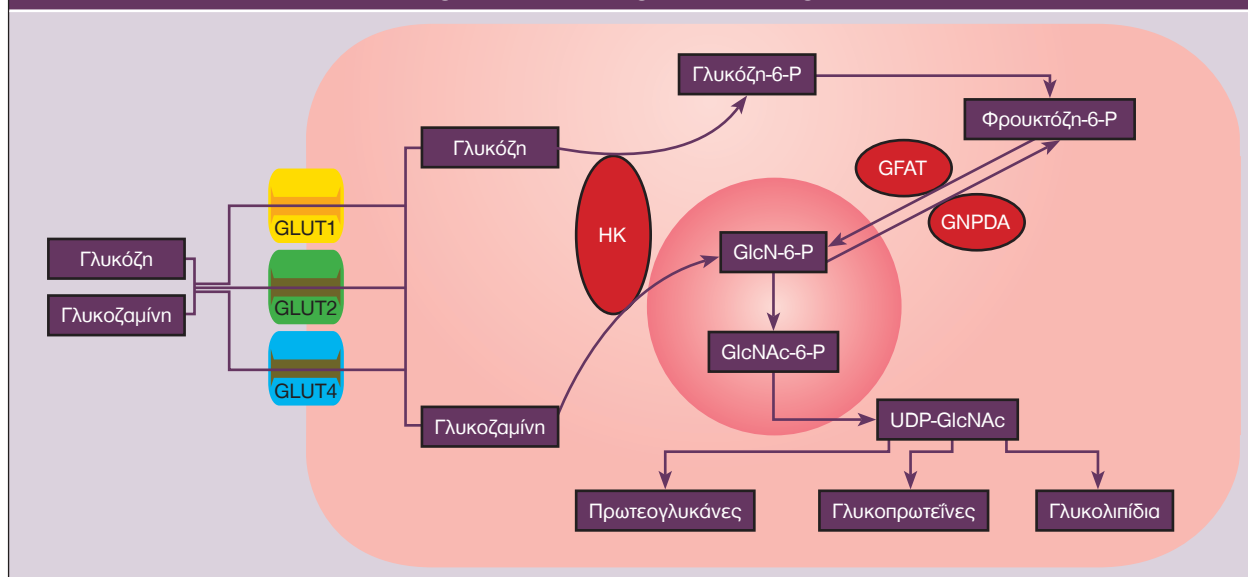
Οι διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων αποτελούν μια από τις πιο γνωστές προφυλάξεις της από του στόματος χορήγησης γλυκοζαμίνης, με πολλές εταιρείες να την επισημαίνουν στην ετικέτα των σκευασμάτων τους.

Η ανησυχία ότι η κατανάλωση γλυκοζαμίνης μπορεί να επιδεινώσει την ανοχή στη γλυκόζη και να προκαλέσει αντίσταση στην ινσουλίνη βασίστηκε στην χημική συγγένεια του μορίου της γλυκοζαμίνης με τη γλυκόζη και στις

in vitro μελέτες των Marshall και συν. που διεξήχθησαν στις αρχές της δεκαετίας του 90<sup>(100)</sup>. Στις μελέτες αυτές η εξωγενής χορήγηση γλυκοζαμίνης συνοδεύτηκε από αυξημένη ενεργοποίηση της βιοσυνθετικής οδού της εξοζαμίνης (**Εικόνα 55.4**). Η βιοσυνθετική οδός της εξοζαμίνης λειτουργεί ως αισθητήρας θρεπτικών συστατικών ρυθμίζοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την πρόσληψη γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς<sup>(100)</sup>. Συγκεκριμένα το τελικό μεταβολικό προϊόν της οδού της εξοζαμίνης, η UDP-N-ακέτυλ-γλυκοζαμίνη (ουριδινό-5'-διφωσφορική-N-ακετυλ-γλυκοζαμίνη / UDP-GlcNAc), μεταφέρει την N-ακέτυλ-γλυκοζαμίνη (GlcNAc) στις υδροξυλομάδες των καταλοίπων σερίνης και/ή της θρεονίνης μιας μεγάλης ποικιλίας πρωτεϊνών (GlcNAcylation). Η μετα-μεταφραστική τροποποίησή των πρωτεϊνών αυτών εμπλέκεται στη ρύθμιση ενός μεγάλου αριθμού βιολογικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένων της λειτουργίας των πρωτεϊνών μεταγωγής σήματος που ρυθμίζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης και την ευαισθησία στην ινσουλίνη<sup>(101)</sup>.

Η αυξημένη ενεργοποίηση της οδού των εξοζαμινών έχει συσχετισθεί με ινσουλινοαντίσταση καθώς και δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, οδη-

### ΕΠΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΤΗΣ ΕΞΟΖΑΜΙΝΗΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΓΛΥΚΟΖΑΜΙΝΗ



**Εικόνα 55.4: Επαγωγή της δραστηριότητας της μεταβολικής οδού της εξοζαμίνης από την γλυκοζαμίνη.** Η χημική συγγένεια του μορίου της γλυκοζαμίνης με τη γλυκόζη προκαλεί αυξημένη ενεργοποίηση της βιοσυνθετικής οδού της εξοζαμίνης. Το τελικό μεταβολικό προϊόν της οδού της εξοζαμίνης, η UDP-N-ακέτυλ-γλυκοζαμίνη (ουριδινό-5'-διφωσφορική-N-ακετυλ-γλυκοζαμίνη /UDP-GlcNAc), μεταφέρει την N-ακέτυλ-γλυκοζαμίνη (GlcNAc) στις υδροξυλομάδες των καταλοίπων σερίνης και/ή της θρεονίνης μιας μεγάλης ποικιλίας πρωτεϊνών (GlcNAcylation). Η μετα-μεταφραστική τροποποίησή των πρωτεϊνών αυτών εμπλέκεται στη ρύθμιση ενός μεγάλου αριθμού βιολογικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένων της λειτουργίας των πρωτεϊνών μεταγωγής σήματος που ρυθμίζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η αυξημένη ενεργοποίηση της οδού των εξοζαμινών έχει συσχετισθεί με ινσουλινοαντίσταση καθώς και δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος.

**GLUT1, GLUT2, GLUT4:** μεταφορείς γλυκόζης, **GlcN-6-P:** 6-φωσφορική γλυκοζαμίνη, **Glc-NAc-6-P:** N-ακέτυλ-6-φωσφορική γλυκοζαμίνη, **UDP-GalNAc:** ουριδινό-5'-διφωσφορική-N-ακετυλ-γαλακτοζαμίνη, **UDP-GlcNAc:** ουριδινό-5'-N-ακέτυλ-γλυκοζαμίνη, **HK:** εξοκινάση, **GFAT:** φωσφορική γλυουταμινοφρουκτόζη-6 αμινοτρανσφεράση, **GNPDA:** δεαμινάση 6-φωσφορικής γλυκοζαμίνης.

γώντας στην διατύπωση της ανησυχίας ότι η εξωγενής χορήγηση γλυκοζαμίνης μπορεί να επιδράσει ως διαβητογόνος παράγοντας.

Εντούτοις ο επηρεασμός της οδού των εξοζαμινών από την γλυκοζαμίνη εμφανίζεται σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα που κυμαίνονται μεταξύ 2 και 50  $\mu\text{mol/L}$ , οι οποίες είναι εκατοντάδες έως χιλιάδες φορές μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις που εμφανίζονται κατά τη λήψη συμπληρωμάτων γλυκοζαμίνης από του στόματος (κυμαίνονται μεταξύ 3 - 8  $\mu\text{mol/L}$ ). Σε αυτές τις συγκεντρώσεις (<10  $\mu\text{mol/L}$ ), η γλυκοζαμίνη ούτε αυξάνει την λειτουργία της οδού βιοσύνθεσης της εξοζαμίνης, ούτε επηρεάζει την επαγόμενη από την ινσουλίνη ιστική πρόσληψη γλυκόζης <sup>(102,103)</sup>.

Στις διεξαχθείσες μελέτες που αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της γλυκοζαμίνης στην εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα δεν περιγράφησαν διαταραχές στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και στους δείκτες ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε οποιαδήποτε δόση γλυκοζαμίνης που χορηγήθηκε από του στόματος <sup>(104)</sup>. Επιπροσθέτως σε μελέτες που διεξήχθησαν σε παχύσαρκους ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη και σε διαβητικούς τύπου II, οι οποίες αξιολόγησαν ως καταληκτικά σημεία συγκεκριμένους δείκτες του μεταβολισμού της γλυκόζης (γλυκόζη νηστείας, συγκέντρωση ινσουλίνης, HbA1c), η χορήγηση γλυκοζαμίνης δεν επηρέασε κανέναν εξ αυτών <sup>(47,105-108)</sup>.

Η μοναδική μελέτη στην οποία περιγράφηκε διαβητογόνος επίδραση από την χορήγηση γλυκοζαμίνης διεξήχθη με ενδοφλέβια έγχυση υψηλής ποσότητας <sup>(109)</sup>. Η ενδοφλέβια χορήγηση προκάλεσε την συγκέντρωση 5 mM γλυκοζαμίνης στο πλάσμα, μια συγκέντρωση 500 έως 1000 φορές περίπου μεγαλύτερη πάνω από τα επίπεδα που προκαλεί η από του στόματος πρόσληψη γλυκοζαμίνης και συνοδεύτηκε από ήπια αύξηση των επιπέδων γλυκόζης <sup>(109)</sup>. Η αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης απεδόθη στην ανασταλτική επίδραση της γλυκοζαμίνης επί της γλυκοκινάσης, η οποία εμφανίζεται όταν τα επίπεδα γλυκοζαμίνης του πλάσματος προσεγγίσουν αυτά της γλυκόζης.

Συμπερασματικά, τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα που εμπλέκουν τη γλυκοζαμίνη ως διαβητογόνο παράγοντα περιορίζονται in vitro παρατηρήσεις, και ζωικά πειραματικά μοντέλα, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν πολύ υψηλές δόσεις. Αντιθέτως τα ευρήματα από μελέτες σε ανθρώπους καταδεικνύουν ότι η γλυκοζαμίνη, όταν χορηγείται από του στόματος στις συνήθεις δόσεις, δεν προκαλεί διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης σε υγιή άτομα, ούτε επηρεάζει περαιτέρω τον μεταβολισμό της γλυκόζης σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη και ΣΔ <sup>(106)</sup>.

## Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η χορήγηση συμπληρωμάτων γλυκοζαμίνης συνιστάται να αποφεύγεται κατά την διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης.

## Αλληλεπιδράσεις

### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

**Βαρφαρίνη και κουμαρινικά αντιπηκτικά:** Βιβλιογραφικά ανευρίσκεται μια περίπτωση επίτασης της αντιπηκτικής δράσης της βαρφαρίνης σε έναν ασθενή 69 ετών, κατόπιν έναρξης λήψης συνδυασμού γλυκοζαμίνης και χονδροϊτίνης <sup>(110)</sup>.

**Αντιδιαβητική αγωγή:** Αν και έχει διατυπωθεί η θεωρητική πιθανότητα αλληλεπίδρασης με την αντιδιαβητική αγωγή (πιθανή μείωση της δράσης) βάσει της θεώρησης της γλυκοζαμίνης ως διαβητογόνου παράγοντα <sup>(50)</sup>, τα ευρήματα από μελέτες σε ανθρώπους καταδεικνύουν ότι η γλυκοζαμίνη όταν χορηγείται από του στόματος στις συνήθεις δόσεις δεν επηρεάζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη και ΣΔ <sup>(94)</sup>.

### Αλληλεπιδράσεις με μικρο- και μακροθρεπτικά συστατικά

Πολύ συχνά σε συμπληρώματα που περιέχουν γλυκοζαμίνη προστίθεται ένας επιπρόσθετος αριθμός nutraceuticals τα οποία δρουν συνεργικά στην μείωση της φλεγμονής και στην βελτίωση της ομοιοστασίας του αρθρικού χόνδρου (**Πίνακας 55.4**). Το σημαντικότερο εξ αυτών είναι εξ αυτών η θειική χονδροϊτίνη, ο συνδυασμός της οποίας με τη γλυκοζαμίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε ένα σημαντικό αριθμό κλινικών μελετών.

Λοιπά nutraceuticals είναι:

- Η MSM (μέθυλο-σουλφομεθάνη).
- Η κερσετίνη.
- Το Rose Hip (εκχύλισμα αγριοτριανταφυλλιάς).

## NUTRACEUTICALS ΠΟΥ ΔΡΟΥΝ ΣΥΝΕΡΓΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΓΛΥΚΟΖΑΜΙΝΗ

Nutraceutical	Θειική χονδροϊτίνη	MSM	Κερσετίνη	Rose Hip
<b>Βασικά χαρακτηριστικά</b>	Αποτελεί θειούχο γλυκοζαμινογλυκάνη (GAG) συνιστάμενη από μία άλυσο εναλλασσόμενων σακχάρων (N- ακετυλγαλακτοζαμίνη και γλυκουρονικό οξύ) και υπάρχει προσκολλημένη συνήθως σε πρωτεΐνες ως μέρος μιας πρωτεογλυκάνης.	Αποτελεί πηγή οργανικού θείου με την υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα για τον ανθρώπινο οργανισμό. Το οργανικό θείο κατέχει πολύ σημαντικό ρόλο στη σύνθεση και τη δομή πρωτεϊνών με δομικό-στηρικτικό ρόλο, όπως το κολλαγόνο και οι GAG`s, καθώς η ελαστικότητα και ανθεκτικότητα τους οφείλεται στους ομοιοπολικούς δισουλφιδικούς δεσμούς (S-S) <sup>(111)</sup> .	Φλαβονόλη (υπάγεται στα φλαβονοειδή υψηλής διατροφικής αξίας)	Αποτελεί τον καρπό της αγριοτριανταφυλλιάς και συγκεκριμένα της ποικιλίας <i>Rosa canina</i>
<b>Προέλευση</b>	Βόειος χόνδρος, χόνδρος καρχαρία	Bamboo	Κρεμμύδια, λάχανο, μαρούλι, ντομάτες, μήλα, σταφύλια, μούρα, τσάι, κόκκινο κρασί	Αγριοτριανταφυλλιά <i>Rosa canina</i>
<b>Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Αντιφλεγμονώδεις δράσεις (μειώνει την επαγόμενη από την IL-1 ενεργοποίηση του NF-kB) <sup>(110)</sup>.</li> <li>2. Διέγερση της σύνθεσης των πρωτεογλυκανών και υαλουρονικού οξέος <sup>(100)</sup>.</li> <li>3. Μείωση της καταβολικής δραστηριότητας των χονδροκυττάρων <sup>(110)</sup>.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Αποκατάστασης χημικής δομής των GAG`s (ενίσχυση των δισουλφιδικών δεσμών) <sup>(111)</sup>.</li> <li>2. Αντιφλεγμονώδης δράση και αντιοξειδωτική δράση <sup>(111)</sup>.</li> </ol>	Αντιφλεγμονώδεις δράσεις με πολλαπλούς μηχανισμούς <sup>(112-114)</sup> (μείωση TNF-α, IL-6 και επαγωγής μονοξειδίου του αζώτου (iNOS), αναστολή της PDE4, αναστολή παραγωγής και απελευθέρωσης ισταμίνης και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα)	Αντιφλεγμονώδης δράση <sup>(115)</sup> . Δεν έχει καθοριστεί επακριβώς η υπεύθυνη για την αντιφλεγμονώδη δράση ουσία.
<b>Συνήθης ημερήσια δόση</b>	400 - 1.200 mg*	150 - 3.000 mg*	50 - 1.000mg*	400 -10.000 mg* (100 - 500 mg πιπλοδοτημένου εκχυλίσματος)

\*Οι δόσεις στο κατώτερο όριου του δοσολογικού φάσματος συνήθως ανευρίσκονται σε φόρμουλες με περισσότερα του ενός nutraceuticals. Οι δόσεις στο ανώτερο όριο του δοσολογικού φάσματος συνήθως χορηγούνται ως μονοθεραπεία.

**Πίνακας 55.4: Nutraceuticals που δρουν συνεργικά με τη Γλυκοζαμίνη στη μείωση της φλεγμονής και στην βελτίωση της ομοιοστασίας του αρθρικού χόνδρου.**

## Βιβλιογραφία

- Dahmer S, Schiller RM. Glucosamine. *AmFam Physician* (2008).
- Aghazadeh-Habashi A, Jamali F. The glucosamine controversy; a pharmacokinetic issue. *J Pharm Pharm Sci* (2011).
- Lapane KL, et al. Use of complementary and alternative medicine among patients with radiographic-confirmed knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* (2012).
- Patterns of Medication Use in the United States 2006. A Report from the Slone Survey.
- Comper W.D., Laurent T.C., Physiological function of connective tissue polysaccharides *Phys. Rev.* 58 (1978) 255-315.
- Jackson R.L., Busch S.J., Cardin A.D., Glycosaminoglycans: Molecular properties, protein interactions, and role in physiological processes 40 (1991) 481-522.
- N. S. Gandhi, R. L. Mancera, The structure of glycosaminoglycans and their interactions with proteins, *Chem Biol Drug Des* 72(6) (2008) 455-82.
- Muir H., Hardingham T.E, Structure of proteoglycans *MTP Int Rev Sci Biochem Ser* 5 (1975) 153.
- Hansen C, Otto E, Kuhlemann K, Förster G, Kahaly GJ, Glycosaminoglycans in autoimmunity. *Clinical and experimental rheumatology* 14 (1996) 59-67.
- Hassell J.R., Kimura J.H., Hascall V.C., Proteoglycan core protein families, *Ann Rev Biochem* 55 (1986) 539-567.
- R. Stern, Association between cancer and "acid mucopolysaccharides": an old concept comes of age, finally, *Semin Cancer Biol* 18(4) (2008) 238-43.
- Gross J. Toole B.P., The extracellular matrix of the regenerating new limb: synthesis and removal of the hyaluronate prior to differentiation. *Dev. Biol.* 25 (1971) 57-77.
- Goetinck P.F., Proteoglycans in development *Curr. Top. Dev. Biol.* 25 (1991) 111-31.
- Lindahl U. Kjellen L., Proteoglycans: structures and interactions *Annu. Rev. Biochem.* 60(1991) 443-75.
- TC. Laurent, JRE. Fraser, Hyaluronan, *FASEB J* 6 (1992) 2397-2404.
- BireswarChakrabarti, Joon Woo Park, Glycosaminoglycans: Structure and Interaction, *Critical Reviews in Biochemistry* 8(3) (1980) 225-313.
- Carey D.J., Biological functions of proteoglycans: use of specific inhibitors of proteoglycan synthesis. , *Mol. and Cell. Biochem.* 104 (1991) 21-28.
- Niefeld J., Cytokines and proteoglycans *Exp.* 49 (1993) 456-468.
- R. Raman, V. Sasisekharan, R. Sasisekharan, Structural insights into biological roles of proteinglycosaminoglycan interactions, *Chem Biol* 12(3) (2005) 267-77.
- Johnson Z. Handel T.M., Crown S.E., Lau E.K., Proudfoot A.E. , Regulation of protein function by glycosaminoglycans as exemplified by chemochines. *Annu. Rev. Biochem.* 74 (2005) 385-410.
- Yan W. Nishimura M., Mukudai Y., Nakamura S., Nakamasu K., Kawata M., Kawamoto T., Noshiro M., Hamachi T., Kato Y. , Role of chondroitin sulfate-hyaluronane interactions in the viscoelastic properties of extracellular matrices and fluids. , *Biochem. Biophys. Acta* 1380 (1998) 1- 9.
- Krakiulakis G. Papakonstadinou E., Eickelberg O., Perruchoud A.P., Block L.H., Roth M. , A 340kDa proliferation and migration., *Glycobiol.* 8 (1998) 821-30.
- Yamaguchi Y. Ruoslahti E., Proteoglycans as modulators of growth factor activities *cell Cell.* 64 (1991) 867-9
- Kolset S.O. Fjeldstad K., Decreasing the metastatic potential in cancers targeting the heparin sulphate proteoglycans. *Curr. Drug. Targets* 6 (2005) 665-82.
- Iozzo R.V., Matrix proteoglycans: from molecular design to cellular function *Annu. Rev.Biochem.* 67 (1998) 609-52.
- Y. Wegrowski, F. X. Maquart, Involvement of stromal proteoglycans in tumor progression, *Crit Rev Oncol Hematol* 49(3) (2004) 259-68.
- C. R. Velasco, S. Collic-Jouault, F. Redini, D. Heymann, M. Padrines, Proteoglycans on bone tumor development, *Drug Discov Today* 15(13-14) (2010) 553-60.
- Κουντή ΓΛ, Κούκου Ο. Φυσιολογία και βιοχημεία των διαρθρώσεων: Η βάση για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας. *Οστούν* 2000; 11: 159-67.
- Henrotin Y, Mobasheri A, Marty M. Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? *Arthritis Res Ther*
- Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000 Sep;43(9):1905-15.
- Zhang W, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005 May;64(5):669-81.
- Jordan KM, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003 Dec; 62(12):1145-55.
- Zhang W, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007 Sep; 15(9):981-1000.
- Zhang W, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008 Feb; 16(2):137-62.
- Burdett N, McNeil JD. Difficulties with assessing the benefit of glucosamine sulphate as a treatment for osteoarthritis. *Int J Evid Based Healthc* 2012 Sep;10(3):222-6.
- Akarasereenont P, et al. Bioequivalence study of 500 mg glucosamine sulfate in Thai healthy volunteers. *J Med Assoc Thai* 2009 Sep;92(9):1234-9.
- Clegg DO, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006 Feb 23; 354(8):795-808.
- Qiu GX, Weng XS, Zhang K, et al. A multi-central, randomized, controlled clinical trial of glucosamine hydrochloride/sulfate in the treatment of knee osteoarthritis [in Chinese]. *Zhonghua Yi XueZaZhi.* 2005; 85(43):3067-3070.
- Meulyzer M, et al. Comparison of pharmacokinetics of glucosamine and synovial fluid levels following administration of glucosamine sulphate or glucosamine hydrochloride. *Osteoarthritis Cartilage* 2008 Sep; 16(9):973-9.
- Aghazadeh-Habashi A, et al. Single dose pharmacokinetics and bioavailability of butyryl glucosamine in the rat. *J Pharm Sci* 2006; 9(3):359-64.
- Crociani F, et al. Degradation of complex carbohydrates by *Bifidobacterium* spp. *Int J Food Microbiol* 1994 Dec;24(1-2):199-210.
- Salyers AA, et al. Fermentation of mucin and plant polysaccharides by strains of *Bacteroides* from the human colon. *Appl Environ Microbiol* 1977 Feb; 33(2):319-22..
- Setnikar I, Rovati LC. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate. A re-

- view.Arzneimittelforschung. 2001 Sep;51(9):699-725.
44. Faust RG, et al. Active sugar transport by the small intestine. The effects of sugars, amino acids, hexosamines, sulfhydryl-reacting compounds, and cations on the preferential binding of D-glucose to tris-disrupted brush borders. *J Gen Physiol.* 1968 Sep;52(3):482-94.
  45. Persiani S, et al. Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 Jul;15(7):764-72.
  46. Biggee BA, et al. Low levels of human serum glucosamine after ingestion of glucosamine sulphate relative to capability for peripheral effectiveness. *Ann Rheum Dis* 2006 Feb;65(2):222-6
  47. Biggee BA, et al. Effects of oral glucosamine sulphate on serum glucose and insulin during an oral glucose tolerance test of subjects with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007 Feb;66(2):260-2.
  48. Persiani S, et al. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage* 2005 Dec; 13(12):1041-9.
  49. Setnikar I, Giacchetti C, Zanolo G. Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and in man. *Arzneimittelforschung* 1986; 36:729-35.
  50. Stephen Dahmer , Robert M Schiller. Glucosamine. *Am Fam Physician.* 2008 Aug 15;78(4):471-6.
  51. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357:251-6.
  52. Geoff McColl. Glucosamine for osteoarthritis of the knee. *AustPrescr* 2004;27:61-3.
  53. Kim MM, et al. Glucosamine sulfate promotes osteoblastic differentiation of MG-63 cells via anti-inflammatory effect. *Bioorg Med Chem Lett* .2007 Apr 1; 17(7):1938-42.
  54. Block JA, et al. The effects of oral glucosamine on joint health: is a change in research approach needed. *Osteoarthritis Cartilage* 2010 Jan;18(1):5-11.
  55. Momomura R, et al. Evaluation of the effect of glucosamine administration on biomarkers of cartilage and bone metabolism in bicycle racers. *Mol Med Report.* 2013 Mar;7(3):742-6.
  56. Yoshimura M, et al. Evaluation of the effect of glucosamine administration on biomarkers for cartilage and bone metabolism in soccer players. *Int J Mol Med.* 2009 Oct;24(4):487-94.
  57. Kanzaki N, et al. Effect of a dietary supplement containing glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate and quercetin glycosides on symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sci Food Agric. J Sci Food Agric.* 2012 Mar 15; 92(4):862-9.
  58. Herrero-Beaumont G, et al. The reverse glucosamine sulfate pathway: application in knee osteoarthritis. *Expert Opin Pharmacotherapy.* 2007 Feb; 8(2):215-25.
  59. Rajapakse N, et al. Sulfated glucosamine inhibits MMP-2 and MMP-9 expressions in human fibrosarcoma cells. *Bioorg Med Chem.* 2007 Jul 15; 15(14):4891-6.
  60. Chan PS, Caron JP, Orth MW. Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on bovine cartilage explant under long-term culture conditions. *Am J Vet Res.* 2007 Jul; 68(7):709-15.
  61. Hua Hong , Yu-Kyoung Park, Mi-Sun Choi, Nam-HeeRyu, Dae-Kyu Song, Seong-II Suh, Ki-Young Nam, Gy-Young Park, Byeong-Churl Jang. Differential down-regulation of COX-2 and MMP-13 in human skin fibroblasts by glucosamine-hydrochloride. *J Dermatol Sci.* 2009 Oct; 56(1):43-50.
  62. Rafi MM, Yadav PN, Rossi AO. Glucosamine inhibits LPS-induced COX-2 and iNOS expression in mouse macrophage cells (RAW 264.7) by inhibition of p38-MAP kinase and transcription factor NF-kappaB. *Mol Nutr Food Res.* 2007 May; 51(5):587-93.
  63. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nuesch E, Villiger PM, Welton NJ, Reichenbach S, Trelle S. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ.* 2010 Sep 16; 341:c4675.
  64. Jos Runhaar , Rianne M Rozendaal , Marienke van Middelkoop , Hans J W Bijlsma , Michael Doherty , Kryisia S Dziedzic , L Stefan Lohmander , Timothy McAlindon , Weiya Zhang , SitaBiermaZeinstra .Subgroup analyses of the effectiveness of oral glucosamine for knee and hip osteoarthritis: a systematic review and individual patient data meta-analysis from the OA trial bank. *Ann Rheum Dis.* 2017 Nov; 76(11):1862-1869.
  65. Xiaoyue Zhu , Dandong Wu , Lingli Sang , Yidan Wang , Yi Shen , Xun-Zhuang , Minjie Chu , Liying Jiang .Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* Jul-Aug 2018; 36(4):595-602.
  66. Erickson JM, Messer TM. Glucosamine and chondroitin sulfate treatment of hand osteoarthritis. *J Hand Surg Am.* 2013 Aug; 38(8):1638-40.
  67. Tenti S, Giordano N, Mondanelli N, Giannotti S, Maheu E, Fioravanti A.A retrospective observational study of glucosamine sulfate in addition to conventional therapy in hand osteoarthritis patients compared to conventional treatment alone. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Jun;32(6):1161-1172.
  68. Philip Wilkens ,Inger B Scheel, Oliver Grundnes, Christian Hellum, Kjers-tiStorheim. Effect of glucosamine on pain-related disability in patients with chronic low back pain and degenerative lumbar osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 Jul 7; 304(1):45-52.
  69. Shankland WE 2nd. The effects of glucosamine and chondroitin sulfate on osteoarthritis of the TMJ: a preliminary report of 50 patients. *Cranio.* 1998 Oct;16(4):230-5.
  70. Thie NM, Prasad NG, Major PW. Evaluation of glucosamine sulfate compared to ibuprofen for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized double blind controlled 3 month clinical trial. *J Rheumatol* 2001 Jun;28(6):1347-55.
  71. Cahlin BJ, Dahlström L. No effect of glucosamine sulfate on osteoarthritis in the temporomandibular joints—a randomized, controlled, short-term study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011 Dec; 112(6):760-6.
  72. Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE, Felson DT. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2267-2277.
  73. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002; 162:2113-23.
  74. SG Kirkham, RK Samarasinghe. Review article: Glucosamine. *Journal of Orthopaedic Surgery* 2009; 17(1):72-6.
  75. Kelly GS. The role of glucosamine sulfate and chondroitin sulfates in the treatment of degenerative joint disease. *Altern Med Rev.* 1998;3(1):27-39
  76. Long-term effects of glucosamine/ chondroitin sulfate on the progression of structural changes in knee osteoarthritis: 6-year follow-up data from the osteoarthritis initiative. Raynauld JP1, Pelletier JP1, Abram F2, Delorme P3, Martel-Pelletier J1. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Feb 16.
  77. Yang W, Sun C, He SQ, Chen JY, Wang Y, Zhuo Q. The Efficacy and Safety of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis-a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* 2021 Jul; 36(7):2085-2093.
  78. Management of Osteoarthritis of theKnee (Non-Arthroplasty) Evi-

- dence-Based Clinical Practice Guideline. Adopted by: The American Academy of Orthopedic Surgeons Board of Directors, August 31, 2021 (<https://www.aaos.org/globalassets/quality-and-practice-resources/osteoarthritis-of-the-knee/oak3cpg.pdf>).
79. Jiang Minghao Zhao , Xiang Chen , Ke Cheng , Qingming Shi , Kun Peng. Anserine and glucosamine supplementation attenuates the levels of inflammatory markers in rats with rheumatoid arthritis. 2020 Mar 20;10(1):57.
  80. Wei Dai , Chang Qi , Shasha Wang. Synergistic effect of glucosamine and vitamin E against experimental rheumatoid arthritis in neonatal rats. *Biomed Pharmacotherapy*. 2018 Sep;105:835-840
  81. Hiroshi Nakamura , Kayo Masuko, Kazuo Yudoh, Tomohiro Kato, Toshikazu Kamada, Tooru Kawahara. Effects of glucosamine administration on patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2007 Jan; 27(3):213-8.
  82. B J Dascombe , M Karunaratna, J Cartoon, B Fergie, C Goodman. Nutritional supplementation habits and perceptions of elite athletes within a state-based sporting institute. *J Sci Med Sport*. 2010 Mar; 13(2):274-80.
  83. Gorsline RT, Kaeding CC. The use of NSAIDs and nutritional supplements in athletes with osteoarthritis: prevalence, benefits, and consequences. *Clin Sports Med*. 2005 Jan; 24(1):71-82.
  84. Vad V, et al. Exercise recommendations in athletes with early osteoarthritis of the knee. *Sports Med*. 2002;32(11):729-39.
  85. Karin Schepman , Raoul H. H. Engelbert, Milanka M. Visser, Changlong Yu, Rien de Vos. Kashin Beck Disease: more than just osteoarthrosis. *Int Orthop*. 2011 May; 35(5): 767–776.
  86. Yue J, et al. Chondroitin sulfate and/or glucosamine hydrochloride for Kashin-Beck disease: a cluster-randomized, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage* 2012 Jul; 20(7):622-9.
  87. Zhang YX, et al. Effects of chondroitin sulfate and glucosamine in adult patients with Kashin-Beck disease. *Clin Rheumatol*. 2010 Apr; 29(4):357-62.
  88. Liu W, et al. Kashin-Beck disease in Sichuan, China: report of a pilot open therapeutic trial. *J Clin Rheumatol*. 2012 Jan; 18(1):8-14.
  89. Zhi-Hao Li et al. Associations of regular glucosamine use with all-cause and cause-specific mortality: a large prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):829-836.
  90. Bell GA, Kantor ED, Lampe JW, et al. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol* 2012; 27:593–603.
  91. Ma H, Li X, Sun D, et al. Association of habitual glucosamine use with risk of cardiovascular disease: prospective study in UK Bio bank. *BMJ* 2019; 365:l1628.
  92. Imagawa K, de Andrés MC, Hashimoto K, et al. The epigenetic effect of glucosamine and a nuclear factor-kappa B (NF-κB) inhibitor on primary human chondrocytes—implications for osteoarthritis. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 405:362–7.
  93. Largo R, Alvarez-Soria MA, Díez-Ortego I, et al. Glucosamine inhibits IL-1β-induced NF κB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2003; 11:290–8.
  94. Kantor ED, Lampe JW, Vaughan TL, et al. Association between use of specialty dietary supplements and C-reactive protein concentrations. *Am J Epidemiol* 2012; 176:1002–13.
  95. Largo R, Martínez-Calatrava MJ, Sánchez-Pernaute O, et al. Effect of a high dose of glucosamine on systemic and tissue inflammation in an experimental model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297:H268–7.
  96. Weimer S, Priebs J, Kuhlow D, et al. D-Glucosamine supplementation extends life span of nematodes and of ageing mice. *Nat Commun* 2014; 5:3563.
  97. Fung TT, van Dam RM, Hankinson SE, et al. Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Ann Intern Med* 2010; 153:289–98.
  98. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018; 3:e419–28.
  99. Heather C Gray, Patricia S Hutcheson, Raymond G Slavin. Is glucosamine safe in patients with seafood allergy? *Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug; 114(2):459-60.
  100. Marshall S, Bacote V, Traxinger R. Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *J Biol Chem*. 1991; 266:4706–4712.
  101. Copeland RJ, Bullen JW, Hart GW. Cross-talk between GlcNAcylation and phosphorylation: roles in insulin resistance and glucose toxicity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008; 295:E17–E28.
  102. Marshall S, Nadeau O, Yamasaki K. Dynamic actions of glucose and glucosamine on hexosamine biosynthesis in isolated adipocytes: differential effects on glucosamine 6-phosphate, UDP-N-acetyl glucosamine, and ATP levels. *J Biol Chem*. 2004; 279:35313–35319.
  103. Heart E, Choi WS, Sung CK. Glucosamine-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 278:E103–E112.
  104. Simon RR, et al. A comprehensive review of oral glucosamine use and effects on glucose metabolism in normal and diabetic individuals. *Diabetes Metab Res Rev* 2011 Jan;27(1):14-27.
  105. Hirayama BA, Loo DD, Díez-Sampedro A, et al. Sodium-dependent reorganization of the sugar-binding site of SGLT1. *Biochemistry*. 2007; 46:13391–1406.
  106. Albert SG, Oiknine RF, Parseghian S, Mooradian AD, Haas MJ, McPherson T. The effect of glucosamine on serum HDL cholesterol and apolipoprotein AI levels in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:2800–2803.
  107. Yu JG, Boies SM, Olefsky JM. The effect of oral glucosamine sulfate on insulin sensitivity in human subjects. *Diabetes Care*. 2003; 26:1941–1942.
  108. Scroggie DA, Albright A, Harris MD. The effect of glucosamine-chondroitin supplementation on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial. *Arch Intern Med*. 2003; 163:1587–1590.
  109. Monauni T, Zenti MG, Cretti A, et al. Effects of glucosamine infusion on insulin secretion and insulin action in humans. *Diabetes*. 2000; 49:926–935.
  110. MamtaBishnoi ,Ankit Jain , PoojaHurkat , Sanjay K Jain .Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis. *Glycoconj J*. 2016 Oct; 33(5):693-705.
  111. Matthew Butawan , Rodney L Benjamin , Richard J Bloomer Methylsulfonylmethane: Applications and Safety of a Novel Dietary Supplement. *Nutrients*. 2017 Mar 16; 9(3):290.
  112. Sakai-Kashiwabara, M., and K. Asano. 2013. Inhibitory action of quercetin on eosinophil activation in vitro. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013:1.
  113. Zhu, S., H. Wang, J. Zhang, C. Yu, C. Liu, H. Sun, Y. Wu, Y. Wang, and X. Lin. 2019. Antiasthmatic activity of quercetin glycosides in neonatal asthmatic rats. *3 Biotech* 9 (5):189.
  114. Townsend, E. A., and C. W. Emala. 2013. Quercetin acutely relaxes airway smooth muscle and potentiates b-agonist-induced relaxation via dual phosphodiesterase inhibition of PLCβ and PDE4. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 305 (5):L396–L403.
  115. CosimaChrubasik , Basil D Roufogalis, Ulf Müller-Ladner, SigrunChrubasik.A systematic review on the Rosa canina effect and efficacy profiles. *Phytotherapy Res*. 2008 Jun; 22(6):725-33.





## 56. Βρομελαΐνη

### Εισαγωγή

Με τον όρο «βρομελαΐνη» (ή μπρομελαΐνη, ή βρομελίνη), εννοούμε το ακατέργαστο υδατικό διάλυμα προέρχεται από τον μίσχο και τον καρπό του ανανά (Ananas comosus) <sup>(1,2)</sup>.

Η βρομελαΐνη αποτελεί ένα μείγμα διαφόρων ενζύμων (ενδοπεπτιδάσες θειόλης οι οποίες αποτελούν τα κύρια δραστικά ένζυμα, φωσφατάσες, γλυκοσιδάση, υπεροξειδάσες, κυτταρινάσες), γλυκοπρωτεϊνών, υδατανθράκων και αρκετών αναστολέων πρωτεάσης (όπως η κυστατίνη) <sup>(3)</sup>. Η σύσταση και τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της βρομελαΐνης του μίσχου (stem bromelain-SBM) διαφέρουν αυτών του καρπού (fruit bromelain-FBM) <sup>(1)</sup>.

Επί παραδείγματι η πρωτεολυτική δραστηριότητα της βρομελαΐνης του μίσχου είναι ισχυρότερη αυτής του καρπού και εμφανίζεται όψιμα σε pH που κυμαίνεται από 4,5 έως 9,8 και θερμοκρασία 50 - 60 °C. Οι αντίστοιχες φυσικοχημικοί παράμετροι για την βρομελαΐνη του καρπού είναι pH που κυμαίνεται από 3 έως 8 και θερμοκρασία 37 - 70 °C. Σχεδόν το σύνολο των μελετών ωστόσο διεξήχθησαν με βρομελαΐνη από τον μίσχο του ανανά. Αυτό οφείλεται στο ότι ο μίσχος, εν αντιθέσει με τον καρπό του ανανά, αποτελεί μια φθνή πρώτη ύλη <sup>(5)</sup>. Ως εκ τούτου έχει παγιωθεί βιβλιογραφικά, όταν αναφερόμαστε στη βρομελαΐνη να εννοούμε την βρομελαΐνη του μίσχου.

Η βρομελαΐνη ήταν γνωστή ήδη από το 1875 <sup>(6)</sup> και χρησιμοποιείται ευρέως σε μεθόδους παραδοσιακής Ιατρικής. Στη βρομελαΐνη έχουν αποδοθεί σημαντικές φαρμακολογικές ιδιότητες (όπως η ινωδογονολυτική δράση και η ενίσχυση της απορρόφησης των αντιβιοτικών)<sup>(2,7,8)</sup> και θεραπευτικές εφαρμογές σε ένα μεγάλο εύρος παθήσεων (όπως η ιγμορίτιδα, το χειρουργικό τραύμα, η θρομβοφλεβίτιδα, η πνευμονοφρίτιδα, η στηθάγχη και η βρογχίτιδα) <sup>(9,10)</sup>. Το ενδιαφέρον γύρω από την βρομελαΐνη αναζωπυρώθηκε προσφάτως ως ενζυμική θεραπεία για τους ογκολογικούς ασθενείς <sup>(11)</sup> και ως τροποποιητικό παράγοντα του υπερφλεγμονώδους συνδρόμου της COVID-19 λοίμωξης <sup>(12-14)</sup>.

### Φυσικοχημικά χαρακτηριστικά Βρομελαΐνης

Όπως προαναφέρθηκε η βρομελαΐνη αποτελεί ένα μείγμα:

- διαφόρων ενζύμων (ενδοπεπτιδάσες θειόλης, φωσφατάσες, γλυκοσιδάση, υπεροξειδάσες, κυτταρινάσες),

- γλυκοπρωτεϊνών,
- υδατανθράκων και
- αναστολέων πρωτεάσης.

Μεταξύ των ενζύμων της βρομελαΐνης, οι ενδοπεπτιδάσες θειόλης αποτελούν τα κύρια δραστικά ένζυμα, καθώς προσδίδουν στην βρομελαΐνη τις χαρακτηριστικές πρωτεολυτικές της ιδιότητες <sup>(3)</sup>. Έχουν απομονωθεί 8 βασικές πεπτιδάσες, μεταξύ των οποίων η αναναινη (Ananain) και η κομοσαΐνη (Comosain) θεωρούνται ως οι πιο δραστικές <sup>(15)</sup>.

Η δραστηριότητα των πεπτιδασών της βρομελαΐνης εμφανίζεται σε pH που κυμαίνεται από 4,5 έως 9,8 <sup>(16)</sup> και αφορά ένα σημαντικό εύρος υποστρωμάτων το οποίο εκτείνεται από αμύδια και πεπτιδία χαμηλού μοριακού βάρους έως πρωτεΐνες υψηλού μοριακού βάρους, όπως η φιμπρίνη, η αλβουμίνη, η καζεΐνη, η αγγειοτενσίνη II και η βραδυκινίνη.

Οι φυτικές πεπτιδάσες ανευρίσκονται σε σαρκοφάγα φυτά στα πλαίσια πέψης εντόμων και μικροβίων, (τα οποία αποτελούν πηγές αζώτου και φωσφόρου για τον μεταβολισμό τους). Ο λόγος για τον οποίο, πεπτιδάσες με τόσο ευρύ φάσμα πρωτεολυτικής δραστηριότητας ανευρίσκονται στον ανανά παραμένει αδιευκρίνιστος <sup>(3)</sup>. Ο ανανάς αποτελεί επίφυτο, δηλαδή αναπτύσσεται πάνω σε άλλα φυτά, χωρίς ωστόσο να παρασιτεί επί του φυτού στο οποίο αναπτύσσεται καθώς δεν απομυζεί από αυτό θρεπτικά συστατικά. Η λήψη θρεπτικών συστατικών γίνεται από το βρόχινο νερό, το οποίο συγκεντρώνεται στα φύλλα του ανανά. Τα φύλλα του ανανά έχουν χαρακτηριστικό σχήμα (σαν χωνί/funnel-type) βοηθώντας στον σχηματισμό δεξαμενών βρόχινου νερού (phytotelmata), από τις οποίες παρέχεται στον ανανά το αναγκαίο άζωτο και ο φώσφορος για την ανάπτυξη του. Πιθανώς η παραγωγή πεπτιδασών από τα φύλλα του ανανά να οφείλεται αντιδραστικά στην επαφή τους με το βρόχινο νερό <sup>(2)</sup>. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από πειραματικά ευρήματα, σύμφωνα με τα οποία τα φύλλα αντιδρούν σε μηχανικά ερεθίσματα παράγοντας πεπτιδάσες <sup>(17)</sup>.

### Βρομελαΐνη στα συμπληρώματα διατροφής

Η διατροφική πρόσληψη βρομελαΐνης γίνεται πρωτίστως μέσω των συμπληρωμάτων διατροφής καθώς η ποσότητα βρομελαΐνης που περιέχεται σε ένα μέσο συμπλήρωμα, είναι πολύ υψηλότερη αυτής που λαμβάνεται μέσω της κατανάλωσης ανανά. Επιπροσθέτως η βρομελαΐνη των συμπληρωμάτων είναι διαφορετικής συστάσεως και ως εκ τούτου διαφορετικής δραστηριότητας από την βρομελαΐνη του καρπού, καθώς παράγεται

από τον μίσχο.

Η εξαγωγή του υδατικού διαλύματος του μίσχου του ανανά ακολουθεί την φυγοκέντρηση και το φιλτράρισμα της πρώτης ύλης. Εν συνεχεία η απομόνωση της βρομελαΐνης γίνεται με 3 μεθόδους (**Εικόνα 56.1**):

1. με τεχνικές χρωματογραφίας <sup>(18-20)</sup>,
2. με ανάστροφη μικκυλιακή εξαγωγή (Reverse micellar extraction (RME) <sup>(21)</sup>,
3. με υγρή - υγρή εκχύλιση (Aqueous Two-Phase System (ATPS) <sup>(22)</sup>.

Η βρομελαΐνη που προκύπτει ως το τελικό προϊόν της διαδικασίας εκχύλισης είναι σε μορφή σκόνης κιτρινωπού χρώματος, η οποία εν συνεχεία χρησιμοποιείται για την παρασκευή διαφόρων φαρμακοτεχνικών μορφών (ταμπλετών, καψουλών κλπ). Καθώς η βρομελαΐνη αποτελεί ένα σύμπλοκο ενζύμων η δραστηριότητα του τελικού προϊόντος καθορίζεται όχι από το καθαρό βάρος αλλά από την ενζυμική δραστηριότητα, η οποία προσδιορίζεται με διαφορετικά υποστρώματα όπως η καζεΐνη (Casein Digestion Units (CDU), η ζελατίνη (Gelatin Digestion Units (GDU) ή τα χρωμογόνα τριπεπτίδια <sup>(2,15,23,24)</sup>

## Μεταβολισμός Βρομελαΐνης

### Απορρόφηση Βρομελαΐνης

Παρά το γεγονός ότι αποτελεί σύμπλεγμα ενζύμων πρωτεϊνικής συστάσεως η βρομελαΐνη παραμένει αναλλοίωτη κατά την διέλευση της από το στόμαχο. Η απορρόφηση της βρομελαΐνης λαμβάνει χώρα στο εγγύς τμήμα του λεπτού εντέρου και παρουσιάζει 2 βασικά χαρακτηριστικά, που εξηγούν εν πολλοίς και την βιολογική της δράση:

1. Το ποσοστό της βρομελαΐνης που απορροφάται είναι αρκετά υψηλό (ανέρχεται στο 40% περίπου της βρομελαΐνης που λαμβάνεται από του στόματος) <sup>(25)</sup>.
2. Η βρομελαΐνη που απορροφάται παραμένει δομικά αναλλοίωτη. Το γεγονός αυτό διασφαλίζει ότι διατηρεί την ενζυμική της δραστηριότητα κατά την είσοδο στη συστηματική κυκλοφορία <sup>(26)</sup>.

### Συστηματική κυκλοφορία και ιστική κατανομή Βρομελαΐνης

Τα επίπεδα της βρομελαΐνης στη συστηματική κυκλοφορία κορυφώνονται, περίπου μια ώρα μετά την από του στόματος χορήγηση <sup>(3)</sup>, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής κυμαίνεται από 6 έως 9 ώρες.

Στο πλάσμα η βρομελαΐνη συνδέεται με τις αντί-πρωτεΐνες, α2-μακροσφαιρίνη και α1-αντιχυμοθρυψίνη <sup>(26)</sup>, χωρίς ωστόσο αυτό να επηρεάζει την ενζυμική δραστηριότητα της <sup>(27)</sup>.

Η βρομελαΐνη διέρχεται μέσω των κυτταρικών μεμβρανών παραμένοντας δομικά αναλλοίωτη <sup>(28-30)</sup>, κάτι που διασφαλίζει την διατήρηση της ενζυμικής της δράσης σε ενδοκυττάριο περιβάλλον.

## Βιολογικές δράσεις Βρομελαΐνης

### Μηχανισμοί δράσης της Βρομελαΐνης

Οι βιολογικές δράσεις της βρομελαΐνης αναλόγως του μηχανισμού με τον οποίο επηρεάζουν τα βιολογικά συστήματα διακρίνονται σε πρωτεολυτικές και μη πρωτεολυτικές (**Εικόνα 56.2**).

Εν αντιθέσει μάλιστα με την κοινή πεποίθηση που έχει καθιερώσει την βρομελαΐνη ως πρωτεολυτικό ενζυμικό σύμπλοκο, οι μη πρωτεολυτικές επιδράσεις εμπλέκονται στην πλειοψηφία των βιολογικών δράσεων της <sup>(31)</sup>.

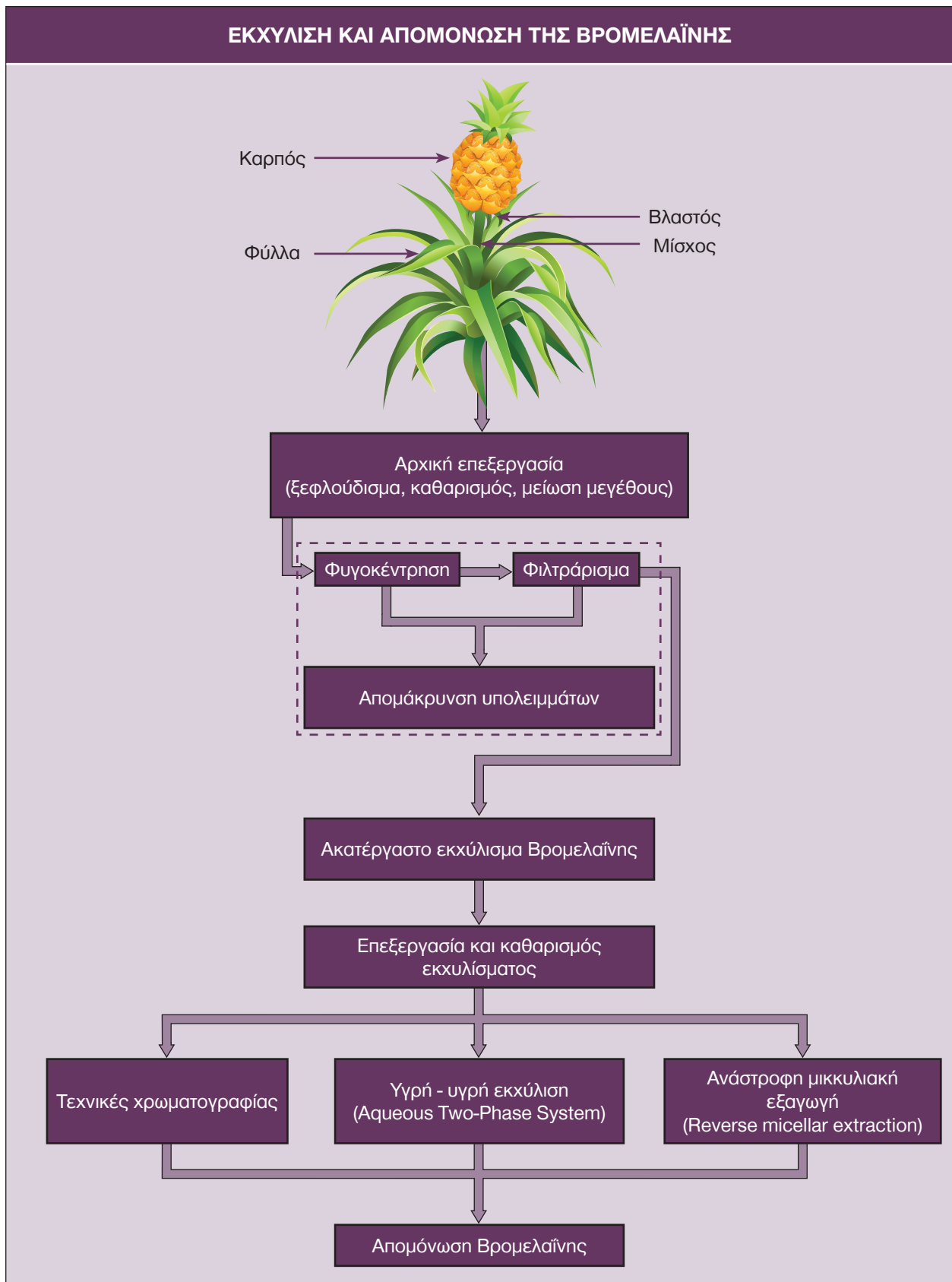
#### Πρωτεολυτική δράση Βρομελαΐνης

Η πρωτεολυτική δράση της βρομελαΐνης εμφανίζεται εντός του γαστρεντερικού αυλού, στη συστηματική κυκλοφορία και σε κυτταρικό επίπεδο. Η πρωτεολυτική επίδραση της βρομελαΐνης εντός του γαστρεντερικού αυλού, επιτρέπει τη χρήση της ως πεπτικό ένζυμο <sup>(32)</sup>. Στη συστηματική κυκλοφορία οι σημαντικότερες πρωτεολυτικές επιδράσεις αφορούν στην υδρόλυση της βραδυκινίνης (η οποία συμβάλλει στην αντιφλεγμονώδη δράση της βρομελαΐνης) <sup>(33)</sup> και στην μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη (η οποία συμβάλλει στην ινωδολυτική δράση της βρομελαΐνης) <sup>(34)</sup>. Τέλος στο ενδοκυττάριο περιβάλλον η βρομελαΐνη προκαλεί πρωτεολυτική αποδόμηση του υποδοχέα των προηγμένων τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (RAGE), μειώνοντας τις βλαπτικές επιδράσεις των AGEs <sup>(35)</sup>.

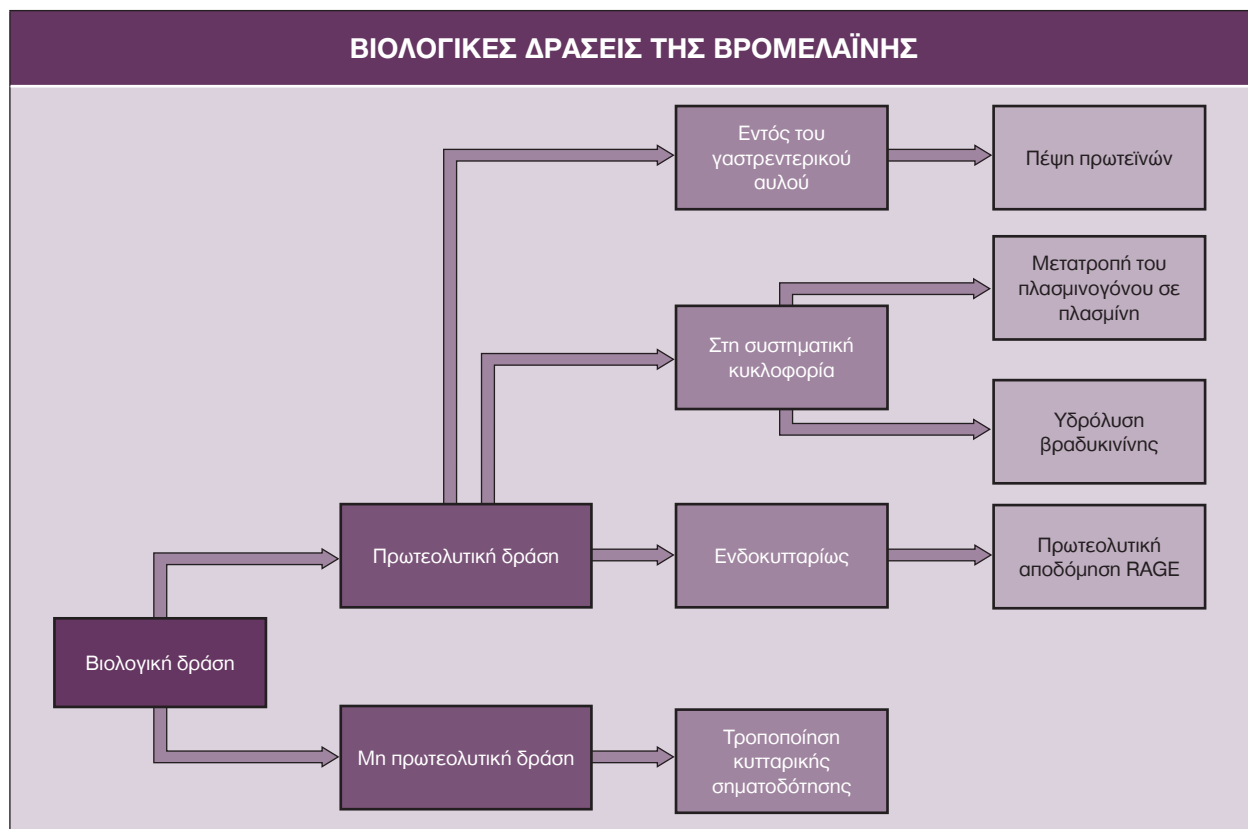
#### Μη πρωτεολυτική δράση Βρομελαΐνης

Οι μη πρωτεολυτικές επιδράσεις της βρομελαΐνης φαίνεται ότι επάγονται μέσω της ικανότητας της να εισέρχεται αναλλοίωτη εντός του κυτταρικού περιβάλλοντος, επηρεάζοντας μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης (π.χ. το μονοπάτι του NF-κΒ <sup>(36)</sup>).

Η επίδραση της βρομελαΐνης επί της κυτταρικής σηματοδότησης τροποποιεί την έκφραση ενός μεγάλου αριθμού πρωτεϊνών οι οποίες εμπλέκονται σε μια πληθώρα φυσιολογικών και παθολογικών βιολογικών λειτουργιών, όπως η φλεγμονώδης και η ανοσολογική απόκριση, ο κυτταρικός κύκλος, η αγγειογένεση και η μετάσταση <sup>(37)</sup>.



Εικόνα 56.1: Διαδικασία εκχύλισης και απομόνωσης της Βρομελαΐνης.



Εικόνα 56.2: Οι βιολογικές δράσεις της Βρομελαΐνης.

Αξίζει να επισημανθεί ότι οι περισσότερες περιγραφείς βιολογικές δράσεις της βρομελαΐνης προκύπτουν από *in vitro* μελέτες και μελέτες σε ζωικά πειραματικά μοντέλα. Ως εκ τούτου παραμένει ασαφές το κατά πόσον μεταφράζονται σε συγκεκριμένο κλινικό όφελος. Επί παραδείγματι η ινωδολυτική δράση της βρομελαΐνης είναι πιο ισχυρή σε *in vitro* πειράματα στα οποία χρησιμοποιήθηκε καθαρό διάλυμα ινωδογόνου, παρά σε *in vivo* πειράματα. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην σύνδεση της βρομελαΐνης με τις αντί-πρωτεϊνάσες του πλάσματος που μειώνουν την πρωτεολυτική της δράση.

### Τροποποιητική δράση επί της φλεγμονώδους και ανοσολογικής απόκρισης

Η τροποποιητική επίδραση της βρομελαΐνης επί της φλεγμονώδους και ανοσολογικής απόκρισης αποτελεί μια από τις καλύτερα τεκμηριωμένες βιολογικές της δράσεις<sup>(37)</sup>. Συγκεκριμένα η βρομελαΐνη:

1. Μειώνει την παραγωγή της προ-φλεγμονώδους προσταγλανδίνης PGE-2 και της θρομβοξάνης B2 μέσω αναστολής του σηματοδοτικού μονοπατιού του NF-κB και της μείωσης της έκφρασης της COX-2<sup>(38,39)</sup>.
2. Σε καταστάσεις οξέος κυτταρικού στρες αυξάνει την παραγωγή IL-1β, IL-6, INF-γ και TNF-α<sup>(40-42)</sup>. Αντιθέτως επί φλεγμονής που οφείλεται σε υπερπαραγωγή κυτταροκινών μειώνει την παραγωγή IL-1β, IL-6 και TNF-α<sup>(43-45)</sup>. Μάλιστα η ανασταλτική επίδραση της βρομελαΐνης στην υπερπαραγωγή κυτταροκινών επί συστηματικής φλεγμονής αποτελεί τον μηχανισμό πίσω από την πιθανή προστατευτική επίδραση της στο υπερφλεγμονώδες σύνδρομο της COVID-19 λοίμωξης<sup>(12-14)</sup>.
3. Τροποποιεί *in vitro* and *in vivo* τις αποκρίσεις των T-λεμφοκυττάρων<sup>(42)</sup>. Η τροποποίηση της T-κυτταρικής απόκρισης οφείλεται εν μέρει στην αναστολή έκφρασης του CD44 αντιγόνου επιφανείας των T κυττάρων<sup>(46)</sup>, το οποίο εμπλέκεται στην προσκόλληση των T-κυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα και στην μετανάστευση τους στο σημείο της φλεγμονής<sup>(47,48)</sup>. Επιπροσθέτως η βρομελαΐνη ενεργοποιεί τα NK κύτταρα και μειώνει την ενεργοποίηση των T-βοηθητικών κυττάρων<sup>(49,50)</sup>.
4. Ενισχύει την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων από τα B-λεμφοκύτταρα<sup>(13)</sup>.
5. Προκαλεί πρωτεολυτική αποδόμηση του υποδοχέα των προηγμένων τελικών προϊόντων γλυκοζυλιώ-

σης (RAGE), μειώνοντας τις βλαπτικές επιδράσεις των AGEs<sup>(35)</sup>.

## Αντικαρκινική δράση

Η αντικαρκινική δράση αποτελεί μια από τις πιο ενδιαφέρουσες βιολογικές ιδιότητες της βρομελαΐνης και προκύπτει κυρίως ως απόρροια της επίδρασης σε σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, της απόπτωσης, της αγγειογένεσης και της μετάστασης.

Όπως προκύπτει από πληθώρα *in vitro* πειραματικών δεδομένων η βρομελαΐνη:

1. Επάγει επιλεκτικά απόπτωση σε καρκινικά κύτταρα μέσω αύξησης της έκφρασης του p53 και της ενεργοποίησης της μιτοχονδριακής αποπτωτικής οδού (αύξηση της έκφρασης του Bax και της απελευθέρωσης του κυτοχρώματος c)<sup>(51)</sup>. Επιπροσθέτως μειώνει τη δραστηριότητα των ρυθμιστών της κυτταρικής επιβίωσης (όπως η κινάση σερίνης / θρεονίνης Akt) προάγοντας την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων<sup>(52)</sup>.
2. Μειώνει το μεταστατικό δυναμικό του όγκου επηρεάζοντας τη μεταστατική διαδικασία σε πολλαπλά σημεία<sup>(53)</sup>. Μπλοκάροντας την ενεργοποίηση του NF-κB ασκεί ανασταλτική επίδραση στις πρωτεΐνες προσκόλλησης της κυτταρικής επιφάνειας κυττάρων, οι οποίες είναι απαραίτητες για την κυτταρική προσκόλληση και μετανάστευση<sup>(54)</sup>. Επιπροσθέτως αναστέλλει την έκφραση της μεταλλοπρωτεϊνάσης μήτρας 9 (MMP-9) η οποία είναι απαραίτητη για την διείσδυση των καρκινικών κυττάρων στο μεσοκυττάριο χώρο που περιβάλλει τον πρωτοπαθή όγκο<sup>(55,56)</sup>.
3. Προκαλεί αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων<sup>(57,58)</sup> τα οποία συσσωρεύονται γύρω από τον όγκο προστατεύοντας τον από την ανοσολογική επιτήρηση<sup>(59)</sup>. Η αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων προκαλεί έκθεση των καρκινικών στους μηχανισμούς ανοσοεπιτήρησης του οργανισμού<sup>(37)</sup>.
4. Εμφανίζει αντί-αγγειογενετική δράση σε διάφορες κυτταρικές σειρές<sup>(37,60)</sup>, ασκώντας ρυθμιστική επίδραση σε πληθώρα προ-αγγειογενετικών παραγόντων, ενζύμων και μεταγραφικών παραγόντων, όπως ο bFGF, ο VEGF, η angiopoietin-1, η angiopoietin-2, η COX-2, η MMP-9, AP-1 και ο NF-κB<sup>(61,62)</sup>.

Οι παραπάνω μηχανισμοί επιβεβαιώθηκαν σε μελέτες που διεξήχθησαν σε σειρές καρκινικών κυττάρων μαστού<sup>(63)</sup>, μελανώματος<sup>(64)</sup>, επιδερμοειδούς καρκινώμα-

τος<sup>(64)</sup>, παχέος εντέρου<sup>(65)</sup>, παγκρέατος<sup>(66)</sup> και ήπατος<sup>(66)</sup>.

## Αντιδιαρροϊκή δράση

Σε ζωικά πειραματικά μοντέλα η χορήγηση βρομελαΐνης μειώνει την βαρύτητα της λοιμώδους διάρροιας από *Vibrio cholerae* και *Escherichia coli*. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν:

1. Την αλληλεπίδραση της βρομελαΐνης με τις εντερικές εκκριτικές οδούς σηματοδότησης<sup>(67)</sup>.
2. Την ανασταλτική επίδραση της βρομελαΐνης στην προσκόλληση των παθογόνων στο εντερικό επιθήλιο, μέσω πρωτεολυτικής τροποποίησης των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων προσκόλλησης<sup>(68,69)</sup>.

## Ενίσχυση της δράσης των αντιβιοτικών

Η ενίσχυση της δράσης των αντιβιοτικών αποτελεί μια από τις παλαιότερα περιγραφείσες βιολογικές δράσεις της βρομελαΐνης<sup>(69)</sup>. Οι κατηγορίες των αντιβιοτικών που έχουν μελετηθεί είναι οι τετρακυκλίνες και η αμοξυκιλλίνη<sup>(70-72)</sup>. Η ενίσχυση της βιοδιαθεσιμότητας εμφανίζεται τόσο σε από του στόματος, όσο και σε υποδόρια και ενδομυϊκή χορήγηση<sup>(69)</sup> και οφείλεται στην ικανότητα της βρομελαΐνης να αυξάνει την διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών. Εκτός των αντιβιοτικών, σε πειραματικά μοντέλα επίμυων η βρομελαΐνη έχει αυξήσει την διάρκεια δράσης της πεντοβαρβιτάλης<sup>(50)</sup>, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ενίσχυση της απορρόφησης και βιοδιαθεσιμότητας δεν περιορίζεται μόνο στα αντιβιοτικά αλλά πιθανώς αφορά ευρύτερες κατηγορίες φαρμακευτικών ουσιών (δείτε).

## Βρομελαΐνη στην κλινική πράξη

Εν αντιθέσει με το μεγάλο εύρος των βιβλιογραφιών δεδομένων που περιγράφουν τις βιολογικές δράσεις της βρομελαΐνης σε πειραματικά μοντέλα, ο αριθμός των κλινικών μελετών σε ανθρώπους είναι αρκετά περιορισμένος και αφορά ως επί το πλείστον μικρού μεγέθους ή περιπτωσιολογικές μελέτες<sup>(69)</sup>.

## Χρόνια λειχνοειδής πιτυρίαση (Pityriasis Lichenoides Chronica -PLC)

Η χρόνια λειχνοειδής πιτυρίαση αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη δερματοπάθεια αγνώστου αιτιολογίας<sup>(73)</sup>. Οι πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες της χρόνιας φλεγμονής περιλαμβάνουν είτε λοιμώδεις παράγοντες (π.χ. Παρβοϊός B19)<sup>(74,75)</sup>, είτε T-κυτταρική δυσκρασία, είτε αγγειίτιδα από υπερευαισθησία και οι θεραπευτικές επιλογές στοχεύουν στην τροποποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης.

Σε μια μικρού μεγέθους κλινική μελέτη 8 ασθενών με PLC, ορισμένοι εκ των οποίων ήταν ανθεκτικοί στις κλασσικές θεραπείες, η χορήγηση βρομελαΐνης για 3 μήνες (40 mg ημερησίως x 3 τον 1<sup>ο</sup> μήνα, 40 mg ημερησίως x 2 τον 2<sup>ο</sup> μήνα, 40 mg ημερησίως x 1 τον 3<sup>ο</sup> μήνα) συνοδεύτηκε από πλήρη υποστροφή των βλαβών στο σύνολο των ασθενών από τον πρώτο μήνα θεραπείας (73). Η μείωση της δόσης συνοδεύτηκε από μερική υποτροπή των βλαβών σε 2 ασθενείς, στους οποίους όμως η εκ νέου αύξηση οδήγησε σε πλήρη ύφεση.

Ο σχεδιασμός της μελέτης στηρίχθηκε στο ότι οι αντιφλεγμονώδεις και ανοσορυθμιστικές ιδιότητες της βρομελαΐνης προσομοιάζουν των ιδιοτήτων των κύριων θεραπειών που χρησιμοποιούνται στη χρόνια λειχνοειδή πιτυρίδα (κορτικοειδή και τετρακυκλίνες). Στην κλινική αποτελεσματικότητα πιθανώς εμπλέκονται και οι αντιϊκές ιδιότητες της βρομελαΐνης καθώς η πρωτεολυτική επίδραση της επί των πρωτεϊνών του κυτταρικού φακέλου του Παρβοϊού Β19 μειώνει την μολυσματικότητα του (76). Η υψηλή κλινική αποτελεσματικότητα και το υψηλό προφίλ ασφάλειας της βρομελαΐνης, την καθιστούν ως μια επιπρόσθετη θεραπευτική επιλογή για πάσχοντες από PLC (73).

## Εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα και ρευματοειδής αρθρίτιδα

Ήδη από την δεκαετία του `60 η βρομελαΐνη είχε χρησιμοποιηθεί ως αποιδηματική/αναλγητική θεραπεία σε πάσχοντες από εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα και ρευματοειδή αρθρίτιδα (77). Εντούτοις και παρά το γεγονός ότι η αρθρίτιδα αποτελεί την κύρια πάθηση για την οποία η βρομελαΐνη χρησιμοποιείται ως μη συνταγογραφούμενο σκεύασμα, τα βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση της είναι εξαιρετικά περιορισμένα. Στην πιο αξιόπιστη διεξαχθείσα μελέτη που περιελάμβανε 103 ασθενείς με εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα γόνατος η χορήγηση συνδυασμού βρομελαΐνης, ρουτίνης και θρυψίνης ήταν εξίσου κλινικά αποτελεσματική στην μείωση του οιδήματος και του άλγους της πάσχουσας άρθρωσης με τη δικλοφενάκη (78).

## Χρήση ως πεπτικό ένζυμο

Η πρωτεολυτική δράση της βρομελαΐνης εντός του γαστρεντερικού αυλού σε συνδυασμό με το ότι η δραστηριότητα της εμφανίζεται σε ένα μεγάλο εύρος pH, την καθιστούν ως ένα αποτελεσματικό πεπτικό ένζυμο που διαθέτει την ικανότητα δράσης τόσο στον στόμαχο, όσο και στο λεπτό έντερο (3). Η χορήγηση της βρομελαΐνης σε πάσχοντες από ανεπάρκεια της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος (32,79) και λειτουργική δυσπεψία (80) συνοδεύεται από μείωση της στεατόρροιας και βελτίωση των δυσπεπτικών ενοχλημάτων.

## Παραρινοκολπίτιδα

Σε μια μετα ανάλυση 3 μικρών αλλά καλά σχεδιασμένων μελετών η χορήγηση βρομελαΐνης σε πάσχοντες από παραρινοκολπίτιδα (ιγμορίτιδα) συνοδεύτηκε από βελτίωση της συμπτωματολογίας, απόρροια της βλεννολυτικής και αντιφλεγμονώδους δράσης της (69,81,82). Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την επίδραση της βρομελαΐνης στην βελτίωση της φαρμακοκινητικής των αντιβιοτικών, την καθιστούν ως μια επιπρόσθετη θεραπευτική επιλογή για πάσχοντες από παραρινοκολπίτιδα.

## Ασφάλεια λήψης Βρομελαΐνης

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στις συνήθεις δόσεις η βρομελαΐνη θεωρείται ως εξαιρετικά ασφαλής, με την LD<sub>50</sub> να είναι μεγαλύτερη των 10 gr/kg (83). Ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν περιγραφεί σε υπέρβαση της συνιστώμενης δοσολογίας και περιλαμβάνουν έμετο, ναυτία, διάρροια, αίσθημα παλμών, διαταραχή όρεξης, κόπωση, σωματική δυσφορία, ζάλη, υπνηλία, λήθαργο, μπρορραγία και μπνορραγία (69). Σπανιότερα έχουν περιγραφεί αντιδράσεις υπερευαίσθησίας (κνίδωση και αγγειοοίδημα), οι οποίες φαίνεται ότι είναι συχνότερες σε άτομα με αλλεργία στα καρότα, στο σέλινο, στο μάραθο, στη σίκαλη, στην παπάγια, στη γύρη σημύδας ή κυπαρισσιού και στο λάτεξ (69). Διαταραχές των παραμέτρων της πήξης δεν έχουν περιγραφεί με ημερήσιες δόσεις 3.000 FIP unit (84).

### Αντενδείξεις

Πάσχοντες από νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια συνιστάται να αποφεύγουν την λήψη βρομελαΐνης (85,86).

### Προφυλάξεις

Πάσχοντες από ενεργό πεπτικό έλκος, διαταραχές πήξης ή λαμβάνοντες θεραπεία με αντιπηκτικά πρέπει να λαμβάνουν βρομελαΐνη κατόπι ιατρικής συστάσεως και υπό ιατρική παρακολούθηση (69).

Άτομα που πρόκειται να υποβληθούν σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένων οδοντιατρικών επεμβάσεων συνιστάται να διακόψουν την λήψη της βρομελαΐνης 2 εβδομάδες προ της επεμβάσεως (69).

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η χορήγηση συμπληρωμάτων βρομελαΐνης συνιστάται να αποφεύγεται κατά την διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης.

## Αλληλεπιδράσεις

### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Η βρομελαΐνη παρουσιάζει αντιαιμοπεταλιακές ιδιότητες και ως εκ τούτου αλληλεπιδρά με όλες τις κατηγορίες φαρμάκων (αντιαιμοπεταλιακά, ασπιρίνη, βαρφαρίνη, κουμαρινικά αντιπηκτικά, ηπαρίνη, NSAID`s) και βοτάνων (Gingko Biloba) που επεμβαίνουν στον μηχανισμό της πήξης.

Η βρομελαΐνη παρουσιάζει την ικανότητα να αυξάνει την διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών, αυξάνοντας την απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα μιας μεγάλης κατηγορίας φαρμάκων<sup>(69,87)</sup>, συμπεριλαμβανομένων των:

- αντιβιοτικών (τετρακυκλίνες και αμοξικιλίνη),
- χημειοθεραπευτικών (5-φθοροουρακίλη και βινκριστίνη),
- αντιυπερτασικών (αναστολείς MEA),
- βενζοδιαζεπινών (λοραζεπάμη, διαζεπάμη),
- οπιοειδών (κωδεΐνης),
- και βαρβιτουρικών (φαινοβαρβιτάλη και πεντοβαρβιτάλη).

Όσο πιο μεταξύ των ανωτέρω κατηγοριών φαρμάκων, η αύξηση της απορρόφησης και της βιοδιαθεσιμότητας στον άνθρωπο έχει περιγραφεί μόνο για τις τετρακυκλίνες και την αμοξικιλίνη. Η αύξηση της απορρόφησης και της βιοδιαθεσιμότητας των υπόλοιπων κατηγοριών έχει περιγραφεί σε ζωικά πειραματικά μοντέλα.

### Αλληλεπιδράσεις με μικρο- και μακροθρεπτικά συστατικά

Η ταυτόχρονη λήψη βρομελαΐνης και NAC ενισχύει την βλεννόλυση, καθώς έβραν της διάσπασης των δι-σουλφιδικών δεσμών της γλυκοπρωτεϊνικής ουσίας της βλέννας από την NAC<sup>(88)</sup>, η βρομελαΐνη διασπά τους πεπτιδικούς και γλυκοζιδικούς δεσμούς.

Η συνεργική βλεννολυτική δράση της βρομελαΐνης και NAC απέτέλεσε τον μηχανισμό πίσω από τον σχεδιασμό του BromAc<sup>®</sup>, ενός πατενταρισμένου φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος που περιλαμβάνει τον συνδυασμό βρομελαΐνης και NAC (125 μg ή 250 μg/ml βρομελαΐνη και 20mg/ml NAC). Το BromAc<sup>®</sup> έχει χρησιμοποιηθεί με εξαιρετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ψευδομόξωμα περιτοναίου<sup>(89,90)</sup>, ενώ έχει προταθεί και ως πιθανή επικουρική θεραπεία στην COVID-19 λοίμωξη<sup>(91,92)</sup>.

### Βιβλιογραφία

1. Rowan AD, Buttle DJ. Pineapple cysteine endopeptidases. *Methods Enzymol.* 1994; 244:555-68.
2. Maurer HR. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cell Mol Life Sci.* 2001 Aug;58(9):1234-45.
3. Bhattacharyya BK. Bromelain: an overview. *Natural Product Radiance.* 2008;7(4):359-363.
4. Rowan AD, Buttle DJ. Pineapple cysteine endopeptidases. *Methods in Enzymology.* 1994;244:555-568.
5. RajendraPavan, Sapna Jain, Shradha, Ajay Kumar. Properties and Therapeutic Application of Bromelain: A Review. *Biotechnol Res Int.* 2012; 2012: 976203.
6. Taussig SJ, Batkin S. Bromelain, the enzyme complex of pineapple (*Ananas comosus*) and its clinical application: an update. *Journal of Ethnopharmacology.* 1988;22(2):191-203.
7. Taussig SJ. The mechanism of the physiological action of bromelain. *Medical Hypotheses.* 1980;6(1):99-104.
8. Renzini G, Varego M. Die resorption von tetrazyklinen in der anwendung von Bromelain bei oraler application. *Arzneimittel-Forschung Drug Research.* 1972;2:410-412.
9. Livio M, Gaetano GDe, Donati MB. Effect of bromelain of fibrinogen level, protrombin complex and platelet aggregation in the rat-a preliminary report. *Drugs under Experimental and Clinical Research.* 1978;1:49-53
10. Neubauer RA. A plant protease for potentiation of and possible replacement of antibiotics. *Experimental Medicine and Surgery.* 1961;19:143-160.
11. Chobotova K, Vernallis AB, Majid FAA. Bromelain's activity and potential as an anti-cancer agent: current evidence and perspectives. *Cancer Letters.* 2010;290(2):148-156.
12. Owoyele, B V; Bakare, A O; Ologe, M O. Bromelain: A Review on its Potential as a Therapy for the Management of Covid-19. *Niger J Physiol Sci* ; 35(1): 10-19, 2020 06 30.
13. PanagiotisKritis, Irene Karampela, Styliani Kokoris, Maria Dalamaga. The combination of bromelain and curcumin as an immune-boosting nutraceutical in the prevention of severe COVID-19. *Metabol Open.* 2020 Dec; 8: 100066.
14. SatishSagar et al . Bromelain inhibits SARS-CoV-2 infection via targeting ACE-2, TMPRSS2, and spike protein. *Clinical and Translational Medicine* Volume 11, Issue 2 e281.
15. Harrach T, et al. Isolation and partial characterization of basic proteinases from stem bromelain. *J Protein Chem* .1995 Jan;14(1):41-52.
16. Jeung A, In: *Encyclopedia of common natural ingredients used in foods, drugs and cosmetics*, John Wiley & Sons, New York, 1980, pp. 74-76.
17. Bogre L, Ligerink W, Hebele-Bros



- E and Hirt H, Mechanosensors in plants, *Nature*, 1996, 383, 489-490.
18. Hung T.H., Chang Y.M., Sung H.Y., Chang C.T. Purification and characterization of hydrolase with chitinase and chitosanase activity from commercial stem bromelain. *J. Agric. Food Chem.* 2002; 50:4666-4673.
  19. Arumugam A., Ponnusami V. Pineapple fruit bromelain recovery using recyclable functionalized ordered mesoporous silica synthesized from sugarcane leaf ash. *Brazilian J. Chem. Eng.* 2013; 30:477-486.
  20. Swaroop G., Viswanathan G. Isolation and Characterization of Bromelain (BML) Proteases from *Ananas cosmosus* an asset to Cancer Chemotherapy. *Int. J. Pharmacol. Toxicol.* 2013;1.
  21. Krishna S.H., Srinivas N.D., Raghavarao K.S., Karanth N.G. Reverse micellar extraction for downstream processing of proteins/enzymes. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 2002; 75:119-183.
  22. Babu B.R., Rastogi N.K., Raghavarao K.S.M.S. Liquid-liquid extraction of bromelain and polyphenol oxidase using aqueous two-phase system. *Chem. Eng. Process. Intensif.* 2008; 47:83-89.
  23. Cooreman W. Bromelain. In: Ruysen R, Lauwers A, editors. *Pharmaceutical Enzymes- Properties and Assay Methods*. Gent, Belgium: E. Story-Scientia Scientific Publishing Co.; 1978. pp. 107-121.
  24. Filippova IY, Lysogorskaya EN, Okseinoit ES, Rudenskaya GN, Stepanov VM. L-Pyroglyutamyl-L-phenylalanyl-L-leucine-p-nitroanilide: a chromogenic substrate for thiol proteinase assay. *Analytical Biochemistry.* 1984; 143(2):293-297.
  25. Seifert J, Ganser R, Brendel W. Absorption of a proteolytic enzyme originating from plants out of the gastro-intestinal tract into blood and lymph of rats. *Zeitschrift fur Gastroenterologie.* 1979; 17(1):1-8.
  26. Castell JV, Friedrich G, Kuhn CS, Poppe GE. Intestinal absorption of undegraded proteins in men: presence of bromelain in plasma after oral intake. *American Journal of Physiology.* 1997; 273(1):G139-G146.
  27. P. Streichhan, W. van Schaik, G. Stauder. Bioavailability of Therapeutically Used Hydrolytic Enzymes. Absorption of Orally Administered Enzymes pp 83-94.
  28. White RR, et al. Bioavailability of 125I bromelain after oral administration to rats. *Biopharm Drug Dispos.* Jul-Aug 1988;9(4):397-403.
  29. Dave S, et al. Hexafluoroisopropanol-induced helix-sheet transition of stem bromelain: correlation to function. *Int J Biochem Cell Biol* 2010 Jun;42(6):938-47.
  30. Hale LP, Haynes BF. Bromelain treatment of human T cells removes CD44, CD45RA, E2/MIC2, CD6, CD7, CD8, and Leu 8/LAM1 surface molecules and markedly enhances CD2-mediated T cell activation. *J Immunol* 1992 Dec 15;149(12):3809-16.
  31. Taussig SJ and Nieper HA, Bromelain: its use in prevention and treatment of cardiovascular diseases, present status, *JIAFM*, 1979, 6,139-151.
  32. Knill-Jones RP, Pearce H, Batten J and Williams R, Comparative trial of Nutrizyme in chronic pancreatic insufficiency, *Br Med J*, 1970,4, 21-24.
  33. Lotz-Winter H. On the pharmacology of bromelain: an update with special regard to animal studies on dose-dependent effects. *Planta Med.* 1990; 56(3):249-253.
  34. De-Giuli M and Pirotta F, Bromelain interaction with some protease inhibitor and rabbit specific antiserum, *Drugs Exp Clin Res*, 1978, 4, 21-23.
  35. Stopper H, Schinzel R, Sebekova K and Heidland A: Genotoxicity of advanced glycation end products in mammalian cells. *Cancer Lett* 190: 151-156, 2003
  36. Báez R, Lopes MT, Salas CE and Hernández M: In vivo anti-tumoral activity of stem pineapple (*Ananas cosmosus*) bromelain. *Planta Med* 73: 1377-1383, 2007.
  37. VidhyaRathnavelu, NoorjahanBanuAlitheen, SubramaniamSohila, SamikannuKanagesan, Rajendran Ramesh. Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications. *Biomed Rep.* 2016 Sep; 5(3): 283-288.
  38. Bhui K, Prasad S, George J and Shukla Y: Bromelain inhibits COX-2 expression by blocking the activation of MAPK regulated NF-kappa B against skin tumor-initiation triggering mitochondrial death pathway. *Cancer Lett* 282: 167-176, 2009.
  39. Gaspani L, Limirol E, Ferrario P and Bianchi M: In vivo and in vitro effects of bromelain on PGE(2) and SP concentrations in the inflammatory exudate in rats. *Pharmacology* 65: 83-86, 2002.
  40. Desser L, Rehberger A and Paukovits W: Proteolytic enzymes and amylase induce cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Cancer Biother* 9: 253-263, 1994.
  41. Engwerda CR, Andrew D, Murphy M and Mynott TL: Bromelain activates murine macrophages and natural killer cells in vitro. *Cell Immunol* 210: 5-10, 2001.
  42. Engwerda CR, Andrew D, Ladhams A and Mynott TL: Bromelain modulates T cell and B cell immune responses in vitro and in vivo. *Cell Immunol* 210: 66-75, 2001.
  43. Barth H, Guseo A and Klein R: In vitro study on the immunological effect of bromelain and trypsin on mononuclear cells from humans. *Eur J Med Res* 10: 325-331, 2005.
  44. Onken JE, Greer PK, Calingaert B and Hale LP: Bromelain treatment decreases secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines by colon biopsies in vitro. *Clin Immunol* 126: 345-352, 2008.
  45. Hale LP, Greer PK, Trinh CT and Gottfried MR: Treatment with oral bromelain decreases colonic inflammation in the IL-10 deficient murine model of inflammatory bowel disease. *Clin Immunol* 116: 135-142, 2005.
  46. Munzig E, Eckert K, Harrach T, Graf H, Maurer HR, Bromelain protease F9 reduces the CD44 mediated adhesions of human peripheral blood lymphocytes to human umbilical vein endothelial cells, *FEBS Lett*,1994, 351, 215-218.
  47. Makrydimas G, Zagorianakou N, ZagorianakouP, Agnantis NJ: CD44 family and gynecological cancer. *In Vivo* 17: 633-640, 2003.
  48. Subramaniam V, Gardner H and Jothy S: Soluble CD44 secretion contributes to the acquisition of aggressive tumor phenotype in human colon cancer cells. *Exp Mol Pathol* 83: 341-346, 2007.
  49. Giacca S: Clinical experiences on the action of bromelain in peripheral venous diseases and in chronic bronchitic states. *Minerva Med* 56: 104, 1965 (In Italian).
  50. Moss JN, Frazier CV and Martin GJ: Bromelains. The pharmacology of the enzymes. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 145:166-189, 1963.
  51. Tysnes BB, Maurer HR, Porwol T, Probst B, BjerkvigR, Hoover F: Bromelain reversibly inhibits invasive properties of glioma cells. *Neoplasia* 3: 469-479, 2001.
  52. Mantovani A, Allavena P, Sica A and Balkwill F: Cancer-related inflammation. *Nature* 454: 436-444, 2008.
  53. Gerard G: Anti-cancer therapy with bromelain. *Agress* 3: 261-274, 1972.
  54. Nieper HA: A program for the treatment of cancer. *Krebs* 6:124-127, 1974.
  55. Philchenkov A: Caspases: potential targets for regulating cell death. *J Cell Mol Med* 8: 432-444, 2004.
  56. Li Q, Withoff S and Verma IM: Inflammation-associated cancer: NF-kappaB is the lynchpin. *Trends Immunol* 26: 318-325, 2005.
  57. Garbin F, Harrach T, Eckert K and Maurer HR: Bromelain proteinase-f9 augments human lymphocyte-mediated growth-inhibition of various tumor cells in vitro. *Int J Oncol* 5: 197-203, 1994.

58. Gläser D and Hilberg T: The influence of bromelain on platelet count and platelet activity in vitro. *Platelets* 17: 37-41, 2006.
59. Smyth RD, Brennan R and Martin GJ: Systemic biochemical changes following the oral administration of a proteolytic enzyme, bromelain. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 136: 230-236, 1962.
60. Juhasz B, Thirunavukkarasu M, Pant R, Zhan L, Penumathsa SV, Secor ER Jr, Srivastava S, Raychaudhuri U, Menon VP, Otani H, et al: Bromelain induces cardio protection against ischemia-reperfusion injury through Akt/FOXO pathway in rat myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294: H1365-H1370, 2008.
61. Wu SY, Hu W, Zhang B, Liu S, Wang JM and Wang AM: Bromelain ameliorates the wound microenvironment and improves the healing of firearm wounds. *J Surg Res* 176: 503-509, 2012.
62. Manosroi A, Chankhampan C, Manosroi W and Manosroi J: Toxicity reduction and MMP-2 stimulation of papain and bromelain loaded in elastic niosomes. *J Biomed Nanotechnol* 8: 720-729, 2012.
63. Bhui K., Tyagi S., Prakash B., Shukla Y. Pineapple bromelain induces autophagy, facilitating apoptotic response in mammary carcinoma cells. *BioFactors*. 2010; 36:474-482.
64. Bhui K., Tyagi S., Srivastava A.K., Singh M., Roy P., Singh R., Shukla Y. Bromelain inhibits nuclear factor kappa-B translocation, driving human epidermoid carcinoma A431 and melanoma A375 cells through G 2/M arrest to apoptosis. *Mol. Carcinog.* 2012; 51:231-243.
65. Chang T.C., Wei P.L., Makondi P.T., Chen W.T., Huang C.Y., Chang Y.J. Bromelain inhibits the ability of colorectal cancer cells to proliferate via activation of ROS production and autophagy. *PLoS ONE*. 2019; 14:e210274.
66. Mynott TL, Guandalini S, Raimondi F, Fasano A. Bromelain prevents secretion caused by *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli* enterotoxins in rabbit ileum in vitro. *Gastroenterology*. 1997; 113(1):175-184.
67. Chandler DS, Mynott TL. Bromelain protects piglets from diarrhea caused by oral challenge with K88 positive enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Gut*. 1998; 43(2):196-202.
68. Mynott TL, Luke RKJ, Chandler DS. Oral administration of pro tease inhibits enterotoxigenic *Escherichia coli* receptor activity in piglet small intestine. *Gut*. 1996; 38(1):28-32.
69. ArkaJyoti et al. Bromelain a Potential Bioactive Compound: A Comprehensive Overview from a Pharmacological Perspective. *Life* (Basel). 2021 Apr; 11(4): 317.
70. Renzini G., Varengo M. Absorption of tetracycline in presence of bromelain after oral administration. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 1972; 22:410-412.
71. Bradbrook I., Morrison P., Rogers H. The effect of bromelain on the absorption of orally administered tetracycline. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1978; 6:552-554.
72. Tinozzi S., Venegoni A. Effect of bromelain on serum and tissue levels of amoxicillin. *Drugs Exp. Clin. Res.* 1978;4:39-44.
73. RisuloMassimiliano ,RubegniPietro, Sbano Paolo, Poggiali Sara, Fimiani Michele. Role of bromelain in the treatment of patients with Pityriasis-LichenoidesChronica. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(4):219-22.
74. Tomasini D, Tomasini CF, Cerri A, Sangalli G, Palmeto G, Hantschke M, et al. Pityriasis lichenoides: A cytotoxic T-cellmediated skin disorder. Evidence of human parvovirus B19 DNA in nine cases. *J Cutan Pathol.* 2004; 31:531-8.
75. Labarthe MP, Salomon D, Saurat JH. Ulceration linguales, parapsoriasis en gouttes et primo-infection a parvovirus B19. *Ann Dermatol Venereol.* 1996; 123:735-8.
76. Weichert WS, Parker JSL, Wahid ATM, Chang SF, Meier E, Parrish CR. Assaying for structural variation in the parvovirus capsid and its role in infection. *Virology.* 1998; 250:106-1.
77. Cohen A, Goldman J. Bromelain therapy in rheumatoid arthritis. *Pennsylvania Medical Journal.* 1964; 67:27-30.
78. Akhtar N.M., Naseer R., Farooqi A.Z., Aziz W., Nazir M. Oral enzyme combination versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee—A double-blind prospective randomized study. *Clin. Rheumatol.* 2004; 23:410-415.
79. Balakrishnan V, Hareendran A and Nair CS: Double-blind cross-over trial of an enzyme preparation in pancreatic steatorrhea. *J Assoc Physicians India* 29: 207-209, 1981.
80. Pellicano R, Strona S, Simondi D, Reggiani S, Pallavicino F, Sguazzini C, Bonagura AG, Rizzetto M and Astegiano M: Benefit of dietary integrators for treating functional dyspepsia: a prospective pilot study. *Minerva Gastroenterol Dietol* 55: 227-235, 2009.
81. Dighe N.S., Pattan S.R., Merekar A.N., Laware R.B., Bhawar S.B., Nirmal S.N., Gaware V.M., Hole M.B., Musmade D.S. Bromelain A Wonder Supplement: A Review. *Pharmacology online.* 2010; 1:11-18.
82. Ryan RE: A double-blind clinical evaluation of bromelain in the treatment of acute sinusitis. *Headache* 7: 13-17, 1967.
83. Taussig SJ, Yokoyama MM, Chinen A. Bromelain: a proteolytic enzyme and its clinical application: a review. *Hiroshima Journal of Medical Sciences.* 1975;24(2-3):185-193.
84. Eckert K, Grabowska E, Stange R, Schneider U, Eschmann K, Maurer HR. Effects of oral bromelain administration on the impaired immunocytotoxicity of mononuclear cells from mammary tumor patients. *Oncology Reports.* 1999;6(6):1191-1199.
85. Rahman M.A., Sultana R., Emran T.B., Islam M.S., Rahman M.A., Chakma J.S., Rashid H.U., Hasan C.M.M. Effects of organic extracts of six Bangladeshi plants on in vitro thrombolysis and cytotoxicity. *BMC Complement. Altern. Med.* 2013; 13:1-7.
86. Munzig E., Eckert K., Harrach T., Graf H., Maurer H.R. Bromelain protease F9 reduces the CD44 mediated adhesion of human peripheral blood lymphocytes to human umbilical vein endothelial cells. *FEBS Lett.* 1994; 351:215-218.
87. Houck J.C., Chang C.M., Klein G. Isolation of an effective debriding agent from the stems of pineapple plants. *Int. J. Tissue React.* 1983; 5:125-134.
88. Sheffner AL, Medler EM, Jacobs LW, Sarett HP: THE IN VITRO REDUCTION IN VISCOSITY OF HUMAN TRACHEOBRONCHIAL SECRETIONS BY ACETYL-CYSTEINE. *Am Rev Respir Dis* 1964; 90:721-9.
89. Lam A.R., Bazzi K., Valle S.J., Morris D.L. Novel Use of Bromelain and Acetylcysteine (BromAc®) for Pleural Involvement in Pseudomyxoma Peritonei. *Case Rep Oncol* 2021; 14:628-633.
90. S J Valle , J Akhter , A H Mekkawy , S Lodh , K Pillai , S Badar , D Glenn , M Power , W Liauw , D L Morris .A novel treatment of bromelain and acetylcysteine (BromAc) in patients with peritoneal mucinous tumors: A phase I first in man study.*Eur J Surg Oncol.* 2021 Jan; 47(1):115-122.
91. Safety of Nebulized Combination Therapy BromAc® in COVID-19 Respiratory Disease. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05258682.*
92. JavedAkhter , GrégoryQuéromès , Krishna Pillai , VahanKepenekian , SaminaBadar, Ahmed H Mekkawy , Emilie Frobert , Sarah J Valle , David L Morris .The Combination of Bromelain and Acetylcysteine (BromAc) Synergistically Inactivates SARS-CoV-2. *Viruses.* 2021 Mar 6; 13(3):425.



## 57. Παλμιτοϋλαιθανολαμιδίο (PEA)

### Εισαγωγή

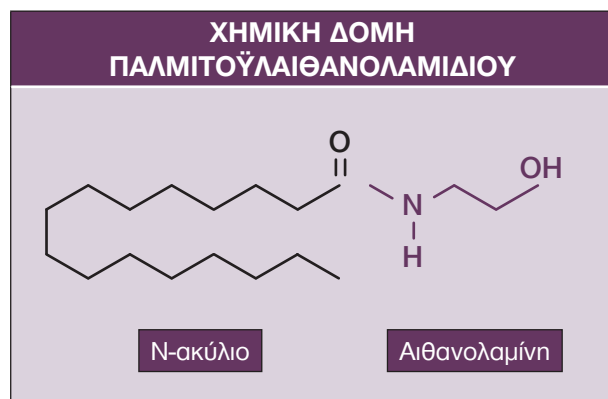
Το παλμιτοϋλαιθανολαμιδίο (PEA) αποτελεί ένα βιοενεργό λιπιδικό μεσολαβητή με δράση παρόμοια των ενδοκανναβινοειδών (eCB) <sup>(1,2)</sup> (**Εικόνα 57.1**). Υπάγεται στην οικογένεια των Ν-ακυλο-αιθανολαμινών (NAEs) <sup>(3)</sup>, μαζί με το ανανδαμίδιο και την ελαιούλαιθανολαμίδη.

Απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1957 στον κρόκο αυγού, τη σόγια και το φυσικέλαιο <sup>(4)</sup> και 8 χρόνια αργότερα (1965) απομονώθηκε και σε ιστούς θηλαστικών <sup>(5)</sup>. Η αρχική ανακάλυψη του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου, συνοδεύτηκε από τη διαπίστωση, ότι διαθέτει ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, καθώς το ανακαλυφθέν λιπίδιο ήταν αποτελεσματικό σε δοκιμασία παθητικής δερματικής αναφυλαξίας σε ινδικά χοιρίδια <sup>(4)</sup>.

Τα ευρήματα αυτά επιβεβαίωσαν παλιότερες μελέτες στις οποίες προτάθηκε ότι ένα συστατικό του κρόκου του αυγού θα μπορούσε να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα <sup>(6,7)</sup> και αποτέλεσαν το έναυσμα για τη διεξαγωγή μελετών που αξιολογούσαν την θεραπευτική δράση του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου σε ένα μεγάλο εύρος παθολογιών που περιελάμβανε από τον πόνο <sup>(8)</sup> έως το έκζεμα <sup>(9)</sup>.

Από το 2012 και έπειτα, το παλμιτοϋλαιθανολαμιδίο ετέθη στο επίκεντρο σημαντικής και αξιόλογης έρευνας, με 70-80 επίσης δημοσιεύσεις να αφορούν στην κλινική του αποτελεσματικότητα (**Εικόνα 57.2**).

Η έκρηξη του επιστημονικού ενδιαφέροντος οφείλεται στις βιολογικές δράσεις του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου, που καταλαμβάνουν ένα εύρος σημαντικά μεγαλύτερο



**Εικόνα 57.1: Χημική δομή Παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου.** Το παλμιτοϋλαιθανολαμιδίο υπάγεται στην οικογένεια των Ν-ακυλο-αιθανολαμινών (NAEs), μαζί με το ανανδαμίδιο και την ελαιούλαιθανολαμίδη. Η πλευρική αλυσίδα του Ν-ακυλίου, περιλαμβάνει δεκαέξι άτομα άνθρακα και κανένα διπλό δεσμό (16:0). Η πλευρική αλυσίδα της ελαιούλαιθανολαμίδης και του ανανδαμίδιου είναι (18:1) και (20:4), αντίστοιχα.

από την τροποποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης. Μεταξύ αυτών έχουν περιγραφεί αναλγητικές, αντιπασμωδικές, αντιμικροβιακές, αντιπυρετικές, αντιεπιληπτικές, ανοσοτροποποιητικές και νευροπροστατευτικές δράσεις <sup>(10-14)</sup>.

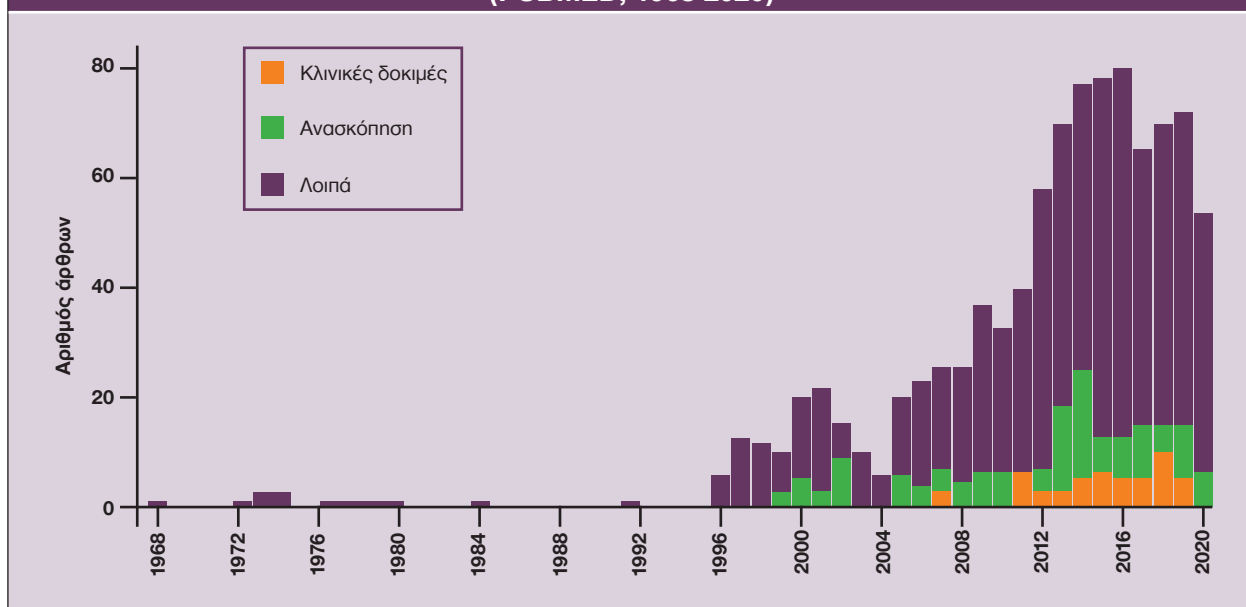
Το τεράστιο εύρος δράσεων του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου, οφείλεται στην ιδιότητα του να τροποποιεί πολλαπλές φυσιολογικές οδούς σε σημαντικό αριθμό συστημάτων του οργανισμού <sup>(15)</sup>. Συγκεκριμένα, το παλμιτοϋλαιθανολαμιδίο παράγεται από τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης του συνόλου των κυττάρων του οργανισμού (συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων του ΚΝΣ) αποτελώντας μέρος ενός προ-ομοιοστατικού μηχανισμού αντίδρασης στην κυτταρική βλάβη <sup>(16)</sup>. Κατόπιν της παραγωγής του ασκεί ρυθμιστική δράση σε πολλαπλά κυτταρικά μονοπάτια, με σημαντικότερη των οποίων, την ισχυρή εκλεκτική δράση αγωνιστή επί του PPAR-α υποδοχέα (ενεργοποιημένος υποδοχέας α των πολλαπλασιαστών των υπεροξεισωμάτων). Εκτός αυτού, το παλμιτοϋλαιθανολαμιδίο δρα ως αγωνιστής του υποδοχέα GPR55, ενεργοποιεί εμμέσως τους υποδοχείς των κανναβινοειδών 1 και 2 (CB<sub>1</sub> και CB<sub>2</sub>), ενεργοποιεί τον υποδοχέα βανιλλοειδών τύπου (TRPV1) και απευαισθητοποιεί τους διαύλους TRPV1 και αναστέλλει την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων.

Η εμπλοκή του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου σε πολλαπλά μονοπάτια ρύθμισης της κυτταρικής ομοιοστασίας, οδήγησε στη διεξαγωγή ενός σημαντικού αριθμού μελετών για την αξιολόγηση της χορήγησης του σε παθολογικές καταστάσεις, όπως οι αλλεργίες, η γρίπη, το κοινό κρυολόγημα, ο χρόνιος πόνος, τα νευροεκφυλιστικά και τα ψυχιατρικά νοσήματα <sup>(17)</sup>. Πέραν της προφανούς παθοφυσιολογικής συσχέτισης, η εξωγενής χορήγηση παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου στηρίζεται στο ότι, σε χρόνιες παθολογικές καταστάσεις η ενδογενής παραγωγή δεν αρκεί για την αποκατάσταση της κυτταρικής ομοιοστασίας.

### Ενδογενής βιοσύνθεση Παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου

Η ενδογενής βιοσυνθετική οδός του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου είναι κοινή με αυτή των υπόλοιπων Ν-ακυλο-αιθανολαμινών (NAEs). Σε αυτή, τα φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών που περιέχουν φωσφατιδυλαιθανολαμίνη, τρυσασκετυλιώνονται με την επίδραση μιας ασβεστιοεξαρτώμενης Ν-ακυλοτρανσφεράσης (NAT), σχηματίζοντας Ν-ακυλοφωσφατιδυλαιθανολαμίνες (NAPEs). Οι σχηματιζόμενες Ν-ακυλοφωσφατιδυλαιθανολαμίνες υδrolύονται με την επίδραση της φωσφολιπάσης της Ν-ακυλοφωσφατιδυλαιθανολαμίνης (NAPE-PLD) σχηματίζοντας τις Ν-ακυλο-αιθανολαμίνες (NAEs), συμπεριλαμβανομένου του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου (**Εικόνα 57.3**).

### ΑΡΙΘΜΟΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΑΝΑΦΟΡΩΝ ΠΑΛΜΙΤΟΥΛΑΙΘΑΝΟΛΑΜΙΔΙΟΥ (PUBMED, 1968-2020)



Εικόνα 57.2: Αποτελέσματα αναζήτησης στο PubMed (9/2020) με λέξη αναζήτησης «palmitoylethanolamide» και εύρος αναζήτησης από το 1968 έως την ημέρα αναζήτησης.

## Εξωγενώς λαμβανόμενο Παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο

Όπως επισημάνθηκε στην εισαγωγή, ένα σημαντικό έναυσμα για την μελέτη των βιολογικών δράσεων του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου, ήταν η διαπίστωση ότι ένα συστατικό του κρόκου του αυγού, το οποίο αργότερα αποδείχθηκε ότι ήταν το παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο, είχε ευεργετικά αποτελέσματα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα <sup>(6,7)</sup>. Εκτός του κρόκου, το παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο ανευρίσκεται σε μια πληθώρα τροφών σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από ng/gr έως mg/gr ξηρού βάρους. Επί παραδείγματι η περιεκτικότητα σε παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο στη λεκιθίνη της σόγιας κυμαίνεται στα 950 mg/gr, στον καβουρδισμένο καφέ στα 7,2 mg/gr και στα μαυρομάτικα φασόλια στα 0,14 mg/gr ξηρού βάρους. Στα φρούτα, στα λαχανικά, στα όσπρια και τα δημητριακά η περιεκτικότητα είναι πολύ μικρότερη των 10 ng/gr ξηρού βάρους (Πίνακας 57.1).

Αξίζει ωστόσο να επισημανθεί ότι ακόμη και μια αυξημένη διατροφική πρόσληψη παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου απέχει παρασάγγας των δόσεων που έχουν χρησιμοποιηθεί στις κλινικές μελέτες. Οι δόσεις αυτές κυμαίνονται μεταξύ 300 και 1.200 mg ημερησίως, κάτι που για να επιτευχθεί μέσω της διατροφής θα απαιτούσε την ημερήσια πρόσληψη 0,32 - 1,3 kg λεκιθίνης σόγιας, 42–170 kg καβουρδισμένου καφέ και 2.200 - 8.700 kg μαυρομάτικων φασολιών. Ως εκ τούτου στο υπόλοιπο του κεφαλαίου η εξωγενής πρόσληψη παλμιτοϋλαιθα-

νολαμιδίου αναφέρεται σε φόρμουλες (συμπληρώματα διατροφής, τρόφιμα ειδικής διατροφής και φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα) τα οποία παρέχουν υψηλές ποσότητες παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου.

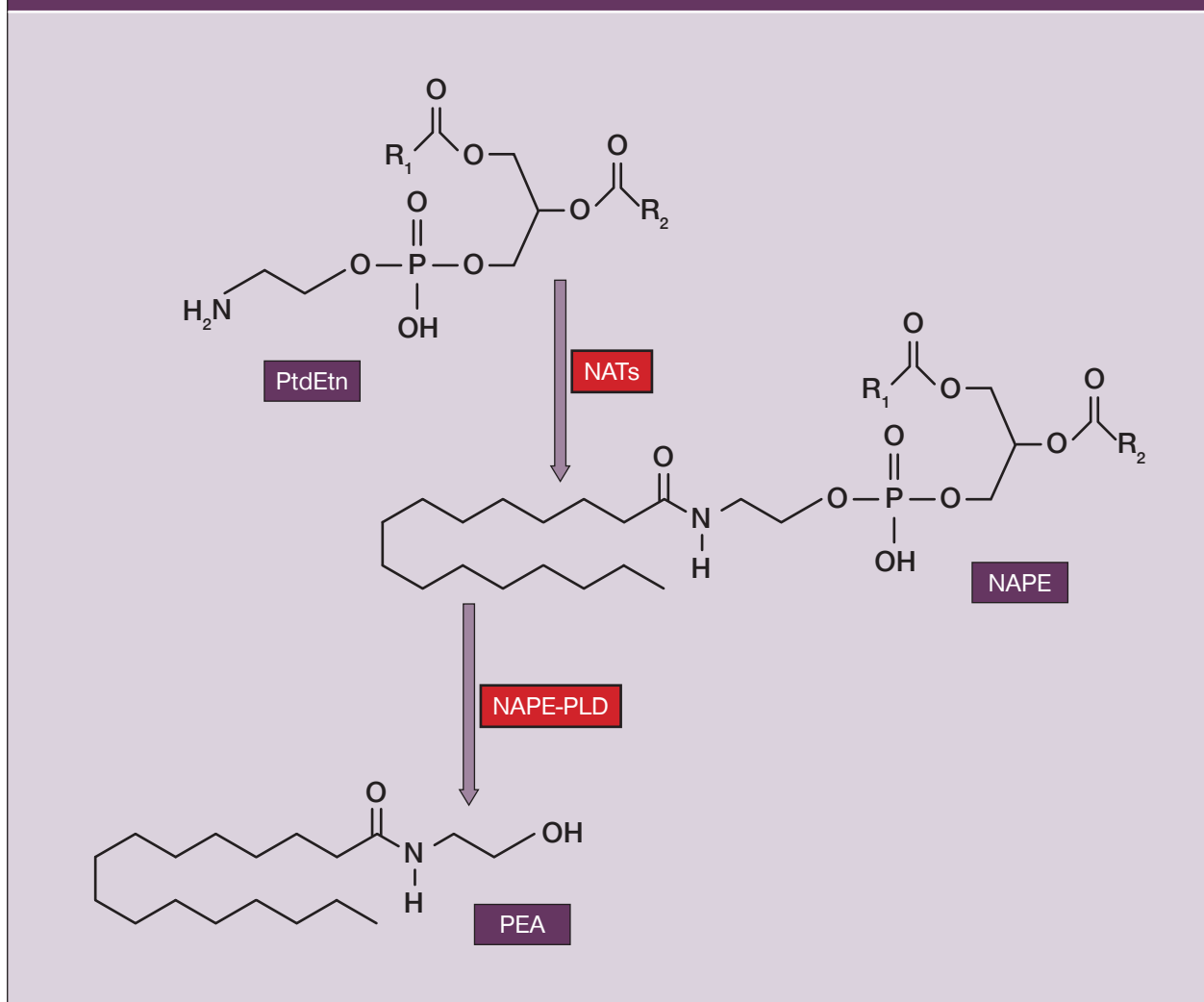
## Φαρμακοκινητική Παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου

### Απορρόφηση Παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου

Βιβλιογραφικά δεν ανευρίσκονται επαρκή δεδομένα σχετικά με τον μηχανισμό απορρόφησης και τους παράγοντες που δύνανται να επηρεάσουν την απορρόφηση και τη βιοδιαθεσιμότητα του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου.

Το παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο αποτελεί μια εξαιρετικά ισχυρά λιπόφιλη ένωση, γεγονός που εγείρει ερωτήματα σχετικά με την ικανότητα του οργανισμού να την απορροφάει επαρκώς όταν χορηγείται σε υψηλές δόσεις από του στόματος. Μάλιστα σε ορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές η προσπάθεια επίτευξης επαρκούς διαλυτότητας, περιγράφεται ως μια προσπάθεια διάλυσης λίθων (“trying to dissolve stones”) <sup>(18)</sup>. Για την παράκαμψη του συγκεκριμένου προβλήματος, στην πλειοψηφία των διεξαχθέντων μελετών διεξήχθη με μικροϊονισμένο (micronized / m-PEA) και έξτρα μικροϊονισμένο (ultra-micronized / um-PEA) παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο. Η συγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή περιέχει μικρότερα μόρια παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου με αποτέλεσμα να αυξάνεται η συνολική επιφάνεια επαφής με τον απορρο-

## ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΠΑΛΜΙΤΟΥΛΑΙΘΑΝΟΛΑΜΙΔΙΟΥ



Εικόνα 57.3: Ενδογενής βιοσύνθεση του Παλμιτούλαιθανολαμιδίου.

**NATs:** N-ακυλοτρανσφεράση, **NAPE:** N-ακυλοφωσφατιδυλαιθανολαμίνες, **NAPE-PLD:** φωσφολιπάση της N-ακυλοφωσφατιδυλαιθανολαμίνης, **PtdEtn:** φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη, **PEA:** παλμιτούλαιθανολαμίδιο.

φπτικό βλεννογόνο <sup>(18)</sup>.

Εκτός από την χαμηλή υδατοδιαλυτότητα, ένας δεύτερος παράγοντας που επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα του παλμιτούλαιθανολαμιδίου είναι το ότι ένα σημαντικό ποσοστό υφίσταται προσυστημικό μεταβολισμό με υδρόλυση στον εντερικό βλεννογόνο και στο ήπαρ. Ένας τρόπος παράκαμψης του προσυστημικού μεταβολισμού είναι η χρήση προφαρμάκων, όπως το υδροχλωρικό 2-(παλμιτούλαμινο)αιθυλο Ι-βαλινικό <sup>(18)</sup>. Το υδροχλωρικό 2-(παλμιτούλαμινο)αιθυλο Ι-βαλινικό αποτελεί προφάρμακο βαλίνης, το οποίο είναι ανθεκτικό στην υδρόλυση και απελευθερώνει παλμιτούλαιθανολαμίδιο στη συστηματική κυκλοφορία κατόπιν της διέλευσης του από το ήπαρ. Εντούτοις σε συγκριτικές μελέτες η χορήγηση του προφαρμάκου συνοδεύτηκε από χαμη-

λότερα επίπεδα παλμιτούλαιθανολαμιδίου στο πλάσμα, γεγονός που απεδόθη στην χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα του προφαρμάκου <sup>(19)</sup>.

### Ιστική κατανομή του Παλμιτούλαιθανολαμιδίου

Κατόπιν της απορρόφησης του, το παλμιτούλαιθανολαμίδιο κατανέμεται τάχιστα σε ιστικό επίπεδο (εντός 4-6 ωρών) <sup>(18,19)</sup>. Αν και δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την ιστική κατανομή, φαίνεται ότι αυτή είναι ευρεία. Ένα σημαντικό μέρος του παλμιτούλαιθανολαμιδίου εισέρχεται στο ΚΝΣ. Από αυτό, το μεγαλύτερο ποσοστό αθροίζεται στον υποθάλαμο και την υπόφυση <sup>(20)</sup>.

## ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΠΑΛΜΙΤΟΥΛΑΙΘΑΝΟΛΑΜΙΔΙΟΥ

Διατροφική πηγή	Συγκέντρωση Παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου (ng/gr)
Βόειο γάλα	0,25
Κοινό φασόλι	53,5
Αρακάς	100
Μαυρομάτικο φασόλι	138
Τομάτα	100
Καλαμπόκι	200
Σόγια	6.700
Λεκιθίνη σόγιας	950.000
Φιστίκι αράπικο	3.730

Πίνακας 57.1: Διατροφικές πηγές Παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου.

Ο μηχανισμός πρόσληψης του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου από τα κύτταρα δεν έχει καθοριστεί. Ενδοκυτταρίως αθροίζεται στις μεμβράνες των κυτταρικών οργανιδίων. Φαίνεται ότι υφίσταται κάποιος ενδοκυττάριος ομοιοστατικός μηχανισμός, ο οποίος διασφαλίζει ότι τα επίπεδα του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου διατηρούνται εντός συγκεκριμένων ορίων.

### Ενδοκυττάριος μεταβολισμός του Παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου

Εν αντιθέσει με την απορρόφηση, την ιστική κατανομή και τους μηχανισμούς κυτταρικής πρόσληψης, ο ενδοκυττάριος μεταβολισμός του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου είναι καλά μελετημένος. Ήδη από την δεκαετία του 60, οι βιοχημικοί Bachur και Udenfriend διαπίστωσαν με την χρήση ηπατικών μικροσωμάτων επίμυων, ότι το παλμιτοϋλαιθανολαμιδίο υφίσταται ενδοκυττάρια υδρόλυση σχηματίζοντας παλμιτικό οξύ και αιθανολαμίνη <sup>(22)</sup>.

Η ενδοκυττάρια υδρόλυση του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου γίνεται από 2 ένζυμα: από την υδρολάση του αμιδίου των λιπαρών οξέων (FAAH/ fatty acid amide hydrolase acid) και από την όξινη αμιδάση των Ν ακυλοαιθανολαμινών (NAAA/ N-acylethanolamine acid amidase)

Η FAAH αρχικά προσδιορίστηκε στο ήπαρ επίμυων και κλωνοποιήθηκε <sup>(23)</sup>, ενώ στη συνέχεια κλωνοποιήθηκε και από τον άνθρωπο, το μύ και το χοίρο <sup>(24)</sup>. Ανήκει στην οικογένεια των υδρολυτικών ενζύμων της σερίνης και δρα τόσο ως εστεράση όσο και ως αμιδάση. Οι δομικές και καταλυτικές ιδιότητες της FAAH έχουν διερευνηθεί πλήρως. Πρόκειται για μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που αποτελείται από 597 αμινοξέα, και εμφανίζει ένα μοναδικό δομικό προφίλ που του επιτρέπει να ενσωματώνε-

ται στις κυτταρικές μεμβράνες. Ενδοκυτταρίως εντοπίζεται κυρίως στο ενδοπλασματικό δίκτυο και η ενζυμική του δράση είναι βέλτιστη σε pH: 8-9. Παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα ενζυμικής δράσης που περιλαμβάνει Ν-ακυλο-αιθανολαμίνες, Ν-ακυλαμίνες, και Ν-ακυλο-ταυρίνες <sup>(25-27)</sup>.

Προσφάτως απομονώθηκε ένα δεύτερο ένζυμο που ανήκει στην οικογένεια της FAAH, η FAAH-2. Αν και έχει την ίδια καταλυτική τριάδα με τη FAAH, έχει μόλις ~20% ομολογία με αυτή. Επίσης, δεν εντοπίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο, όπως η FAAH, αλλά σε λιποσταγόνες στο κυτοσόλιο. Η FAAH-2 εκφράζεται κυρίως σε περιφερικούς ιστούς, όπως οι νεφροί, το ήπαρ, ο πνεύμονας και η καρδιά. Τόσο η FAAH, όσο και η FAAH-2 εμφανίζουν μεγαλύτερη εξειδίκευση για την υδρόλυση του ανανδανμιδίου παρά του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου.

Η όξινη αμιδάση των Ν ακυλοαιθανολαμινών (NAAA) εκφράζεται στα κύτταρα του ανοσοποιητικού (κυρίως στα μακροφάγα), εντοπίζεται στα λυσοσώματα, όπου και ενεργοποιείται με αυτοπρωτεολυτική τροποποίηση. Σε αντίθεση με τη FAAH, δεν ανήκει στην οικογένεια των υδρολυτικών ενζύμων σερίνης, είναι πιο δραστήρια σε όξινο pH και το προτιμώμενο υπόστρωμα της είναι το παλμιτοϋλαιθανολαμιδίο <sup>(28,29)</sup>.

Η ύπαρξη των δύο διαφορετικών κατηγοριών υδρολυτικών ενζύμων εγείρει το ερώτημα ποιο είναι σημαντικότερο σε σχέση με τον ενδοκυττάριο καταβολισμό του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου. Φαίνεται ότι και τα δύο ένζυμα συμμετέχουν στην υδρόλυση του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου σε παλμιτικό και αιθανολαμίνη.

Η συμμετοχή του καθενός εξαρτάται από την έκφραση του, η οποία πέραν του ιστού εξαρτάται και από την

ύπαρξη ή όχι υποκείμενης παθολογίας. Επιπροσθέτως φαίνεται ότι ενώ το ενδογενές παραγόμενο παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο καταβολίζεται και από τα 2 υδρολυτικά ένζυμα, το εξωγενές χορηγούμενο καταβολίζεται πρωτίστως από τη FAAH, πιθανόν λόγω αδυναμίας μεταφοράς του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου στα λυσοσώματα.

### Απέκκριση του Παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου

Ένα μικρό ποσοστό του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου αποβάλλεται αναλλοίωτο στα ούρα. Το μεγαλύτερο ποσοστό ακολουθεί την μεταβολική πορεία του παλμιτικού οξέος (ενσωμάτωση στα φωσφολιπίδια ή β-οξειδωση)<sup>(30)</sup>.

## Βιολογική δράση του Παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου

Μια από τις πρώτες περιγραφείσες βιολογικές δράσεις του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου ήταν η ικανότητά του να μειώνει την, επαγόμενη από την ουσία P, αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων<sup>(31)</sup>.

Από τότε έχει περιγραφεί μια πληθώρα βιολογικών δράσεων, οι οποίες κυμαίνονται από το επίπεδο του μεταβολισμού λιπιδικών μεσολαβητών, όπως των ενδοκανναβινοειδών και των λιποξινών, και της ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης έως τη κλινική βελτίωση μοντέλων πόνου και φλεγμονής<sup>(32-37)</sup>.

Οι πλειοτροπικές βιολογικές δράσεις του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου προκύπτουν απόρροια της ικανότητας του να ασκεί ρυθμιστική δράση σε πολλαπλά κυτταρικά μονοπάτια σημαντικότερο εκ των οποίων αποτελεί ο PPAR-α υποδοχέας (ενεργοποιημένος υποδοχέας α των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων).

Εκτός αυτού, το παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο δρα ως αγωνιστής του υποδοχέα GPR55, ενεργοποιεί εμμέσως τους υποδοχείς των κανναβινοειδών 1 και 2 (CB<sub>1</sub> και CB<sub>2</sub>), ενεργοποιεί τον υποδοχέα βανιλλοειδών τύπου 1 (TRPV1) και απευαισθητοποιεί τους διαύλους TRPV1, αναστέλλει την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων και εμπλέκεται στον μεταβολισμό των προσταγλανδινών.

Καθώς τα παραπάνω μονοπάτια επηρεάζουν πολλαπλούς κυτταρικούς ομοιοστατικούς μηχανισμούς, δεν αποτελεί έκπληξη το ότι έως σήμερα δεν έχει διευκρινιστεί το εάν κάποιο μονοπάτι συνεισφέρει περισσότερο στις βιολογικές δράσεις του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου ή το εάν οι βιολογικές δράσεις οφείλονται σε συνέργεια περισσότερων του ενός μονοπατιών<sup>(18)</sup>.

Αναλόγως του τρόπου επίδρασης, οι μοριακοί στόχοι του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου διακρίνονται σε άμεσους και έμμεσους (**Εικόνα 57.4**).

## Άμεσοι μοριακοί στόχοι του Παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου

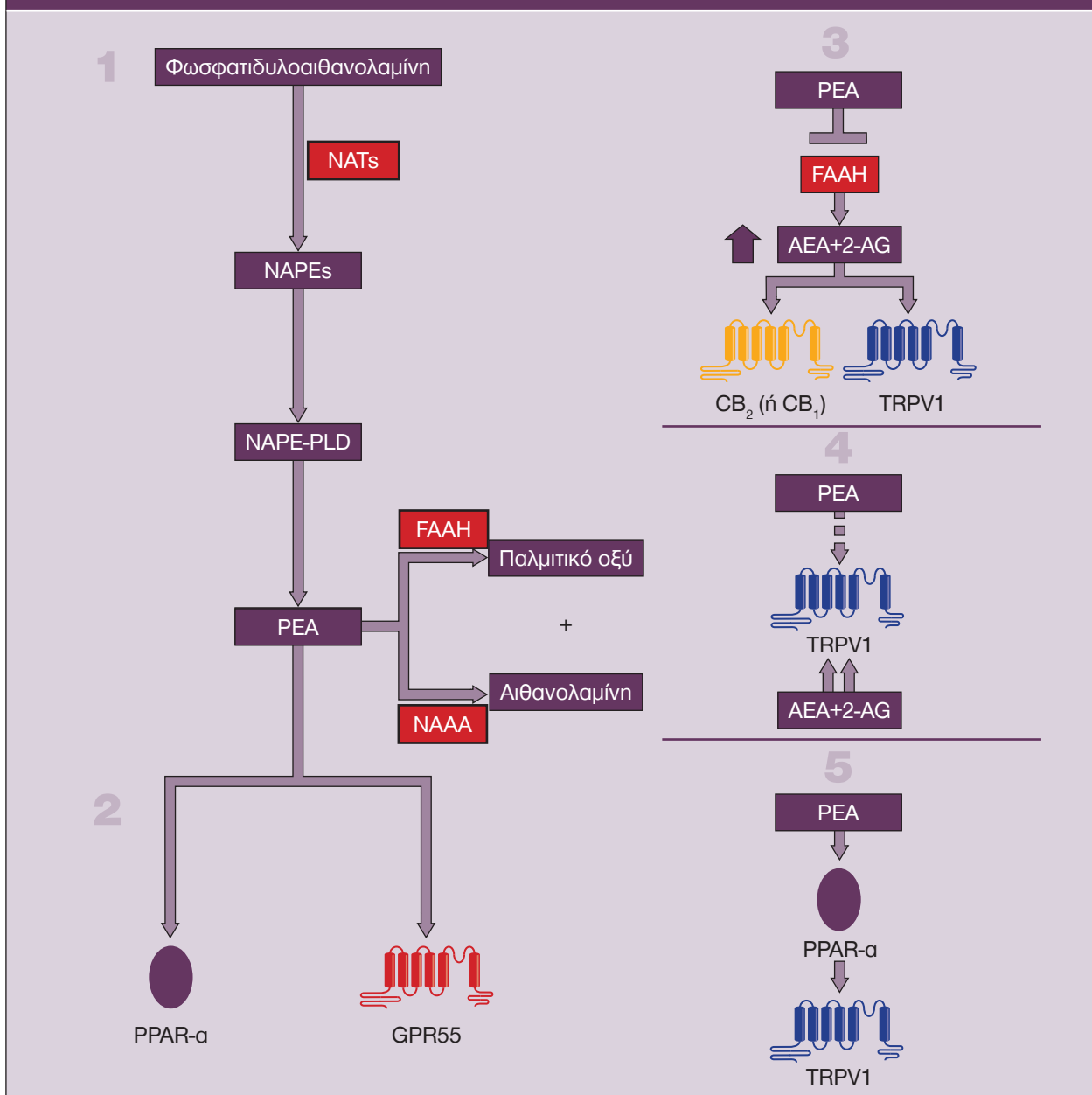
### PPAR-α

Ο PPAR-α υποδοχέας υπάγεται στην οικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων PPARs (ενεργοποιημένοι υποδοχείς των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων). Οι PPARs οφείλουν το όνομα τους στην ανακάλυψη τους στους επίμυες, όπου συμβάλλουν στον πολλαπλασιασμό των υπεροξυσωμάτων σαν απάντηση σε φαρμακολογικά και διατροφικά ερεθίσματα. Στον άνθρωπο ο ρόλος τους είναι ευρύτερος του πολλαπλασιασμού των υπεροξυσωμάτων. Συγκεκριμένα αποτελούν πυρηνικούς υποδοχείς, που ανήκουν στην οικογένεια των στεροειδών ορμονών, των θυρεοειδικών ορμονών, του ρετινοϊκού οξέος και της βιταμίνης D. Υποδιαιρούνται σε 3 υποκατηγορίες: PPAR-α, PPAR-β/δ και PPAR-γ. Η ενεργοποίηση των PPARs και η συνεπακόλουθη γονιδιακή έκφραση γίνεται από έναν μεγάλο αριθμό ενδογενών και εξωγενών ουσιών (συνδεδετικά μόρια). Η είσοδος των συνδεδετικών μορίων στο εσωτερικό του πυρήνα, προκαλεί αποδέσμευση των PPARs από τους αναστολείς τους και σχηματισμό ενός ετεροδιμερούς με τον υποδοχέα του 9-cis-ρετινοϊκού οξέος. Η σύνδεση αυτή είναι απαραίτητη για την δράση των PPARs ως μεταγραφικών παραγόντων (**Εικόνα 57.5**). Οι PPARs εμφανίζουν πλειοτροπικές δράσεις, καθώς τα γονίδια τα οποία μεταγράφουν εμπλέκονται στον μεταβολισμό, τη φλεγμονώδη και ανοσολογική απόκριση, την κυτταρική διαφοροποίηση και την απόπτωση.

Το 2005 οι Lo Verme και συν<sup>(38)</sup> περιέγραψαν ότι το παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο αποτελεί ισχυρό ενεργοποιητή του PPAR-α υποδοχέα. Έκτοτε η ενεργοποίηση του PPAR-α υποδοχέα θεωρείται ως ο κύριος μηχανισμός δράσης του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου. Η ενεργοποίηση του PPAR-α υποδοχέα οδηγεί στην μεταγραφή γονιδίων που εμπλέκονται στην μεταφορά και το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, στην φλεγμονώδη απόκριση και στο οξειδωτικό στρες<sup>(39,40)</sup>. Συγκεκριμένα η ενεργοποίηση του PPAR-α σχετίζεται με αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, και αγγειοπροστατευτική δράση καθώς και από μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η αντιφλεγμονώδης δράση των PPAR-α αγωνιστών οφείλεται στη μειωμένη σύνθεση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ενώ η αντιοξειδωτική δράση οφείλεται στην μείωση της οξειδάσης NADH/NADPH και στην αύξηση των εκκαθαριστών των υπεροξειδίων. Μεταβολικά, η ενεργοποίηση των PPAR-α υποδοχέων προάγει την οξείδωση των λιπαρών οξέων και μειώνει τα τριγλυκερίδια.

Φυσικοί αγωνιστές των PPAR-α υποδοχέων είναι τα κορεσμένα και ακόρεστα λιπαρά οξέα και τα εικοσανοειδή (προσταγλανδίνες και θρομβοξανένες), ενώ συνθετικοί αγωνιστές των PPAR-α υποδοχέων είναι οι φιμπράτες



**ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΤΟΥ ΠΑΛΜΙΤΟΥΛΑΙΘΑΝΟΛΑΜΙΔΙΟΥ**


**Εικόνα 57.4: Μεταβολικά μονοπάτια και μοριακοί στόχοι του Παλμιτούλαιθανολαμίδιου.**

(1) Το παλμιτούλαιθανολαμίδιο συντίθεται από τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης που περιέχουν φωσφατιδυλαιθανολαμίνη (NPPE), μέσω πολλών οδών, η πιο διερευνημένη από τις οποίες είναι μέσω της άμεσης υδρόλυσης από το NAPE-PLD. Το παλμιτούλαιθανολαμίδιο μπορεί στη συνέχεια να αποδομηθεί σε παλμιτικό οξύ ή αιθανολαμίνη είτε από FAAH είτε από NAAA.

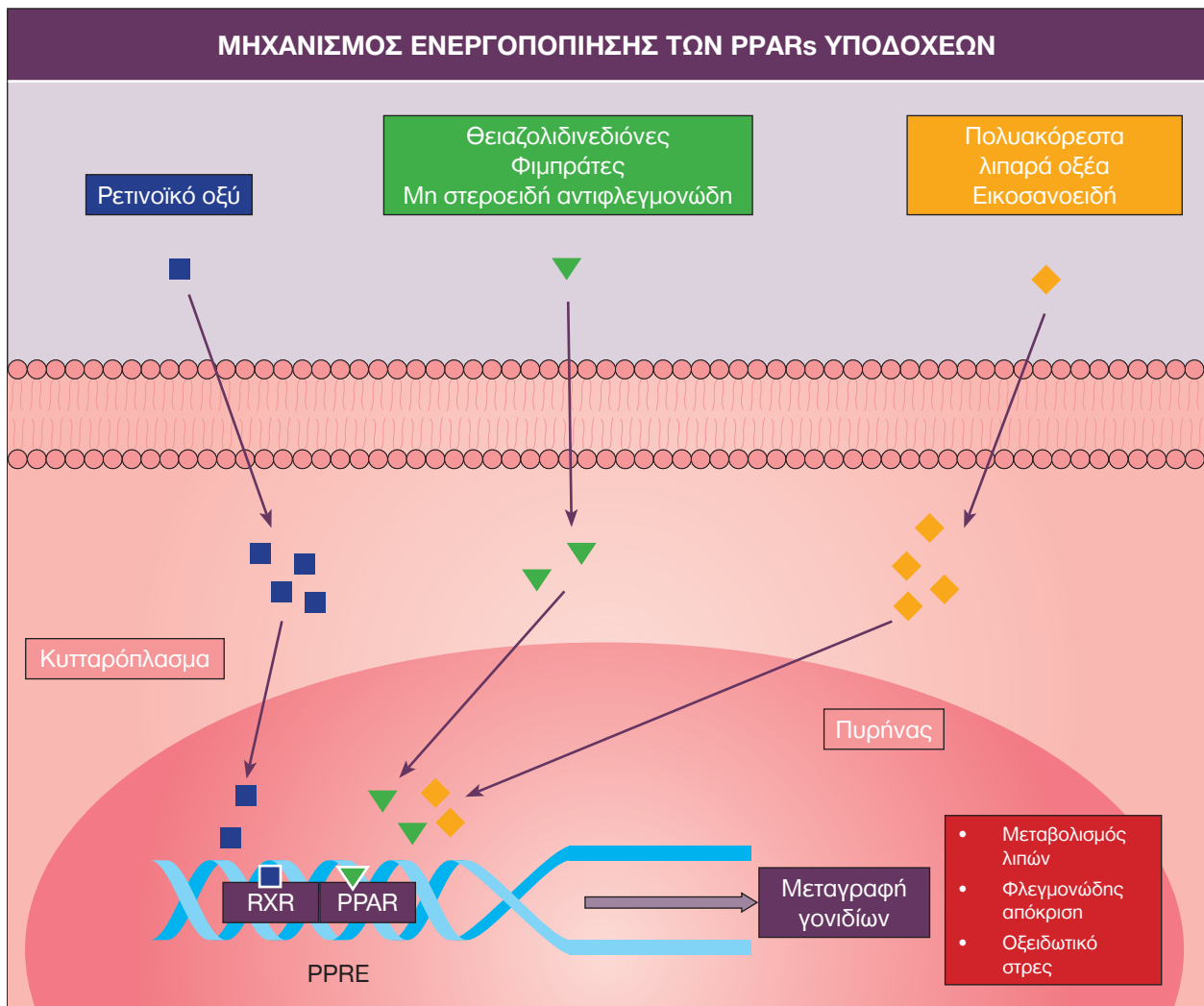
(2) Το σχηματιζόμενο παλμιτούλαιθανολαμίδιο μπορεί να ενεργοποιήσει άμεσα τον PPAR-α υποδοχέα ή τον GPR55 υποδοχέα. Η ενεργοποίηση του GPR55 υποδοχέα παραμένει ωστόσο αμφιλεγόμενη.

(3) Το σχηματιζόμενο παλμιτούλαιθανολαμίδιο μέσω της αναστολής της FAAH, μπορεί να αυξήσει τα ενδογενή επίπεδα των AEA και 2-AG, τα οποία ενεργοποιούν άμεσα τους υποδοχείς CB<sub>2</sub> (ή CB<sub>1</sub>) και τον παροδικό υποδοχέα βανιλλοειδών τύπου 1 (TRPV1) (Entourage effect).

(4) Το σχηματιζόμενο παλμιτούλαιθανολαμίδιο πιθανώς μέσω αλλοστερικής διαμόρφωσης των καναλιών TRPV1, ενισχύει την ενεργοποίηση και απευαισθητοποίηση από το AEA και το 2-AG των καναλιών TRPV1 (Entourage effect).

(5) Το παλμιτούλαιθανολαμίδιο μπορεί επίσης να ενεργοποιήσει έμμεσα τους βανιλλοειδικούς υποδοχείς τύπου 1 (TRPV1) μέσω της ενεργοποίησης του PPAR-α.

**FAAH:** υδρόλυση του αμιδίου των λιπαρών οξέων, **NAAA:** όξινη αμιδάση των N ακυλαιθανολαμινών, **TRPV1:** παροδικός υποδοχέας βανιλλοειδών τύπου 1, **AEA:** ανανδαμίδιο, **2-AG:** 2-αραχιδονυλογλυκερόλη.



Εικόνα 57.5: Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού ενεργοποίησης των PPARs υποδοχέων.

(φenoφιμπράτη και γεμφιβροζίλη) και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.

Αν και η ενεργοποίηση του PPAR-α υποδοχέα θεωρείται ως ο κύριος μηχανισμός δράσης του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου, φαίνεται ότι ένας σημαντικός αριθμός βιολογικών δράσεων επάγεται μέσω άλλων μονοπατιών. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται σε ζωικά μοντέλα, στα οποία οι βιολογικές δράσεις του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου δεν αναστέλλονται με την ταυτόχρονη χορήγηση PPAR-α ανταγωνιστών<sup>(41)</sup>.

### GPR55

Μέχρι προσφάτως ο υποδοχέας GRP55 αποτελούσε έναν ορφανό υποδοχέα, καθώς δεν είχαν αναγνωριστεί οι ενδογενείς αγωνιστές του. Ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων συνδεδεμένων με G πρωτεΐνες (GPCRs) και το mRNA του έχει εντοπιστεί στα επινεφρίδια, στο έντερο, στο σπλήνα και σχεδόν στο σύνολο των

περιοχών του εγκεφάλου συμπεριλαμβανομένου του φλοιού, της παρεγκεφαλίδας, του πρόσθιου εγκεφάλου, του ιππόκαμπου και του ραβδωτού σώματος<sup>(42)</sup>. Αν και παρουσιάζει μικρή δομική ομοιότητα με τους υποδοχείς των κανναβινοειδών CB<sub>1</sub> και CB<sub>2</sub>, έχει προταθεί ότι ενεργοποιείται από την κύρια ψυχοδραστική ουσία της κάνναβης (*Cannabis sativa*), την Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη, και από τα ενδοκανναβινοειδή AEA και 2-AG<sup>(43)</sup>.

Ο βιολογικός ρόλος του GRP55 δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, φαίνεται ωστόσο ότι η ενεργοποίηση του συνοδεύεται από αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου<sup>(44)</sup> και ρυθμιστική επίδραση επί σημαντικών ενδοκυττάριων μονοπατιών, όπως των ERK1/2 και MAPK<sup>(45)</sup>. Προσφάτως ο GRP55 έχει αναδειχθεί ως πιθανός στόχος αντιφλεγμονώδους θεραπείας<sup>(46)</sup>.

Το παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο μπορεί να ενεργοποιήσει άμεσα τον GPR55 υποδοχέα ακόμη και σε μικρές συγκεντρώσεις<sup>(42)</sup>.

## Έμμεσοι μοριακοί στόχοι του Παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου

### CB<sub>1</sub> και CB<sub>2</sub> υποδοχείς

Οι υποδοχείς των κανναβινοειδών CB<sub>1</sub> και CB<sub>2</sub> μαζί με τα ενδογενή κανναβινοειδή (ή ενδοκανναβινοειδή) και τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση και την απενεργοποίησή τους αποτελούν τα συστατικά του ενδογενούς συστήματος των κανναβινοειδών. Κατ'αντιστοιχίαν με τον υποδοχέα GRP55, οι CB<sub>1</sub> και CB<sub>2</sub> υποδοχείς, υπάγονται οικογένεια των υποδοχέων συνδεδεμένων με G πρωτεΐνες (GPCRs).

Οι CB<sub>1</sub> υποδοχείς αποτελούν διαμεμβρανικές πρωτεΐνες 473 αμινοξέων, οι οποίες δεσμεύονται συνήθως με G πρωτεΐνες του Gi/o τύπου, αναστέλλουν την αδενυλική κυκλάση και τη μετατροπή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) σε κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP) <sup>(47)</sup> και διεγείρουν την ενεργοποιούμενη από μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (MAPK) <sup>(48)</sup>. Εκτός των πρωτεϊνών του Gi/o τύπου οι CB<sub>1</sub> υποδοχείς, δεσμεύονται και με Gs ή Gq πρωτεΐνες επηρεάζοντας και άλλα ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια, όπως το PKB, και τα PLCβ/IP3/PKC. Στον εγκέφαλο, εντοπίζονται κυρίως στις προσυναπτικές απολήξεις των νευρώνων του κύριου ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή, του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA). Η ανεύρεση των CB<sub>1</sub> υποδοχέων σε προσυναπτικές θέσεις έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι το ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών παίζει σημαντικό ρόλο στη συναπτική νευροδιαβίβαση και ότι η διέγερση των CB<sub>1</sub> υποδοχέων αναστέλλει την απελευθέρωση άλλων νευροδιαβιβαστών από τις προσυναπτικές απολήξεις των νευρώνων <sup>(49)</sup>. Εκτός του εγκεφάλου, οι CB<sub>1</sub> υποδοχείς ανευρίσκονται σχεδόν στο σύνολο των περιφερικών ιστών συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού νευρικού συστήματος, του λιπώδους ιστού, των σκελετικών μυών, του δέρματος, της καρδιάς, του ήπατος, του γαστρεντερικού αυλού, των πνευμόνων και του αναπαραγωγικού συστήματος.

Οι CB<sub>2</sub> υποδοχείς αποτελούν διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, οι οποίες κατ'αντιστοιχίαν με τους CB<sub>1</sub> δεσμεύονται με G πρωτεΐνες του Gi/o τύπου, αναστέλλουν την αδενυλική κυκλάση και τη μετατροπή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) σε κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP) και διεγείρουν την ενεργοποιούμενη από μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (MAPK) <sup>(50)</sup>. Εκφράζονται κατά κύριο λόγο σε κύτταρα (μονοκύτταρα, μακροφάγα, B- και T- λεμφοκύτταρα, μαστοκύτταρα και κερατινοκύτταρα) και περιφερικά όργανα (σπλήνας, αμυγδαλές, θύμος, γαστρεντερικός αυλός και δέρμα) τα οποία διαδραματίζουν τον κύριο ρόλο στην ανοσολογική απόκριση <sup>(43,51-53)</sup>. Σχετικά προσφάτως, υποδοχείς CB<sub>2</sub> εντοπίστηκαν και στον εγκέφαλο σε πολύ μικρότερη συγκέντρωση ωστόσο από την αντίστοιχη του ανοσοποι-

τικού. Η εντόπιση των CB<sub>2</sub> υποδοχέων στο ΚΝΣ αφορά στα ενεργοποιημένα αστροκύτταρα και τη μικρογλοία <sup>(54)</sup>. Η κύρια λειτουργία των CB<sub>2</sub> αφορά στον έλεγχο της φλεγμονής και σε αλγαισθητικές αποκρίσεις <sup>(55,56)</sup>.

Οι κύριοι ενδογενείς αγωνιστές των CB<sub>1</sub> και CB<sub>2</sub> είναι το ανανδαμίδιο (AEA) και η 2-αραχιδονυλογλυκερόλη (2-AG). Το AEA είναι μερικός αγωνιστής των υποδοχέων αυτών, ενώ η 2-AG πλήρης. Παράλληλα, η 2-AG έχει μικρότερη συγγένεια σύνδεσης και με τους δύο υποδοχείς από το AEA. Το παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο δεν αποτελεί αγωνιστή των CB<sub>1</sub> και CB<sub>2</sub> υποδοχέων, εντούτοις μπορεί να τους ενεργοποιήσει με έμμεσο τρόπο αυξάνοντας τα επίπεδα του AEA και της 2-AG. Συγκεκριμένα το παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο ανταγωνίζεται το AEA και την 2-AG ως προς την FAAH και ως εκ τούτου η αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου προκαλεί μείωση του καταβολισμού του AEA και της 2-AG, συνεπακόλουθη αύξηση των επιπέδων τους και αυξημένη ενεργοποίηση των υποδοχέων CB<sub>1</sub> και CB<sub>2</sub> <sup>(18,36,57,58)</sup>.

### Παροδικός υποδοχέας βανιλλοειδών τύπου 1-TRPV1

Ο παροδικός υποδοχέας βανιλλοειδών τύπου 1 (TRPV1), γνωστός και ως υποδοχέας της καψαϊκίνης αποτελεί ένα μη ειδικό κανάλι κατιόντων, (διαπερατό από μονοσθενή και δισθενή κατιόντα, όπως Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>) που ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων παροδικού δυναμικού (Transient Receptor Potential -TRP). Ενεργοποιείται τόσο από φυσικά όσο και από μηχανικά ερεθίσματα (π.χ. υψηλή θερμοκρασία, χαμηλό pH, οσμωτικές αλλαγές) καθώς και από εξωγενείς ή ενδογενείς χημικές ενώσεις (π.χ. καψαϊκίνη, AEA, κανναβινοειδή) <sup>(59-61)</sup>. Ο παροδικός υποδοχέας βανιλλοειδών τύπου 1 εκφράζεται κυρίως στα νωτιαία γάγγλια και στις αισθητικές ίνες τύπου Αδ και C. Ωστόσο, εκτός αυτών εκφράζεται και σε μια πληθώρα άλλων ιστών, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλικών νευρώνων και των κερατινοκυττάρων.

Η ενεργοποίηση/ευαισθητοποίηση του TRPV1, εμπλέκεται στη μετάδοση του πόνου, στη φλεγμονή και στη νευροτοξικότητα. Απαραίτητη προϋπόθεση για την ενεργοποίηση του TRPV1 αποτελεί η φωσφορυλίωση του, στη ρύθμιση της οποίας εμπλέκεται μια πλειάδα ρυθμιστικών πρωτεϊνών, όπως συμπεριλαμβανομένων των ATP, PKA, PKC, PIRT και PIP2 <sup>(62)</sup>. Η παρατεταμένη ενεργοποίηση του TRPV1 ωστόσο οδηγεί στην απευαισθητοποίησή του, κάτι που εξηγεί την αναλγητική και αντιφλεγμονώδη δράση των TRPV1 αγωνιστών <sup>(63)</sup>.

Το παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο θεωρείται ως TRPV1 αγωνιστής, καθώς ενεργοποιεί έμμεσα τον TRPV1 μέσω 2 διαφορετικών μηχανισμών. Ο πρώτος μηχανισμός περιλαμβάνει την αύξηση του AEA ή του 2-AG και μέσω

αυτών την ενεργοποίηση και απευαισθητοποίηση των διαύλων TRPV1<sup>(64-66)</sup>. Ο δεύτερος μηχανισμός περιλαμβάνει την ενεργοποίηση και απευαισθητοποίηση των διαύλων TRPV1 μέσω της ενεργοποίησης του PPAR-α<sup>(14)</sup>.

## Παλμιτοϋλαιθανολαμιδίο στην κλινική πράξη

### Αναλγησία

Οι πρώτες μελέτες που κατέδειξαν τις αναλγητικές ιδιότητες του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου χρονολογούνται από το 1998, όταν και αποδείχθηκε ότι η τοπική χορήγηση παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου είναι ικανή να αναστείλει τον πόνο που προκαλείται σε επίμυες κατόπιν ενδοπελματιαίας ένεσης φορμαλίνης, οξικού οξέος, καολίνης ή θειικού μαγνησίου<sup>(62,63)</sup>, καθώς και την υπεραλγησία που προκαλείται σε αρουραίους μετά από,επαγόμενη από τερεβινθίνη, φλεγμονή της ουροδόχου κύστης<sup>(64)</sup>.

Η αναλγησία που επετεύχθη από το παλμιτοϋλαιθανολαμιδίο απεδόθη αρχικά στην ενεργοποίηση των υποδοχέων CB<sub>2</sub>, καθώς το αναλγητικό αποτέλεσμα αναστράφη με τη χορήγηση του ανταγωνιστή του υποδοχέα CB<sub>2</sub>, SR144528<sup>(63, 65)</sup>. Εντούτοις, νεώτερες μελέτες κατέδειξαν ότι η αναλγητική δράση του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου μεσολαβείται μέσω πολλαπλών μονοπατιών

που περιλαμβάνουν την δράση του ως PPAR-α, PPAR-γ αγωνιστή, την ενεργοποίηση των CB<sub>1</sub> υποδοχέων και την ενεργοποίηση και απευαισθητοποίηση των διαύλων TRPV1<sup>(66)</sup>.

Η αναλγητική δράση του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου είναι ευρεία, και εμφανίζεται και στις δύο μορφές πόνου, του αλγαισθητικού (φλεγμονώδους) και του νευροπαθητικού (**Πίνακας 57.2**). Το εύρος της αναλγητικής δράσης του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου οφείλεται στη συνεργιστική αλληλεπίδραση των μονοπατιών που επηρεάζει.

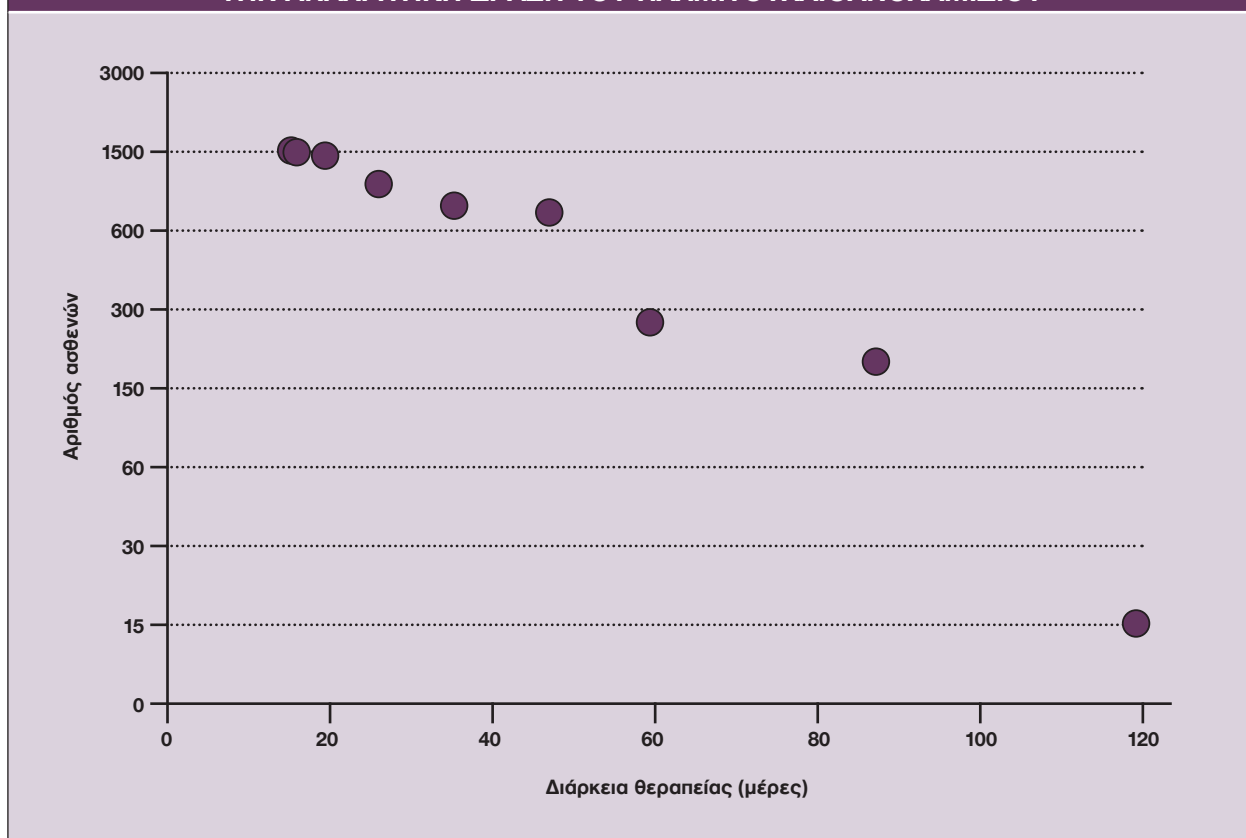
Η ευρεία αναλγητική δράση του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου μεταφράζεται κλινικά στην μείωση του πόνου σε ένα αντίστοιχα μεγάλο εύρος παθήσεων που χαρακτηρίζονται από χρόνιο φλεγμονώδες ή νευροπαθητικό άλγος, όπως η οσφυοϊσχιαλγία<sup>(67)</sup> και λοιπές ριζοπάθειες<sup>(68)</sup>, η οστεοαρθρίτιδα<sup>(68-70)</sup>, η μεθερπητική νευραλγία<sup>(68)</sup>, η διαβητική νευροπάθεια<sup>(68)</sup>, το σύνδρομο αποτυχημένης επέμβασης σπονδυλικής στήλης (failed back surgery syndrome)<sup>(68)</sup>, ο καρκινικός πόνος<sup>(68)</sup>, το χρόνιο πυελικό άλγος σχετιζόμενο με ενδομητρίωση (σε συνδυασμό με το αντιοξειδωτικό σπιλβένιο, πολυδατίνη)<sup>(71-73)</sup>, η ινομυαλγία<sup>(74)</sup>, η επαγομένη από χημειοθεραπεία περιφερική νευροπάθεια<sup>(75)</sup>, το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα<sup>(76,77)</sup> και η ημικρανία<sup>(78-80)</sup> (**Εικόνα 57.6**).

Η αναλγητική δράση του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου περιγράφεται σε ημερήσια δόση που κυμαίνεται με-

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΠΟΝΟΥ	
Είδος πόνου	Μηχανισμός εμφάνισης
Αλγαισθητικός πόνος	<p>Προκαλείται από ερεθισμό των αλγοϋποδοχέων. Διακρίνεται σε:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>αλγαισθητικό πόνο χωρίς βλάβη ιστών:</b> αποτελεί πόνο που ενεργοποιεί τους υποδοχείς του πόνου και αποτρέπει την δημιουργία βλάβης.</li> <li><b>αλγαισθητικό πόνο με βλάβη ιστών:</b> προκύπτει απόρροια ιστικής βλάβης. Αναλόγως της εντόπισης της βλάβης διακρίνεται σε σωματικό (αφορά σε δέρμα, μύες, τένοντες, οστά) και σε σπλαγχνικό (αφορά σε εσωτερικά όργανα). Σύμφωνα με ορισμένες ταξινομήσεις ο αλγαισθητικός πόνος με βλάβη ιστών θεωρείται ως συνώνυμος του φλεγμονώδους πόνου, αποτελώντας τον συχνότερο πόνο στην κλινική πράξη.</li> </ul>
Νευροπαθητικός πόνος	<p>Προκαλείται από βλάβη ή νόσο κάποιας περιοχής του σωματοαισθητικού συστήματος, στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) ή στο Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (ΠΝΣ)</p>

Πίνακας 57.2: Ταξινόμηση του πόνου με βάση τη φυσιολογία.

### ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΟΙ ΟΠΟΙΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΑΝ ΤΗΝ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΠΑΛΜΙΤΟΥΛΑΙΘΑΝΟΛΑΜΙΔΙΟΥ



Εικόνα 57.6: Γραφική απεικόνιση των χαρακτηριστικών των κλινικών μελετών (αριθμός ασθενών και διάρκεια χορήγησης) οι οποίες αξιολόγησαν την αναλγητική δράση του παλμιτούλαιθανολαμιδίου.

ταξύ 400 και 1.200 mg μικροϊονισμένου (micronized / m-PEA) και έξτρα μικροϊονισμένου (ultra-micronized / um-PEA) παλμιτούλαιθανολαμιδίου <sup>(67-77)</sup> είναι προϊόντα <sup>(80)</sup> και δεν σχετίζεται με το φύλο <sup>(80)</sup> ή την αιτιοπαθογένεια του πόνου <sup>(80)</sup>. Επιπροσθέτως δεν παρουσιάζει αλληλεπιδράσεις με τις κλασσικές αναλγητικές αγωγές, όπως τα οπιοειδή, αντιθέτως φαίνεται ότι ενισχύει την αναλγητική τους δράση <sup>(81)</sup>. Τέλος, χαρακτηρίζεται από εξαιρετικό προφίλ ασφαλείας <sup>(18,80,82)</sup> και δεν απαιτείται τροποποίηση της χορηγούμενης δόσης επί νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας <sup>(80)</sup>.

Όλα τα παραπάνω καθιστούν το παλμιτούλαιθανολαμιδίω ως ένα μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για τον έλεγχο του πόνου, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου η κλασσική αναλγητική θεραπεία παρουσιάζει δυσκολίες, όπως στους ηλικιωμένους, σε περιπτώσεις ανθεκτικού πόνου και σε περιπτώσεις πολυφαρμακίας <sup>(14)</sup>.

#### Λοιπές χρήσεις

Πέραν της αναλγητικής του δράσης, η εμπλοκή του παλμιτούλαιθανολαμιδίου σε πολλαπλά μονοπάτια

ρύθμισης της κυτταρικής ομοιοστασίας, οδήγησε στη διεξαγωγή ενός σημαντικού αριθμού μελετών για την αξιολόγηση της χορήγησης του σε ένα μεγάλο εύρος παθήσεων, όπως οι αλλεργίες, η γρίπη, το κοινό κρυολόγημα, τα νευροεκφυλιστικά ψυχιατρικά νοσήματα και φλεγμονώδη νοσήματα, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η τραυματική εγκεφαλική βλάβη <sup>(14,17)</sup>.

Αν και τα ευρήματα είναι αρκούντως ενθαρρυντικά, η πλειονότητα των διεξαχθέντων μελετών αφορούσε σε κυτταρικές καλλιέργειες και ζωικά πειραματικά μοντέλα <sup>(14,17)</sup>. Οι διεξαχθέντες μελέτες σε ανθρώπους είναι περιορισμένες και αφορούν ως επί το πλείστον σε νευροψυχιατρικά νοσήματα. Η εστίαση της κλινικής έρευνας στην παθολογία του νευρικού συστήματος, οφείλεται στις νευροπροστατευτικές ιδιότητες του παλμιτούλαιθανολαμιδίου και ιδιαίτερα στην ικανότητα του να τροποποιεί, μέσω πολλαπλών μηχανισμών, την νευροφλεγμονή <sup>(11,83-93)</sup>:

- Σε πάσχοντες από πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση η χορήγηση 600 mg έξτρα μικροϊονισμένου παλμιτούλαιθανολαμιδίου (um-PEA), δύο φορές ημερη-

σίως συνοδεύτηκε από βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας <sup>(94)</sup> και επιβράδυνση εμφάνισης αναπνευστικής ανεπάρκειας <sup>(95)</sup>.

- Σε πάσχοντες από νόσο του Parkinson η προσθήκη παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου στην αγωγή με λεβοντόπα συνοδεύτηκε από βελτίωση των κινητικών και μη κινητικών συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών της διάθεσης, της κόπωσης, του ύπνου και της επιτέλεσης νοητικών εργασιών <sup>(96)</sup>.
- Σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ, η προσθήκη 700 mg έξτρα μικροϊονισμένου παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου (um-PEA) και 70 mg λουτεολίνης στην κλασσική αγωγή αποκατάστασης συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση της νευρολογικής εικόνας, των γνωστικών ικανοτήτων, της σπαστικότητας, του πόνου και της αυτοεξυπηρέτησης των ασθενών <sup>(97)</sup>.
- Σε πάσχοντες από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή η προσθήκη 600 mg παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου στην αγωγή με σιταλοπράμη συνοδεύτηκε από σημαντικά μεγαλύτερη κλινική βελτίωση, εν συγκρίσει με την σιταλοπράμη ως μονοθεραπεία <sup>(98)</sup>.
- Σε ένα μικρό αριθμό περιπτώσιολογικών μελετών, η χορήγηση 600 - 700 mg παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου για αρκετούς μήνες - 1 χρόνο, συνοδεύτηκε από βελτίωση της συμπεριφοράς, της κοινωνικοποίησης και της γνωστικής ικανότητας <sup>(99,100)</sup>.

Παρά τον εξαιρετικά περιορισμένο αριθμό των διεξαχθέντων κλινικών μελετών, η εμπλοκή του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου σε πολλαπλά μονοπάτια ρύθμισης της κυτταρικής ομοιοστασίας, σε συνδυασμό με τον μεγάλο αριθμό πολλά υποσχόμενων πειραματικών δεδομένων και το εξαιρετικό προφίλ ασφαλείας, δικαιολογούν τον σχεδιασμό μελλοντικών μελετών για την αξιολόγηση της κλινικής του αποτελεσματικότητας.

## Ασφάλεια λήψης Παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο παρουσιάζει εξαιρετικό προφίλ ασφαλείας με πολύ μικρή πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών <sup>(81,101)</sup>. Οι συννηθέστερες εξ αυτών αφορούν στο γαστρεντερικό (επιγαστραλγία, διάρροια), είναι ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες. Έχει περιγραφεί μια περίπτωση αισθήματος παλμών, σε ασθενή ο οποίος λάμβανε παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο στα πλαίσια αναλγητικής αγωγής μετά από αφαίρεση τρίτου γομφίου <sup>(102)</sup>.

Ένα σημαντικό ερώτημα σχετικά με την ασφάλεια της

μακροχρόνιας χορήγησης, αφορά στην θεωρητική πιθανότητα η εξωγενής πρόσληψη παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου να επηρεάζει την ενδογενή σύνθεση και ως εκ τούτου η διακοπή του να επηρεάζει τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς στους οποίους μετέχει το ενδογενές συντιθέμενο παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο. Σε ζωικά πειραματικά μοντέλα ωστόσο φαίνεται ότι η εξωγενής πρόσληψη παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου δεν επηρεάζει την ενδογενή σύνθεση μέσω αρνητικού feedback <sup>(13,103)</sup>.

### Προφυλάξεις

Δεν έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία.

### Χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία

Η διατροφική πρόσληψη παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου δεν αντενδείκνυται στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Αντιθέτως η χορήγηση παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου ως συμπλήρωμα διατροφής συνιστάται να αποφεύγεται τόσο κατά την διάρκεια της κύησης, όσο και κατά την διάρκεια της γαλουχίας, λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με την μακροχρόνια ασφάλεια χορήγησης.

### Αλληλεπιδράσεις

Δεν έχουν περιγραφεί αλληλεπιδράσεις του παλμιτοϋλαιθανολαμιδίου με φαρμακευτικές ουσίες και με μικρο- και μακροθρεπτικά συστατικά.

## Βιβλιογραφία

- Nau, R.; Ribes, S.; Djukic, M.; Eiffert, H. Strategies to increase the activity of microglia as efficient protectors of the brain against infections. *Front. Cell Neurosci.* 2014, 22, 138.
- Bronzuoli, M.R.; Facchinetti, R.; Steardo, L., Jr.; Romano, A.; Stecca, C.; Passarella, S.; Steardo, L.; Cassano, T.; Scuderi, C. Palmitoylethanolamide Dampens Reactive Astrogliosis and Improves Neuronal Trophic Support in a Triple Transgenic Model of Alzheimer's Disease: In Vitro and In Vivo Evidence. *Oxid Med. Cell Longev.* 2018, 2018, 4720532.
- Beggiato, S.; Tomasini, M.C.; Ferraro, L. Palmitoylethanolamide (PEA) as a Potential Therapeutic Agent in Alzheimer's disease. *Front. Pharmacol.* 2019, 24, 821.
- Kuehl, F.; Jacob, T.; Ganley, O.; Ormond, R.; Meisinger, M. The identification of N-(2-hydroxyethyl)-palmitamide as a naturally occurring anti-inflammatory agent. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 5577–5578.
- Bachur, N.; Masek, K.; Melmon, K.; Udenfriend, S. Fatty acid amides of ethanolamine in mammalian tissues. *J. Biol. Chem.* 1965, 240, 1019–1024.
- Coburn, A.; Moore, L. Nutrition as a conditioning factor in the rheumatic state. *Am. J. Dis. Child.* 1943, 65, 744–756.
- Coburn, A.; Graham, C.; Haninger, J. The effect of egg yolk in diets on anaphylactic arthritis (passive arthus phenomenon) in the guinea pig. *J. Exp. Med.* 1954, 100, 425–435.
- Guida, G.; De Martino, M.; De Fabiani, A.; Cantieri, L.A.; Alexandre, A.; Vassallo, G.M.; Rogai, M.; Lanaia, F.; Petrosino, S. La palmitoilethanolamida (Normast) en el dolor neuropático crónico por lumbociatalgia de tipo compresivo: Estudio clínico multicéntrico. *Dolor* 2010, 25, 35–42.
- Eberlein, B.; Eicke, C.; Reinhardt, H.W.; Ring, J. Adjuvant treatment of atopic eczema: Assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2008, 22, 73–82.
- Nau, R.; Ribes, S.; Djukic, M.; Eiffert, H. Strategies to increase the activity of microglia as efficient protectors of the brain against infections. *Front. Cell Neurosci.* 2014, 22, 138.
- D'Agostino, G.; Russo, R.; Avagliano, C.; Cristiano, C.; Meli, R.; Calignano, A. Palmitoylethanolamide protects against the amyloid $\beta$ 25-35-induced learning and memory impairment in mice, an experimental model of Alzheimer disease. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37, 1784–1792.
- Citraro, R.; Russo, E.; Scicchitano, F.; van Rijn, C.M.; Cosco, D.; Avagliano, C.; Russo, R.; D'Agostino, G.; Petrosino, S.; Guida, F.; et al. Antiepileptic action of N-palmitoylethanolamide through CB1 and PPAR- $\alpha$  receptor activation in a genetic model of absence epilepsy. *Neuropharmacology* 2013, 69, 115–126.
- Borrelli, F.; Romano, B.; Petrosino, S.; Pagano, E.; Capasso, R.; Coppola, D.; Battista, G.; Orlando, P.; Di Marzo, V.; Izzo, A.A. Palmitoylethanolamide, a naturally occurring lipid, is an orally effective intestinal anti-inflammatory agent. *Br. J. Pharmacol.* 2015, 172, 142–158.
- Petrosino, S.; Di Marzo, V. The pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations. *Br. J. Pharmacol.* 2017, 174, 1349–1365.
- Esposito, E.; Cuzzocre, S. Palmitoylethanolamide in homeostatic and traumatic central nervous system injuries. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2013, 12, 55–61.
- Keppel Hesselink, J.M.; de Boer, T.; Witkamp, R.F. Palmitoylethanolamide: A Natural Body-Owned Anti-Inflammatory Agent, Effective and Safe against Influenza and Common Cold. *Int. J. Inflam.* 2013, 2013, 151028.
- Paul Clayton, Mariko Hill, Nathasha Bogoda, Silma Subah, Ruchitha Venkatesh. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. *Int J Mol Sci.* 2021 May; 22(10): 5305.
- Linda Rankin, Christopher J. Fowler. The Basal Pharmacology of Palmitoylethanolamide. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov; 21(21): 7942.
- Vacondio, F.; Bassi, M.; Silva, C.; Castelli, R.; Carmi, C.; Scavini, L.; Lodola, A.; Vivo, V.; Flammini, L.; Barocelli, E.; et al. Amino acid derivatives as palmitoylethanolamide produgs: Synthesis, in vitro metabolism and in vivo plasma profile in rats. *PLoS ONE* 2015, 10, e0128699.
- Gabrielsson, L.; Mattsson, S.; Fowler, C.J. Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: Pharmacokinetics, safety and efficacy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016, 82, 932942.
- Artamonov, M.; Zhukov, O.; Shuba, I.; Storozhuk, L.; Khmel, T.; Klimshevsky, V.; Mikosha, A.; Gula, N. Incorporation of labelled N-acylethanolamine (NAE) into rat brain regions in vivo and adaptive properties of saturated NAE under x-ray irradiation (1999). *Ukr. Biokhimicheskii Zhurnal* 2005, 77, 51–62.
- Bachur, N.; Udenfriend, S. Microsomal synthesis of fatty acid amides. *J. Biol. Chem.* 1966, 241, 1308–1313.
- Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, and Gilula NB (1996) Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty acid amides. *Nature* 384: 83-87.
- Ueda N, Tsuboi K, and Lambert DM. A second N-acylethanolamine hydrolase in mammalian tissues. *Neuropharmacology* 48: 1079-1085.
- Schmid, P.; Zuzarte-Augustin, M.; Schmid, H. Properties of rat liver N-acylethanolamine amidohydrolase. *J. Biol. Chem.* 1985, 260, 14145–14149.
- Boger, D.; Fecik, R.; Patterson, J.; Miyauchi, H.; Patricelli, M.; Cravatt, B. Fatty acid amide hydrolase substrate specificity. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 2613–2616.
- Bracey, M.; Hanson, M.; Masuda, K.; Stevens, R.; Cravatt, B. Structural adaptations in a membrane enzyme that terminates endocannabinoid signaling. *Science* 2002, 298, 1793–1796.
- Ueda, N.; Yamanaka, K.; Yamamoto, S. Purification and characterization of an acid amidase selective for N-palmitoyl ethanolamine, a putative endogenous anti-inflammatory substance. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 35552–35557.
- Tsuboi, K.; Sun, Y.-X.; Okamoto, Y.; Araki, N.; Tonai, T.; Ueda, N. Molecular characterization of N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase, a novel member of the cholesteryl-glycine hydrolase family with structural and functional similarity to acid ceramidase. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 11082–11092.
- Carta, G.; Murru, E.; Bani, S.; Manca, C. Palmitic acid: Physiological role, metabolism and nutritional implications. *Front. Physiol.* 2017, 8, 902.
- Aloe, L.; Leon, A.; Levi-Montalcini, R. A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour. *Agents Actions* 1993, 39, C145–C147.
- Lerner, R.; Cuadrado, D.P.; Post, J.M.; Lutz, B.; Bindila, L. Broad lipodomic and transcriptional changes of prophylactic PEA administration in adult mice. *Front. Neurosci.* 2019, 13, 527.
- Farquhar-Smith, W.; Jaggar, S.; Rice, A. Attenuation of nerve growth factor-induced visceral hyperalgesia via cannabinoid CB1 and CB-like receptors. *Pain* 2002, 97, 11–21.
- Costa, B.; Conti, S.; Giagnoni, G.; Colleoni, M. Therapeutic effect of the endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, in rat acute inflammation: Inhibition of nitric oxide and cyclo-oxygenase systems. *Br. J. Pharmacol.* 2002, 137, 413–420.
- Alhouayek, M.; Bottemanne, P.; Sub-

- ramanian, K.V.; Lambert, D.M.; Makriyannis, A.; Cani, P.D.; Muccioli, G.G. N-Acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase inhibition increases colon N-palmitoylethanolamine levels and counteracts murine colitis. *FASEB J.* 2015, 29, 650–661.
36. Petrosino, S.; Schiano Moriello, A.; Cerrato, S.; Fusco, M.; Puigdemont, A.; De Petrocellis, L.; Di Marzo, V. The anti-inflammatory mediator palmitoylethanolamide enhances the levels of 2-arachidonoyl-glycerol and potentiates its actions at TRPV1 cation channels. *Br. J. Pharmacol.* 2016, 173, 1154–1162.
  37. Petrosino, S.; Cordaro, M.; Verde, R.; Schiano Moriello, A.; Marcolongo, G.; Schievano, C.; Siracusa, R.; Piscitelli, F.; Peritore, A.F.; Crupi, R.; et al. Oral ultra-micronized palmitoylethanolamide: Plasma and tissue levels and spinal anti-hyperalgesic effect. *Front. Pharmacol.* 2018, 9, 249.
  38. Lo Verme, J.; Fu, J.; Astarita, G.; La Rana, G.; Russo, R.; Calignano, A.; Piomelli, D. The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide. *Mol. Pharmacol.* 2005, 67, 15–19.
  39. Bougarne, N.; Weyers, B.; Desmet, S.J.; Deckers, J.; Ray, D.W.; Staels, B.; De Bosscher, K. Molecular actions of PPAR $\alpha$  in lipid metabolism and inflammation. *Endocr. Rev.* 2018, 39, 760–802.
  40. Wójtowicz, S.; Strosznajder, A.K.; Jeżyna, M.; Strosznajder, J.B. The novel role of PPAR Alpha in the brain: Promising target in therapy of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Neurochem. Res.* 2020, 45, 972–988.
  41. Okine, B.N.; Madasu, M.K.; McGowan, F.; Prendergast, C.; Gaspar, J.C.; Harhen, B.; Roche, M.; Finn, D.P. N-palmitoylethanolamide in the anterior cingulate cortex attenuates inflammatory pain behavior indirectly via a CB1 receptor-mediated mechanism. *Pain* 2016, 157, 2687–2696.
  42. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol.* 2007 Dec; 152: 1092–1101.
  43. Pertwee RG . GPR55: a new member of the cannabinoid receptor clan? *Br J Pharmacol.* 2007 Dec; 152: 984–986.
  44. Jane E Lauckner , Jill B Jensen, Hui-Ying Chen, Hui-Chen Lu, Bertil Hille, Ken Mackie. GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Feb 19;105(7):2699-704.
  45. Henstridge CM, Balenga NA, Schröder R, Kargl JK, Platzer W, Martini L et al GPR55 ligands promote receptor coupling to multiple signalling pathways. *Br J Pharmacol.* 2010 Jun; 160(3): 604–614.
  46. Yang H, Zhou J, Lehmann C GPR55 - a putative "type 3" cannabinoid receptor in inflammation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2016 May 1;27(3):297-302.
  47. Franjo Grotenhermen .Pharmacology of cannabinoids. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004 Feb-Apr;25(1-2):14-23.
  48. Gábor Turu , László Hunyady. Signal transduction of the CB1 cannabinoid receptor. *J Mol Endocrinol.* 2010 Feb;44(2):75-85.
  49. I Katona , B Sperlágh, A Sík, A Käfalvi, E S Vizi, K Mackie, T F Freund. Presynaptically located CB1 cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons. *J Neurosci.* 1999 Jun 1;19(11):4544-58.
  50. Demuth DG, Molleman A . Cannabinoid signalling. *Life Sci* 2006 Jan 2;78:549–563.
  51. Angelo A Izzo. Cannabinoids and intestinal motility: welcome to CB2 receptors. *Br J Pharmacol.* 2004 Aug; 142(8): 1201–1202.
  52. Fabio Arturo Iannotti , Vincenzo Di Marzo , Stefania Petrosino .Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. *Prog Lipid Res.* 2016 Apr;62:107-28.
  53. Campora L, Miragliotta V, Ricci E, Cristino L, Di Marzo V, Albanese F et al. Cannabinoid receptor type 1 and 2 expression in the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis. *Am J Vet Res* 2012 Jul;73:988–995.
  54. Stella N. Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes, and astrocytomas. *Glia* 2010;58: 1017–1030.
  55. Basu S, Dittel BN . Unraveling the complexities of cannabinoid receptor 2 (CB2) immune regulation in health and disease. *Immunol Res* 2011;51: 26–38.
  56. Whiteside GT, Lee GP, Valenzano KJ. The role of the cannabinoid CB2 receptor in pain transmission and therapeutic potential of small molecule CB2 receptor agonists. *Curr Med Chem* 2007;14: 917–936.
  57. Sugiura T, Kondo S, Kishimoto S, Miyashita T, Nakane S, Kodaka T et al. Evidence that 2-arachidonoylglycerol but not N palmitoylethanolamine or anandamide is the physiological ligand for the cannabinoid CB2 receptor. Comparison of the agonistic activities of various cannabinoid receptor ligands in HL-60 cells. *J Biol Chem* 2000 Jan 7;275: 605–612.
  58. Petrosino S, Iuvone T, Di Marzo V . N-palmitoylethanolamine: biochemistry and new therapeutic opportunities. *Biochimie* 2010 Jun;92: 724–727.
  59. Caterina MJ, Schumacher MA, Tomiyama M, Rosen TA, Levine JD, Julius D . The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997 Oct 23;389: 816–824.
  60. Di Marzo V, De Petrocellis L . Endocannabinoids as regulators of transient receptor potential (TRP) channels: a further opportunity to develop new endocannabinoid-based therapeutic drugs. *Curr MedChem* 2010;17: 1430–1449.
  61. Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A, Soubrane C, Mazzarella E et al. (2014). Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyper excitability. *ACS Chem Neurosci* 2014 Nov 19;5:1131–1141.
  62. Calignano A, La Rana G, Giuffrida A, Piomelli D . Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 1998 Jul 16;394: 277–281.
  63. Calignano A, La Rana G, Piomelli D . Antinociceptive activity of the endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide. *Eur J Pharmacol* 2001 May 11;419: 191–198.
  64. Jaggar S, Hasnie FS, Sellaturay S, Rice AS . The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain* 1998 May;76(1-2):189–199.
  65. Farquhar-Smith WP, Rice AS . Administration of endocannabinoids prevents a referred hyperalgesia associated with inflammation of the urinary bladder. *Anesthesiology* 2001 Mar; 94: 507–513.
  66. Costa B, Comelli F, Bettoni I, Colleoni M, Giagnoni G . The endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, has antiallodynic and anti-hyperalgesic effects in a murine model of neuropathic pain: involvement of CB(1), TRPV1 and PPARgamma receptors and neurotrophic factors. *Pain* 2008 Oct 31; 139: 541–550.
  67. Domínguez CM, Martín AD, Ferrer FG, Puertas MI, Muro AL, González JM et al. . N-palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain associated with lumbosciatica. *Pain Manag* 2012 Mar;2: 119–124
  68. Gatti A, Lazzari M, Gianfelice V, Di Paolo A, Sabato E, Sabato AF (2012). Palmitoylethanolamide in the treatment of chronic pain caused by different etiopathogenesis. *Pain Med* 2012 Sep;13: 1121–1130.
  69. Ida Marini, Maria Lavinia Bartolucci, Francesco Bortolotti, Maria Rosaria



- Gatto, Giulio Alessandri Bonetti. Palmitoylethanolamide versus a non-steroidal anti-inflammatory drug in the treatment of temporomandibular joint inflammatory pain. *J Orofac Pain*. 2012 Spring;26(2):99-104.
70. Steels, E.; Venkatesh, R.; Steels, E.; Vitetta, G.; Vitetta, L.A. Double-blind randomized placebo controlled study assessing safety, tolerability and efficacy of palmitoylethanolamide for symptoms of knee osteoarthritis. *Inflammopharmacology* 2019, 27, 475–485.
  71. Indraccolo U, Barbieri F (2010). Effect of palmitoylethanolamide + polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: preliminary observations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 150: 76–79.
  72. Cobellis L, Castaldi MA, Giordano V, Trabucco E, De Francis P, Torella M et al. Effectiveness of the association micronized N-Palmitoylethanolamine (PEA) + transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011 Sep;158: 82–86.
  73. Giugliano E, Cagnazzo E, Soave I, Lo Monte G, Wengler JM, Marci R. The adjuvant use of N-palmitoylethanolamine and transpolydatin in the treatment of endometriotic pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013 Jun;168: 209–213.
  74. Del Giorno R, Skaper S, Paladini A, Varrassi G, Coaccioli S. Palmitoylethanolamide in fibromyalgia: results from prospective and retrospective observational studies. *Pain Ther* 2015; 4: 169–78.
  75. Truini A, Biasiotta A, Di Stefano G, La Cesa S, Leone C, Cartoni C, et al. Palmitoylethanolamide restores myelinated fibre function in patients with chemotherapy-induced painful neuropathy. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2011; 10: 916–20.
  76. Evangelista, M.; Cilli, V.; De Vitis, R.; Militerno, A.; Fanfani, F. Ultra-micronized palmitoylethanolamide effects on sleep-wakerhythm and neuropathic pain phenotypes in patients with carpal tunnel syndrome: An open-label, randomized controlled study. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2018, 17, 291–298.
  77. Hesselink, J.M.K.; Kopsky, D.J. Palmitoylethanolamide, a nutraceutical, in nerve compression syndromes: Efficacy and safety in sciatic pain and carpal tunnel syndrome. *J. Pain Res*. 2015, 8, 729–734.
  78. Dalla Volta, G.; Zavarize, P.; Ngonga, G.F.K.; Carli, D. Ultramicronized palmitoylethanolamide reduces frequency and pain intensity in migraine. A pilot study. *Int. J. Neurol. Brain. Dis*. 2016, 3, 1–5.
  79. Chirchiglia, D.; Cione, E.; Caroleo, M.C.; Wang, M.; Di Mizio, G.; Faedda, N.; Giacolini, T.; Siviglia, S.; Guidetti, V.; Gallelli, L. Effects of Add-On Ultramicronized N-Palmitol Ethanol Amide in Patients Suffering of Migraine With Aura: A Pilot Study. *Front. Neurol*. 2018, 17, 674.
  80. Papetti, L.; Sforza, G.; Tullio, G.; di Loro, P.A.; Moavero, R.; Ursitti, F.; Ferilli, M.A.N.; Tarantino, S.; Vigevano, F.; Valeriani, M. Tolerability of Palmitoylethanolamide in a Pediatric Population Suffering from Migraine: A Pilot Study. *Pain Res. Manag.* 2020, 2020
  81. Paladini A, Fusco M, Cenacchi T, Schievano C, Piroli A, Varrassi G. Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-analysis. *Pain Physician* 2016 Feb;19: 11–24.
  82. Jan M Keppel Hesselink, Thecla Am Hekker. Therapeutic utility of palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain associated with various pathological conditions: a case series. *Pain Res*. 2012;5:437-42.
  83. Scuderi C, Esposito G, Blasio A, Valenza M, Arietti P, Steardo L Jr et al. Palmitoylethanolamide counteracts reactive astrogliosis induced by  $\beta$ -amyloid peptide. *J Cell Mol Med* 2011 Dec;15: 2664–2674.
  84. Scuderi C, Valenza M, Stecca C, Esposito G, Carratù MR, Steardo L. Palmitoylethanolamide exerts neuroprotective effects in mixed neuroglial cultures and organotypic hippocampal slices via peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ . *J Neuroinflammation* 2012 Mar 9;9: 49.
  85. Scuderi C, Stecca C, Valenza M, Rattano P, Bronzuoli MR, Bartoli S et al. (2014). Palmitoylethanolamide controls reactive gliosis and exerts neuroprotective functions in a rat model of Alzheimer's disease. *Cell Death Dis* 5 .e1419.
  86. Esposito E, Impellizzeri D, Mazzon E, Paterniti I, Cuzzocrea S. Neuroprotective activities of palmitoylethanolamide in an animal model of Parkinson's disease. *PLoS One* 2012; .e41880.
  87. Paterniti I, Impellizzeri D, Crupi R, Morabito R, Campolo M, Esposito E et al. . Molecular evidence for the involvement of PPAR- $\delta$  and PPAR- $\gamma$  in anti-inflammatory and neuroprotective activities of palmitoylethanolamide after spinal cord trauma. *J Neuroinflammation* 2013a ; 10: 20.
  88. Paterniti I, Impellizzeri D, Di Paola R, Navarra M, Cuzzocrea S, Esposito E. A new co-ultramicrozoned composite including palmitoylethanolamide and luteolin to prevent neuroinflammation in spinal cord injury. *J Neuroinflammation* 2013b ; 10: 91.
  89. Paterniti I, Cordaro M, Campolo M, Siracusa R, Cornelius C, Navarra M et al. . Neuroprotection by association of palmitoylethanolamide with luteolin in experimental Alzheimer's disease models: the control of neuroinflammation. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013; 13: 1530–1541.
  90. Siracusa R, Paterniti I, Impellizzeri D, Cordaro M, Crupi R, Navarra M et al. The association of palmitoylethanolamide with luteolin decreases neuroinflammation and stimulates autophagy in Parkinson's disease model. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2015a; 14: 1350–1365.
  91. Siracusa R, Paterniti I, Bruschetta G, Cordaro M, Impellizzeri D, Crupi R et al. The association of palmitoylethanolamide with luteolin decreases autophagy in spinal cord injury. *Mol Neurobiol* 2015b; 53: 3783–3792.
  92. Loria F, Petrosino S, Mestre L, Spagnolo A, Correa F, Hernangómez M et al. Study of the regulation of the endocannabinoid system in a virus model of multiple sclerosis reveals a therapeutic effect of palmitoylethanolamide. *Eur J Neurosci* 2008;28: 633–641.
  93. Rahimi A, Faizi M, Talebi F, Noorbakhsh F, Kahrizi F, Naderi N. Interaction between the protective effects of cannabidiol and palmitoylethanolamide in experimental model of multiple sclerosis in C57BL/6 mice. *Neuroscience* 2015;290: 279–287.
  94. Clemente S. Amyotrophic lateral sclerosis treatment with ultramicronized palmitoylethanolamide: a case report. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2012;11: 933–936.
  95. Palma E, Reyes-Ruiz JM, Loperigolo D, Roseti C, Bertollini C, Ruffolo G et al. Acetylcholine receptors from human muscle as pharmacological targets for ALS therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: 3060–3065.
  96. Kruk-Slomka, M.; Dzik, A.; Budzynska, B.; Biala, G. Endocannabinoid System: The Direct and Indirect Involvement in the Memory and Learning Processes—a Short Review. *Mol. Neurobiol*. 2017, 54, 8332–8347.
  97. Caltagirone, C.; Cisari, C.; Schievano, C.; Di Paola, R.; Cordaro, M.; Bruschetta, G.; Esposito, E.; Cuzzocrea, S. Stroke Study Group. Co-ultramicrozoned Palmitoylethanolamide/Luteolin in the Treatment of Cerebral Ischemia: From Rodent to Man. *Transl. Stroke. Res*. 2016, 7, 54–69.
  98. Ghazizadeh-Hashemi, M.; Ghajar, A.; Shalbafan, M.R.; Ghazizadeh-Hashemi, F.; Afarideh, M.; Malekpour, F.; Ghaleiha, A.; Ardebili, M.E.; Akhondzadeh, S. Palmitoylethanolamide as adjunctive therapy in major

- depressive disorder: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *J. Affect. Disord.* 2018, 232, 127–133.
99. Antonucci, N.; Cirillo, A.; Siniscalco, D. Beneficial Effects of Palmitoylethanolamide on Expressive Language, Cognition, and Behaviors in Autism: A Report of Two Cases. *Case Rep. Psychiatry* 2015, 2015, 325061.
100. Bertolino, B.; Crupi, R.; Impellizzeri, D.; Bruschetta, G.; Cordaro, M.; Siracusa, R.; Esposito, E.; Cuzzocrea, S. Beneficial Effects of Co-Ultramicrosized Palmitoylethanolamide/Luteolin in a Mouse Model of Autism and in a Case Report of Autism. *CNS Neurosci. Ther.* 2017, 23, 87–98.
101. Keppel Hesselink JM. New targets in pain, non-neuronal cells, and the role of palmitoylethanolamide. *Open Pain J* 2012; 5: 12–23.
102. Bacci C, Cassetta G, Emanuele B, Berengo M. Randomized splitmouth study on postoperative effects of palmitoylethanolamide for impacted lower third molar surgery. *ISRN Surg* 2011; 2011: 917350.
103. Rankin, L. Chronic Pain. From the Study of Student Attitudes and Preferences to the In Vitro Investigation of a Novel Treatment Strategy. Ph.D. Thesis, Umeå University, Umeå, Sweden, 2020.



## Index

### 1-25

1,2-διακυλογλυκερόλη χολινοφωσφοτρανσφεράση 268  
 1α-υδροξυλάση 305  
 1-μεθυλο-ιστιδίνη (1-MH) 1104  
 2,3-διοξυγενάση της ινδολαμίνης (IDO) 175, 1118  
 2-μεθυλακετοξική οξουρία 1070  
 3-ινδολο-προπιονικό οξύ (IPA) 1115  
 3-μεθυλογλουτακονική οξουρία 1070  
 3-μεθυλο-ιστιδίνη (3-MH) 1104  
 3-μεθυλοκροτωνυλογλυκιναιμία 1070  
 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρική οξυαιμία 1070  
 4,6 - δις εξανοϊκό οξύ 1191  
 4-μιδαζολο-προπιονικό οξύ 1102, 1104  
 4-πυριδοξικό οξύ 194  
 4-υδροξυφαινυλο-πυροσταφυλική διοξυγενάση 1046, 1050  
 5'-δεοξυ-αδενοσυλκοβαλαμίνη 251  
 5-υδροξυτρυπαμίνη (5-HT). Δείτε σεροτονίνη  
 5-υδροξυτρυποφάνη (5-HTP) 820, 1115  
   ασφάλεια λήψης 1132  
   αλληλεπιδράσεις 1133  
   ανεπιθύμητες ενέργειες 1132  
   αντενδείξεις χορήγησης 1133  
   προφυλάξεις χορήγησης 1133  
   στην κλινική πράξη 1129  
   συμπληρώματα διατροφής 1124  
 5-φωσφορική πυριδοξάλη. Δείτε βιταμίνη B6  
 5-φωσφορική πυριδοξαμίνη. Δείτε βιταμίνη B6  
 5-φωσφορική πυριδοξίνη. Δείτε βιταμίνη B6  
 7α-υδροξυλάση της χοληστερόλης (CYP7A1) 1146  
 7-δεύδροχοληστερόλη. Δείτε πίνακα 14.1  
 15-kDa σεληνοπρωτεΐνη/Sep15 540  
 25-υδροξυ-χοληκασιφερόλη. Δείτε πίνακα 14.1

### A

α αδρενεργικοί υποδοχείς 1051  
 αβενίνες 829  
 αβιδίνες 829  
 αβιδίνη 208  
 αγγρεκάνη 1337  
 αγκρίνη 1337  
 αδενοσυλο-τρανσφεράση της μεθειονίνης (MAT) 986  
 αζορεδουκτάση 849  
 αιθυλαμίνη 1173, 1177  
 αιμοπρωτεΐνες 462  
 αιμοσφαιρίνη (Hb) 463  
 α-καροτένιο. Δείτε καροτενοειδή  
 α-κετο-β-μεθυλοβαλερικό οξύ 1066  
 α-κετογλουταρική δεϋδρογενάση 143  
 α-κετοϊσοβαλερικό οξύ 1066  
 α-κετοϊσοκαπροϊκό οξύ 1066  
 ακετοξικό οξύ 1046  
 ακετυλίωση πρωτεϊνών 186  
 ακέτυλο-L-καρνιτίνη (ALCAR) 911  
 ακετυλοτρανσφεράση της καρνιτίνης (CAT) 909  
 ακετυλοτρανσφεράση της χολίνης 272

ακρολεΐνη 1105  
 ακυλοτρανσφεράση διακυλογλυκερόλης 172  
 αληθείς σεληνοπρωτεΐνες 533  
 α-λινολενικό (ALA) 753  
 αλκαπτονουρία 1050  
 α-μεθυλβουτυρύλο-CoA 1068  
 αμινολεβουλικό οξύ 196  
 αμινοξέα 891  
   ορισμός 893  
   ταξινόμηση 893  
 αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου (BCAAs) 1065  
   ασφάλεια λήψης 1088  
   αλληλεπιδράσεις 1089  
   ανεπιθύμητες ενέργειες 1088  
   αντενδείξεις χορήγησης 1088  
   προφυλάξεις χορήγησης 1089  
 βιολογικός ρόλος 1072  
 διαταραχές του μεταβολισμού σε παθολογικές καταστάσεις 1070  
 διατροφικές πηγές 1076  
 διατροφικές συστάσεις 1076  
 καταβολισμός 1066  
   οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση των α-κετοξέων  
   διακλαδισμένης αλύσου 1067  
   τρανσαμίνωση 1066  
 κατανομή στον ανθρώπινο οργανισμό 1066  
 μεταβολισμός 1065  
 στην αθλητική διατροφή 1086  
 στην κλινική πράξη 1077  
 συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού 1070  
 συμπληρώματα διατροφής 1076  
 συσχέτιση του μεταβολισμού με την ινσουλίνη 1069  
 αμινοτρανσφεράσες 902  
 αμινοτρανσφεράση της ιστιδίνης 1104  
 αμινοτρανσφεράση της ορνιθίνης (OAT) 1167  
 αμινοτρανσφεράση των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου (BCAT) 1066  
   κυτταροπλασματική (BCATc) 1066  
   μιτοχονδριακή (BCATm) 1066  
 αναγωγάσης της διϋδροπεριδίνης 1042  
 αναγωγάση της θειορεδοξίνης (TrxR) 540  
 αναγωγάση της κινόννης 374  
 αναγωγάση του δωδεκαδακτύλου του κυτοχρώματος b (DCYTB/ferric reductase) 455  
 αναγωγάση του εποξειδίου της βιταμίνης K (VKOR) 370  
 ανακύκλωση της μυοϊνσοιτόλης 222  
 αναΐνη 1351  
 ανάστροφη T3 (rT3) 564  
 ανασυνδυασμένα ή νεοφανή τρόφιμα 74  
 ανεπάρκεια αργινίνης 937  
   αιτιοπαθογένεια 937  
   αξιολόγηση status της αργινίνης 938  
   κλινική εικόνα 938  
 ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της ηλεκτρικής ημιαλδεΐδης (SSADH) 1152  
 ανεπάρκεια βιοτινιδάσης (BTD) 213  
 ανεπάρκεια καρνιτίνης 915  
   δευτεροπαθής ανεπάρκεια 917  
   πρωτοπαθής ανεπάρκεια 915  
 ανεπάρκεια συμπαράγοντα του μολυβδαινίου 643

- ανεπάρκεια της δεϋδρογενάσης του  
 διϋδρολιποαμιδίου 1197  
 ανεπάρκεια της λιποϋλτρανσφεράσης 1 1197  
 ανεπάρκεια της συνθετάσης λιποϊκού οξέος 1197  
 ανεπάρκεια της τρανσκαρβαμυλάσης της ορνιθίνης 1168  
 ανθεκτικό άμυλο (RS) 860  
 ανθοκυανιδίνες 1244  
   ανεπιθύμητες ενέργειες 1269  
 ανθοκυανίνες 1244  
 ανθρακικό νάτριο 725  
 ανόργανο σελήνιο 533  
 ανοσοδιατροφή 967  
 ανταλλάξιμο νάτριο 726  
 αντιαφριστικοί παράγοντες (antifoaming agents) 670  
 αντιδραστικές ενώσεις θείου (RSS) 1024  
 αντιμεταφορέας κυστίνης-γλουταμινικού (xCT) 1020  
 αντιοξειδωτικό στοιχείο απόκρισης (ARE) 1196  
 αντίσταση στον αποικισμό 809  
 ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης  
 (Tolerable Upper Intake Level - UL) 81, 83  
 ανώτατο όριο πρόσληψης (Upper Level - UL) 82  
 άξονας εγκεφάλου-εντέρου 822  
 απιγενίνη 1240  
 αποϊωδιονάσες της ιωδοθυρονίνης (DIOs) 570  
 αποϊωδιόνη της ιωδοθυρονίνης (DIOs) 540  
 αποκαρβοξυλάση της ιστιδίνης 1099  
 αποκαρβοξυλάση του κυστεϊνικού  
 σουλφινικού οξέος (CSAD) 1142  
 αποκαρβοξυλίωση 902  
 αποκαρτενοειδή 131  
 απολιποπρωτεΐνη C3 172  
 απολιποπρωτεΐνη A1 172  
 απόλυτο ποσό προσλαμβανόμενου ιωδίου 565  
 αποσερουλοπλασμίνη 620  
 αποχρωμοντουλίνη 596  
 απτοκορρίνη 252  
 αραβινο-ολιγοσακχαρίτες (AOS) 860  
 αραχιδονικό οξύ (AA) 755  
 αργιλοπυρρικό νάτριο 670  
 αργιναιμία 946  
 αργινίνη 927  
   απέκκριση 931  
   απορρόφηση και συστηματική κυκλοφορία 929  
   ασφάλεια λήψης 946  
     αλληλεπιδράσεις 947  
     ανεπιθύμητες ενέργειες 946  
     αντενδείξεις χορήγησης 946  
     προφυλάξεις χορήγησης 946  
     χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 947  
   βιολογικός ρόλος 932  
   ενδογενής βιοσύνθεση 928  
   ενδοκυττάρια δεξαμενή 929  
   ενδοκυττάριος μεταβολισμός 929  
   εξωγενώς προσλαμβανόμενη 929  
     διατροφικές πηγές 929  
     συμπληρώματα διατροφής 929  
   μεταβολισμός 927  
   στην κλινική πράξη 939  
 αριβοφλαβίνωση 157  
 ασβέστιο 397  
   απέκκριση 401  
   αποθήκευση 400  
   απορρόφηση 397  
   ασφάλεια λήψης 413  
     αλληλεπιδράσεις 418  
     ανεπιθύμητες ενέργειες 413  
     αντενδείξεις 417  
     καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 418  
     προφυλάξεις 417  
     χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 417  
   βιολογικός ρόλος 403  
   διατροφικές πηγές 405  
   διατροφικές συστάσεις 405  
   διατροφική ανεπάρκεια 406  
   μεταβολισμός 397  
   ομοιοστασία 402  
   στην κλινική πράξη 409  
   συμπληρώματα διατροφής 406  
 ασβέστιο-εξαρτώμενος υποδοχέας τρανσκοβαλαμίνης 252  
 ασερουλοπλασμιναιμία 485  
 ασκορβικό ασβέστιο 291  
 ασκορβικό βόριο 651  
 ασκορβικό κάλιο 291  
 ασκορβικό μαγγάνιο 291  
 ασκορβικό μαγνήσιο 291  
 ασκορβικό μολυβδαίνιο 291  
 ασκορβικό νάτριο 291  
 ασκορβικό οξύ. Δείτε βιταμίνη C  
 ασκορβικός ψευδάργυρος 291  
 ασκορβικό χρώμιο 291  
 ασπαρτάμη 1054  
 ασπαρτικό βόριο 651  
 ασπαρτικό κάλιο 711  
 ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (ADMA) 932  
 α-συνουκλεΐνη 835  
 σταξία με ανεπάρκεια βιταμίνης E (AVED) 356  
 α-τοκοφερόλη. Δείτε βιταμίνη E  
 αυτοφαγικό-λυσosomal σύστημα 1079  
 αφυδρογονάση της ρετιναλδεΐδης 1 120  
 αφυδρογονάση του γλουταμινικού (GDH) 902  
 αφυδρογονάση των α-κετοξέων διακλαδισμένης  
 αλύσου (BCKD) 1066
- B**
- β αδρενεργικοί υποδοχείς 1051  
 βακκίνια τα οξύκοκκα (Cranberries) 1244  
 βακτηριακή υδρολάση της κννοδεοξυχολούλοταυρίνης 1144  
 βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου (SIBO) 829  
 βακτηριοσίνες 813, 841  
 β-αλανίνη 1098, 1158  
 βαλίνη. Δείτε αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου (BCAAs)  
 βαναδικό 657  
 βανάδιο 657  
   ανεπάρκεια 660  
   αξιολόγηση status 660  
   κλινική εικόνα 660  
   απέκκριση 657  
   απορρόφηση 657  
   ασφάλεια λήψης 661

- αλληλεπιδράσεις 664
- ανεπιθύμητες ενέργειες 661
- αντενδείξεις 663
- καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 663
- προφυλάξεις 663
- τοξικότητα 662
- χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 663
- βιολογικός ρόλος 657
- διατροφικές πηγές 658
- διατροφικές συστάσεις 658
- ενδοκυττάριος μεταβολισμός 657
- ιστική κατανομή 657
- μεταβολισμός 657
- στην κλινική πράξη 660
- συμπληρώματα διατροφής 660
- συστηματική κυκλοφορία 657
- βαναδύλιο 657
- β-γλυκάνες 1303
  - ασφάλεια λήψης 1325
  - αλληλεπιδράσεις 1326
  - ανεπιθύμητες ενέργειες 1325
  - προφυλάξεις 1325
  - χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 1326
- βιολογικές δράσεις 1309
  - β-γλυκάνες των δημητριακών 1309
  - β-γλυκάνες των ζυμών και των μυκήτων 1316
- μοριακή δομή 1303
- ταξινόμηση 1304
  - β-γλυκάνες των δημητριακών 1307
  - β-γλυκάνες υπόλοιπων πηγών 1307
- β-γλυκοσιδάση 849
- β-γλυκουρονιδάση 849
- βενζοϊκό νάτριο 1167, 1168
- βερσικάνη 1337
- βιογεωχημικός κύκλος 394
- βιοδιαθέσιμη βιταμίνη D 308
- βιοσπίνη 208
- βιοτίνη 207
  - ανεπάρκεια 213
  - αιτιοπαθογένεια 213
  - αξιολόγηση status 214
  - θεραπεία 214
  - κλινική εικόνα 214
- απέκκριση 210
- απορρόφηση 207
- ασφάλεια λήψης 216
  - αλληλεπιδράσεις 217
  - ανεπιθύμητες ενέργειες 216
  - αντενδείξεις 216
  - καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 217
  - προφυλάξεις 216
  - χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 216
- βιολογικός ρόλος 210
- διατροφικές πηγές 212
- διατροφικές συστάσεις 212
- ενδοκυττάριος μεταβολισμός 208
- ιστική κατανομή 210
- μεταβολισμός 207
- στην κλινική πράξη 215
- συστηματική κυκλοφορία 210
- βιοτινιδάση 208
- βιοτινυλίωση 210
- βιοχανίνη A 1252
- βιταμίνες 111
  - ανεπάρκεια 113
  - βιολογικός ρόλος 112
  - διατροφικές πηγές 112
  - κατάταξη 111
  - λιποδιαλυτές βιταμίνες 111
  - μεταβολισμός 112
    - απέκκριση 112
    - αποθήκευση 112
    - απορρόφηση 112
  - ορισμός 111
  - υδατοδιαλυτές βιταμίνες 111
  - χημική δομή 112
- βιταμίνη Bw 207
- βιταμίνη C 283
  - ανεπάρκεια 291
  - αξιολόγηση του status 292
  - απέκκριση 285
  - απορρόφηση 284
  - ασφάλεια λήψης 295
    - αλληλεπιδράσεις 297
    - ανεπιθύμητες ενέργειες 295
    - αντενδείξεις 296
    - καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 296
    - προφυλάξεις 296
    - χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 296
  - βιολογικός ρόλος 287
  - διατροφικές πηγές 289
  - διατροφικές συστάσεις 289
  - έλλειψη 291
    - αιτιοπαθογένεια 292
    - θεραπεία 292
    - κλινική εικόνα 292
  - ιστική κατανομή 285
  - μεταβολισμός 284
  - στην κλινική πράξη 292
  - συμπληρώματα διατροφής 289
  - συστηματική κυκλοφορία 284
- βιταμίνη D 301
  - απέκκριση 309
  - ασφάλεια λήψης 330
    - αλληλεπιδράσεις 338
    - ανεπιθύμητες ενέργειες 330
    - αντενδείξεις 337
    - καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 338
    - προφυλάξεις 337
    - χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 338
  - βιολογική δράση 309
    - γενομικές δράσεις 309
    - μη γενομικές δράσεις 309
  - διατροφικές πηγές 309
  - διατροφικές συστάσεις 326
    - στην κύηση και γαλουχία 327
  - εξωσκελετικές δράσεις 319
  - επίπεδα και συσχέτιση με τον κίνδυνο νόσου 314
  - επίπτωση ανεπάρκειας 316
  - θεραπεία έλλειψης ή ανεπάρκειας 329

- καθορισμός του status 314
  - ενδείξεις καθορισμού 326
- καταβολισμός 309
- μεταβολισμός 302
- μεταβολίτες 302
- μετατροπή στην ενεργό μορφή 302
  - εξωνεφρική/παρακρινής ή αυτοκρινής βιοσυνθετική οδός 307
  - νεφρική / ενδοκρινής βιοσυνθετική οδός 305
- νοσήματα σχετιζόμενα με έλλειψη ή ανεπάρκεια 317
- παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ανεπάρκειας ή έλλειψης 314
- συμπληρώματα διατροφής 310
- σύνθεση στο δέρμα 302
  - παράγοντες που επηρεάζουν την ενδογενή σύνθεση 312
- συστηματική κυκλοφορία 308
- βιταμίνη D2. Δείτε πίνακα 14.1
- βιταμίνη D3. Δείτε πίνακα 14.1
- βιταμίνη E 347
- βιταμίνη A. Δείτε πρόδρομες ενώσεις βιταμίνης A
- βιταμίνη B1. Δείτε θειαμίνη
- βιταμίνη B2. Δείτε ριβοφλαβίνη
- βιταμίνη B3. Δείτε Νιασίνη
- βιταμίνη B5. Δείτε παντοθενικό οξύ
- βιταμίνη B6 193
  - ανεπάρκεια 200
    - αιμοπαθογένεια 200
    - αξιολόγηση status 201
    - θεραπεία 201
    - κλινική εικόνα 201
- απέκκριση 194
- απορρόφηση 193
- ασφάλεια λήψης 203
  - αλληλεπιδράσεις 203
  - ανεπιθύμητες ενέργειες 203
  - αντενδείξεις 203
  - καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 203
  - προφυλάξεις 203
  - χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 203
- βιολογικός ρόλος 194
- διατροφικές πηγές 199
- διατροφικές συστάσεις 198
- ενδοκυττάριος μεταβολισμός 194
- ιστική κατανομή 194
- μεταβολισμός 193
- στην κλινική πράξη 201
- συστηματική κυκλοφορία 194
- βιταμίνη B7. Δείτε βιοτίνη
- βιταμίνη B8. Δείτε ινοσιτόλη
- βιταμίνη B9. Δείτε φολικά
- βιταμίνη B12
  - ανεπάρκεια 257
    - αιμοπαθογένεια 257
    - αξιολόγηση του status 259
    - θεραπεία 259
    - κλινική εικόνα 258
  - απέκκριση 254
  - αποθήκευση 254
  - απορρόφηση 252
  - ασφάλεια λήψης 261
    - αλληλεπιδράσεις 261
    - ανεπιθύμητες ενέργειες 261
    - αντενδείξεις 261
    - καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 261
    - προφυλάξεις 261
    - χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 261
  - βιολογικός ρόλος 254
  - διατροφικές πηγές 254
  - διατροφικές συστάσεις 254
  - ιστική πρόσληψη 252
  - μεταβολισμός 252
  - στην κλινική πράξη 260
  - συστηματική κυκλοφορία 252
- βιταμίνη E
  - ανεπάρκεια 356
    - αιμοπαθογένεια 356
    - αξιολόγηση status 357
    - θεραπεία 357
    - κλινική εικόνα 356
  - αποθήκευση 350
  - απορρόφηση 347
  - ασφάλεια λήψης 360
    - αλληλεπιδράσεις 362
    - ανεπιθύμητες ενέργειες 360
    - αντενδείξεις 361
    - καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 361
    - προφυλάξεις 361
  - βιολογικός ρόλος 350
  - διατροφικές πηγές 355
  - διατροφικές συστάσεις 354
  - ηπατικός μεταβολισμός 349
  - ιστική πρόσληψη 350
  - καταβολισμός 350
  - κατανομή 350
  - μεταβολισμός 347
  - οριακή πρόσληψη 357
  - στην κλινική πράξη 357
    - θεραπεία νοσημάτων 359
    - πρόληψη νοσημάτων 357
- βιταμίνη H 207
- βιταμίνη K
  - ανεπάρκεια στα νεογνά 377
  - ανεπάρκεια στους ενήλικες 376
    - αιμοπαθογένεια 376
    - αξιολόγηση status 376
    - κλινική εικόνα 376
  - απορρόφηση 368
  - ασφάλεια λήψης 382
    - αλληλεπιδράσεις 382
    - ανεπιθύμητες ενέργειες 382
    - αντενδείξεις 382
    - καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 382
    - προφυλάξεις 382
  - βιολογικός ρόλος 369
  - διατροφικές πηγές 374
    - διατροφικές πηγές βιταμίνης K1 374
    - διατροφικές πηγές βιταμίνης K2 375
  - διατροφικές συστάσεις 374
  - ηπατικός μεταβολισμός 369
  - μεταβολισμός 368

στην κλινική πράξη 378  
 υποκλινική ανεπάρκεια 377  
 βιταμίνη Κ1. Δείτε βιταμίνη Κ  
 βιταμίνη Κ2. Δείτε βιταμίνη Κ  
 βιταμίνη Κ3. Δείτε βιταμίνη Κ  
 βιταμίνη Κ4. Δείτε βιταμίνη Κ  
 βιταμίνη Κ5. Δείτε βιταμίνη Κ  
 βιταμίνη Κ-υδροκινόννη (KH<sub>2</sub>) 370  
 β-καροτένιο. Δείτε καροτενοειδή  
 β-κρυπτοξανθίνη. Δείτε καροτενοειδή  
 βόρακας 649  
 βορικό άλας 649  
 βορικό άλας νατρίου 725  
 βορικό νάτριο 651  
 βορικό οξύ 649  
 βόριο 649  
   ανεπάρκεια 651  
     αξιολόγηση status 651  
     κλινική εικόνα 651  
   απέκκριση 649  
   απορρόφηση 649  
   ασφάλεια λήψης 652  
     αλληλεπιδράσεις 653  
     ανεπιθύμητες ενέργειες 652  
     αντενδείξεις 652  
     καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 653  
     προφυλάξεις 652  
     τοξικότητα 652  
     χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 652  
   βιολογικός ρόλος 649  
   διατροφικές πηγές 651  
   διατροφικές συστάσεις 651  
   ιστική κατανομή 649  
   μεταβολισμός 649  
   στην κλινική πράξη 651  
   συμπληρώματα διατροφής 651  
   συστηματική κυκλοφορία 649  
 βουλγαρικός βάκιλος 839  
 βουτυρικό οξύ 814  
 βραζιλιάνα φιστίκια 546  
 βρομελαΐνη 1351  
   απορρόφηση 1352  
   ασφάλεια λήψης 1356  
     αλληλεπιδράσεις 1357  
     ανεπιθύμητες ενέργειες 1356  
     αντενδείξεις 1356  
     προφυλάξεις 1356  
     χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 1356  
   βιολογικές δράσεις 1352  
   ιστική κατανομή 1352  
   μεταβολισμός 1352  
   στην κλινική πράξη 1355  
   συμπληρώματα διατροφής 1351  
   συστηματική κυκλοφορία 1352  
   φυσικοχημικά χαρακτηριστικά 1351  
 βρωμαμίνη της ταυρίνης (TauBr) 1155  
 β-σιτοστερόλη 1287  
 β-συνθετάση της κυσταθειονίνης (CBS) 198, 988, 1018  
 β-τοκοφερόλη. Δείτε βιταμίνη Ε  
 β-υδροξυδινωρλιποϊκό οξύ 1191

## Γ

γαλακτο - ολιγοσακχαρίτες (GOS) 858  
 γαλλικό παράδοξο 71  
 Γαλλικό παράδοξο 1255  
 γαλλοκατεχίνη 1243  
 γαστριδίωση 121  
 γ-βουτυροβεταΐνη 912  
 γ-γλουταμυλο καρβοξυλάση (GGC<sub>X</sub>) 369  
 γ-γλουτάμυλο καρβοξυπεπτιδάση 235  
 γ-γλουτάμυλο υδρολάση 235  
 γενιστεΐνη 1252  
 γεύση ουμάμι (Umami) 1173  
 γέφυρες θείου 1021  
 γινόμενο διαλυτότητας 403  
 γλιαδίνες 829  
 γ-λινολενικό οξύ (GLA) 755  
   ασφάλεια χορήγησης 791  
   αλληλεπιδράσεις 792  
   ανεπιθύμητες ενέργειες 791  
   ασφάλεια χορήγησης στην κύηση και στην γαλουχία 792  
   προφυλάξεις 791  
   και τροποποίηση φλεγμονώδους απόκρισης 764  
 γλουταθειόνη 964  
 γλουταμική καρβοξυπεπτιδάση II 235  
 γλουταμινάση 953  
 γλουταμίνη 953  
   απορρόφηση 956  
   ασφάλεια λήψης 975  
   αλληλεπιδράσεις 976  
   ανεπιθύμητες ενέργειες 975  
   αντενδείξεις χορήγησης 975  
   προφυλάξεις χορήγησης 976  
   χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 976  
   βιολογικός ρόλος 961  
   σε επίπεδο ιστών και οργάνων 965  
   στην κυτταρική ομοιοστασία 961  
   ενδογενής βιοσύνθεση και υδρόλυση 953  
   εξωγενώς προσλαμβανόμενη 956  
   διατροφικές πηγές 956  
   συμπληρώματα διατροφής και διαλύματα εντερικής και  
   παρεντερικής σίτισης 956  
   μεταβολισμός 953  
   μεταβολισμός σε συνθήκες καταβολικού στρες 961  
   όργανα-κλειδιά του μεταβολισμού 958  
     έντερο 958  
     ήπαρ 958  
     νεφροί 960  
     σκελετικοί μύες 958  
   στην αθλητική διατροφή 970  
   στην κλινική πράξη 967  
 γλουταρική οξυαιμία τύπου II 1070  
 γ-λυάση της κυσταθειονίνης (CTH) 198, 988, 1018, 1142  
 γλυκαγονόμορφο πεπτιδίο 1 (GLP-1) 820  
 γλυκερίδια 751  
   ουδέτερα γλυκερίδια 751  
   φωσφογλυκερίδια 751  
 γλυκεροφωσφοχολίνη 267  
 γλυκινικό βόριο 651  
 γλυκιτεΐνη 1252



γλυκοζαμίνη 1335  
   ασφάλεια λήψης 1343  
   αλληλεπιδράσεις 1345  
   ανεπιθύμητες ενέργειες 1343  
   αντενδείξεις 1343  
   προφυλάξεις 1343  
   χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 1345  
 βιολογικός ρόλος 1335  
 και μείωση της θνησιμότητας 1343  
 στην κλινική πράξη 1341  
 συμπληρώματα διατροφής 1338  
 φαρμακοκινητική 1340  
   απέκκριση 1341  
   απορρόφηση 1340  
 γλυκοζαμινογλυκάνες 1335  
 γλυκοζοεξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πεπτικό (GIP) 820  
 γλυκοζυλο-φωσφατιδυλο-ινοσιτολικά λιπίδια (GPIs) 223  
 γλυκομαννάνες 860  
 γλυκονικό βόριο 651  
 γλυκονικό κάλιο 711  
 γλυκονικό μολυβδαίνιο 640  
 γλυκο-ολιγοσακχαρίτες (GLO) 861  
 γλυκοσινολικά 566  
 γλυκοσυζευγμένα χολικά οξέα 1146  
 γλυοξάλη 1105  
 γλυπικάνες 1338  
 γονίδια θερμικού σοκ 963  
 γ-τοκοφερόλη. Δείτε βιταμίνη E  
 γ-υδροξυβουτυρική οξουρία. Δείτε ανεπάρκεια της  
 αφυδρογονάσης της ηλεκτρικής ημιαλδεΐδης (SSADH)  
 γυναικεία αθλητική τριάδα 89  
 γυρεοειδής ατροφία του χοριοειδούς και του  
 αμφιβληστροειδούς (HOGA) 1167

**Δ**

Δ5 δεσατουράση 756  
 Δ6 δεσατουράση 756  
 δαϊόζεινη 1252  
 δάκτυλα ψευδαργύρου 504  
 δακτύλιος Kayser-Fleisher 630  
 δείκτης Ωμέγα 3 771  
 δεκαρβοξυλάση της ορνιθίνης (ODC) 1167  
 δεκτίνη-1 1318  
 δελφινιδίνη 1244  
 δεοξυχολικό οξύ 817  
 δεσμευτική πρωτεΐνη της βιταμίνης D (VDBP) 308  
 δεϋδροασκορβικό οξύ. Δείτε βιταμίνη C  
 δεϋδρογενάση του διϋδρολιποαμιδίου (DLD) 1188  
 δεϋδρογενάση των κετοξέων διακλαδισμένης αλύσου 143  
 διαιτητικές ή διατροφικές τιμές αναφοράς (Dietary Reference Values - DRV) 80  
 διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς (Dietary Reference Intakes, DRIs) 80  
 διακοσμητική 1337  
 δισύνδεση του κερατοειδικού κολλαγόνου με τη χρήση  
 ριβοφλαβίνης και υπεριώδους ακτινοβολίας-A 160  
 διατροφικά ισοδύναμα του φολικού 238  
 διατροφική πρόσληψη μείωσης κινδύνου χρόνιας νόσου  
 (CDRR) 740

διατροφική στέρση μεθειονίνης 997  
 δίαυλοι ασβεστίου LVD (LVDCC) 461  
 διγλυκάνη 1337  
 διωδοτυροσίνη (DIT) 564  
 διϋδοτυροσίνη (DIT) 1043  
 δικετοπιπεραζίνη (DKP) 1054  
 διμεθυλαμίνη 820  
 διμεθυλοσελνίδιο 538  
 δινορλιποϊκό οξύ 1191  
 διοξειδίο του πυριτίου 667  
 διοσμίνη 1260  
 διπαλμιτοϋλοφωσφατιδυλοχολίνη 273  
 διπεπτίδια ιστιδίνης 1098  
 διπλή οξειδάση-2 (DUOX-2) 563  
 δισθενής μεταφορέας μεταλλικών ιόντων (DMT1) 455  
 δισουλφιδικοί δεσμοί 1021  
 διτρυγική χολίνη 275  
 διπτανθρακικό κάλιο 711  
 διϋδροβιοπτερίνη (BH2) 1042  
 διϋδρολιποϊκό οξύ (DHLA) 1187  
 διϋδροφολική αναγωγή 235  
 διϋδροφολική αναγωγή (DHFR) 196  
 διφωσφατάσης της θειαμίνης 142  
 δοκιμασία φόρτισης μαγνησίου 430  
 δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA) 755  
 δ-τοκοφερόλη. Δείτε βιταμίνη E  
 δυσβακτηρίωση 825  
 δυσβίωση 825

**E**

εγκεφαλικά κύματα 1174  
   κύματα Alpha (α) 1174  
   κύματα Beta (β) 1174  
   κύματα Delta (δ) 1174  
   κύματα Gamma (γ) 1174  
   κύματα Theta (θ) 1174  
 εγκεφαλοεντερικός άξονας 822  
 εγκεφαλοπάθεια Wernicke 147  
 εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) 755  
 εκκριτική IgA 813  
 εκλυτική ορμόνη της θυρεοτρόπου ορμόνης (TRH) 572  
 εκουόλη 1264  
 εκτεταμένο γονιδίωμα 805  
 εκτιμώμενη μέση πρόσληψη (Estimated Average Requirement - EAR) 82, 83  
 εκκύλισμα κόκκινης αμπέλου (*Vitis vinifera*) 1252  
 έλαιο krill 767  
 έλαιο λιναρόσπορου 767  
 έλαιο μαύρης σταφίδας 768  
 έλαιο σπόρου μπόραγκο 768  
 έλαιο σπόρων νυχτολούλουδου 768  
 ελασάση 898  
 ελεύθερος σίδηρος (NTBI) 460  
 έλικα-βρόχος-έλικα 504  
 έλικα-στροφή-έλικα 504  
 ελονγκάση 756  
 ενδογενής βιοσύνθεση 1361  
 ενδογενής παράγοντας (IF) 252  
 ενδοθυρεοειδική δεξαμενή ιωδίου 565

ενισχυμένα ή εμπλουτισμένα τρόφιμα 73  
 εντερική αυτό-τοξικότητα 72, 839  
 εντερική μικροβιοκοινότητα 805  
 εντερική κλωρίδα 805  
 εντερικό μικροβίωμα 805  
 διαταραχή εντερικού μικροβιώματος και νόσος 825  
 ταξινόμηση 805  
 φυσιολογία 806  
 παράγοντες που επηρεάζουν την σύσταση 809  
 σύσταση 806  
 φυσιολογικές λειτουργίες 811  
 εντερικός φραγμός 965  
 εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα 509  
 εντεροπεπτιδάση 898  
 εντεροτοξίνη A (TcdA) 828  
 εντερότυπος 1 807  
 εντερότυπος 2 807  
 εντερότυπος 3 807  
 εξασθενές χρώμιο 593  
 εξειδικευμένοι προκατασταλτικοί λιπιδικοί  
 μεσολαβητές (SPMs) 759  
 έξτρα μικροϊονισμένο παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο 1362  
 εξωθυρεοειδική δεξαμενή ιωδίου 565  
 επαγόμενη από ιώδιο βρογχοκήλη 586  
 επαγόμενος από ιώδιο υπερθυρεοειδισμός 586  
 επαγόμενος από ιώδιο υποθυρεοειδισμός 586  
 επαρκής ημερήσια πρόσληψη (Adequate Intake - AI) 81  
 επαρκής πρόσληψη (Adequate Intake - AI) 83  
 επιγαλλοκατεχίνη 1243  
 επικατεχίνη 1243  
 επινεφρίνη 1043  
 επιπαστική σκόνη (dusting powder) 670  
 επιφυκάνη 1337  
 εποξειδίο βιταμίνης K (KO) 370  
 επολτωτικό θάμβος 1027  
 εργοκαλσιφερόλη. Δείτε πίνακα 14.1  
 εριοδικτυόλη 1242  
 ερυθρίαση 177  
 εσπεριδίνη 1260  
 εσπεριτίνη 1242  
 ευμελανίνη 1045  
 εύρος πρόσληψης αναφοράς για μακροθρεπτικά συστατικά  
 (Reference Intake Ranges for Macronutrients) 81

## Z

ζεαξανθίνη. Δείτε καροτενοειδή  
 ζεΐνες 829  
 ζυμογόνα 897

## H

ημιδεϋδροασκορβικό οξύ. Δείτε βιταμίνη C  
 ηπαρίνη 1335  
 ηπατιδίνη (εψιδίνη) 456  
 ηπατοφακοειδής εκφύλιση 630. Δείτε νόσος Wilson  
 ηφαιστίνη 456, 622

## Θ

θειανίνη 1173

απέκκριση 1173  
 απορρόφηση 1173  
 ασφάλεια λήψης 1180  
 αλληλεπιδράσεις 1180  
 ανεπιθύμητες ενέργειες 1180  
 αντενδείξεις χορήγησης 1180  
 βιολογικός ρόλος 1174  
 διατροφικές πηγές 1178  
 είσοδος στο ΚΝΣ 1173  
 καταβολισμός 1173  
 μεταβολισμός 1173  
 στην κλινική πράξη 1178  
 συμπληρώματα διατροφής 1178  
 συστηματική κυκλοφορία 1173  
 θεαρουμπιγκίνες 1243  
 θεαφλαβίνες 1243  
 θειαμίνη 141  
 ανεπάρκεια 145  
 αιτιοπαθογένεια 145  
 αξιολόγηση status 147  
 θεραπεία 147  
 κλινική εικόνα 146  
 απέκκριση 143  
 απορρόφηση 141  
 ασφάλεια λήψης 148  
 αλληλεπιδράσεις 150  
 ανεπιθύμητες ενέργειες 148  
 αντενδείξεις 148  
 καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 150  
 προφυλάξεις 150  
 χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 150  
 βιολογικός ρόλος 143  
 διατροφικές πηγές 145  
 διατροφικές συστάσεις 143  
 μεταβολισμός 141  
 στην κλινική πράξη 147  
 συστηματική κυκλοφορία 142  
 θειική γλυκοζαμίνη 1338  
 θειική δερματάνη 1335  
 θειική ηπαρίνη 1335  
 θειική κερατάνη 1335  
 θειική οξειδάση 637  
 θειική χονδροϊτίνη 1335  
 θειικό βαναδύλιο 660  
 θειικό νάτριο 725  
 θειοκτικό οξύ 1187  
 θειοκυανικά 566  
 θρυψίνη 898  
 θρυψινογόνο 898  
 θυλακικά κύτταρα 566  
 θυμιδυλική συνθάση (TYMS) 196  
 θυρεοδεσμευτική σφαιρίνη (TBG) 570  
 θυρεοειδική υπεροξειδάση (TPO) 569, 1043  
 θυρεοσφαιρίνη (TBG) 566  
 θυρεοτροπίνη (TSH) 566

## I

ιδιοπαθής τοξίνωση χαλκού 630  
 ιμιδαζολοξικό οξύ 1099

- ινδική παιδική κίρρωση 630  
 ινδολο-3-καρβοξυαλδεϋδη 1115  
 ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας 7 (FGF-7).  
 Δείτε φωσφατονίνες  
 ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας 23 (FGF-23).  
 Δείτε φωσφατονίνες  
 ινομοδουλίνη 1337  
 ινοσιπολικές φωσφογλυκάνες (IPGs) 223  
 ινοσιπολικό εξαφωσφατίδιο (IP 6) 222  
 ινοσιτουρία 227  
 ινουλίνη 859  
 ισοβαλερική οξυαιμία 1070  
 ισοβαλερύλο-CoA 1068  
 ισοβουτύρυλο-CoA 1068  
 ισοδύναμο δράσης ρεπινόλης 121  
 ισοδύναμο νιασίνης 172  
 ισοζύγιο φωσφορικών 403  
 ισοθειοκυανικά 566  
 ισολευκίνη. Δείτε αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου (BCAAs)  
 ισομαλτο-ολιγοσακχαρίτες (IMO) 861  
 ισομεράση του μαλεϋλακετοοξεικού 1046  
 ισοπροσάνια 760  
 ισοφλαβόνες 1240  
   ανεπιθύμητες ενέργειες 1267  
   και αγγειοκινητικά συμπτώματα εμμηνόπαυσης 1263  
   και καρκίνος ενδομητρίου 1259  
   και καρκίνος μαστού 1259  
   και καρκίνος προστάτη 1259  
   συμπληρώματα διατροφής 1252  
   φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις 1271  
 ισοφλαβονοειδή της σόγιας. Δείτε ισοφλαβόνες  
 ισταμίνη 1099  
 ιστατίνες 1098  
 ιστιδιναιμία 1104  
 ιστιδινάση (ιστιδάση) 1102  
 ιστιδίνη 1097  
   αναβολική χρήση 1097  
   ασφάλεια λήψης 1110  
     αλληλεπιδράσεις 1110  
     ανεπιθύμητες ενέργειες 1110  
     αντενδείξεις χορήγησης 1110  
     προφυλάξεις χορήγησης 1110  
   βιολογικός ρόλος 1104  
   δεξαμενή ιστιδίνης 1097  
   διατροφικές πηγές 1106  
   διατροφικές συστάσεις 1106  
   καταβολισμός 1102  
     δευτερεύον/έλασσον καταβολικό μονοπάτι 1104  
     κύριο/μείζον καταβολικό μονοπάτι 1102  
   μεταβολισμός 1097  
   στην αθλητική διατροφή 1109  
   στην κλινική πράξη 1106  
   συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού 1104  
   συμπληρώματα διατροφής 1106  
 ιχθυέλαια 767  
   ανεπιθύμητες ενέργειες 788  
   και ανοσοκαταστολή 788  
   και περιβαλλοντικές επιμολύνσεις 789  
   κίνδυνος αιμορραγίας 788  
   συγχορήγηση με αντιπηκτικά 788  
 ιώδιο 561  
   ανεπάρκεια 576  
     αξιολόγηση status 576  
     άτομα υψηλού κινδύνου 577  
     επιπτώσεις στον άνθρωπο 579  
     παγκόσμιος επιπολασμός 577  
     πρόληψη 580  
   απέκκριση 564  
   αποθήκευση 564  
   απορρόφηση 562  
   ασφάλεια λήψης 586  
   αλληλεπιδράσεις 587  
   ανεπιθύμητες ενέργειες 586  
   καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 587  
   τοξικότητα 587  
   χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 587  
   βιολογικός ρόλος 572  
   βιοσύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών 566  
   διατροφικές πηγές 574  
   διατροφικές συστάσεις 574  
   ιστική κατανομή 564  
   κύκλος ιωδίου 561  
   μεταβολισμός 562  
   πρόσληψη από τον θυρεοειδή 566  
   στην κλινική πράξη 581  
     θεραπεία νοσημάτων 585  
     πρόληψη νοσημάτων 581  
   συμπληρώματα διατροφής 575  
   συστηματική κυκλοφορία 563  
 ιωδιούχο άλας 575  
 ιωδοπενία. Δείτε ιώδιο (ανεπάρκεια)  
 ιωδοπενικές διαταραχές. Δείτε ιώδιο (ανεπάρκεια)
- ## K
- καλβινδίνη D28k 1148  
 καλθειςιδίνες 813  
 κάλιο 701  
   ανεπάρκεια 712  
     αξιολόγηση status 712  
     διατροφική ανεπάρκεια 713  
   απέκκριση 702  
   απορρόφηση 701  
   ασφάλεια λήψης 717  
     αλληλεπιδράσεις 719  
     ανεπιθύμητες ενέργειες 717  
     αντενδείξεις 719  
     καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 719  
     προφυλάξεις 719  
     τοξικότητα 717  
     χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 719  
   βιολογικός ρόλος 708  
   διατροφικές πηγές 711  
   διατροφικές συστάσεις 711  
   ιστική κατανομή 701  
   μεταβολισμός 701  
   ομοιοστασία 703  
     εξωνεφρική ρύθμιση 703  
     μετά το γεύμα 707

- νεφρική ρύθμιση 705
    - στην κλινική πράξη 715
    - συμπληρώματα διατροφής 711
    - συστηματική κυκλοφορία 701
  - καλρετινίνη 1148
  - καλσιδιόλη. Δείτε πίνακα 14.1
  - καλσιτριόλη. πίνακα 14.1
  - καλσιτροϊκό οξύ. Δείτε πίνακα 14.1
  - καμπεστερόλη 1287
  - καμφερόλη 1242
  - κανάλια CIC-2 563
  - κασόλη 670
  - καρβοξυπεπτιδάση A 898
  - καρβοξυπεπτιδάση B 898
  - καρνιτίνη 909
    - απέκκριση 912
    - ασφάλεια λήψης 922
      - ανεπιθύμητες ενέργειες 922
      - φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις 922
      - χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 922
    - βιολογικός ρόλος 912
    - ενδογενής βιοσύνθεση 909
    - εξωγενώς προσλαμβανόμενη 911
      - διατροφικές πηγές 911
      - συμπληρώματα διατροφής 911
    - ιστική κατανομή 912
    - μεταβολισμός 909
    - στην κλινική πράξη 917
  - καρνιτινο-ακυλοκαρνιτινο-τρανσλοκάση (CACT) 909
  - καρνοσινάση 1 (CN1) 1099
  - καρνοσινάση 2 (CN2) 1099
  - καρνοσίνη 1098
  - καροτενοδερμία 136
  - καροτενοειδή 131
    - ανεπάρκεια 133
    - ασφάλεια λήψης 136
      - αλληλεπιδράσεις 137
      - ανεπιθύμητες ενέργειες 136
      - αντενδείξεις 136
      - καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 137
      - προφυλάξεις 136
      - χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 136
  - βιολογικός ρόλος 133
  - διατροφικές πηγές 133
  - διατροφικές συστάσεις 133
  - μεταβολισμός 131
  - μη προβιταμίνης A 131
  - προβιταμίνης A 131
  - στην κλινική πράξη 133
- κατεχίνες 1243
  - ανεπιθύμητες ενέργειες 1269
  - και απώλεια βάρους 1265
- κατεχολαμίνες 1043
- κατεχόλη-Ο-μεθυλοτρανσφεράση (COMT) 994
- κατώτατο όριο πρόσληψης (Lower Threshold Intake - LTI) 81
- κερατοκάνη 1337
- κερσετίνη 1242
  - ανεπιθύμητες ενέργειες 1269
  - και τροποποίηση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής 1262
- κερσετίνη-3-ρουτινοσίδη. Δείτε ρουτίνη
- κνλίδες του Bitot 124
- κινάση της χολίνης (CK) 268
- κινάση του παντοθενικού οξέος II 188
- κινολινικό οξύ 1119
- κιπικολίνη. Δείτε CDP-χολίνη
- κιτρικό βόριο 651
- κιτρικό κάλιο 711
- κιτρουλίνη 946
- κληρονομική αιμοχρωμάτωση 485
- κοβαλαμίνη. Δείτε βιταμίνη B12
- κοιλιοκάκη 829
- κολιβακτίνη 826
- κολλοειδές πυρίτιο (Colloidal Silica) 671
- κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP) 727
- κομοσαΐνη 1351
- κοπρανώδη εντερική κλωρίδα 807
- κρεατίνη 932
- κρετινισμός 573
- κυανιδίνη 1244
- κυανογλυκοσίδες 566
- κυανοκοβαλαμίνη 251
- κυκλική μονοφωσφορική πυρανοπτερίνη (cPMP) 643
- κύκλος βιοτίνης 210
- κύκλος γλουταμινικού-γλουταμίνης 1074
- κύκλος λευκίνης-γλουταμινικού 1074
- κύκλος μεθειονίνης 986
- κύκλος ουρίας 903
- κύκλος φολικού οξέος 986
- κυνουρενικό οξύ 1119
- κυνουρενίνη 1119
- κυσταεμίνη 1142
- κυστεΐνη 1017
  - απορρόφηση 1018
  - ασφάλεια λήψης 1034
    - αλληλεπιδράσεις 1034
    - ανεπιθύμητες ενέργειες 1034
    - αντενδείξεις χορήγησης 1034
    - προφυλάξεις χορήγησης 1034
  - βιολογικός ρόλος 1021
  - διατροφικές συστάσεις 1025
  - ενδογενής βιοσύνθεση 1018
  - ενδοκυττάριος μεταβολισμός 1020
  - εξωγενώς προσλαμβανόμενη 1018
    - διατροφικές πηγές 1018
    - συμπληρώματα διατροφής 1018
  - μεταβολισμός 1018
  - στην κλινική πράξη 1026
- κυστεϊνικό οξύ 1142
- κυστεϊνικό σουλφινικό (θειικό) οξύ 1142
- κυστεϊνοσουλφινικό (CSA) 1021
- κυστεϊνυλίωση 1022
- κυστίνη 1018
- κυτιδίνη διφωσφοχολίνη. Δείτε CDP-χολίνη
- κύτταρα C 566
- κύτταρα Clara 273
- κύτταρα Ito 117
- κυτταρική πρωτεΐνη δέσμευσης ρετινόλης II 117
- κυτταροτοξίνη B (TcdB) 828

**A**

λακτιλόλη 860  
 λακτοσοουκρόζη 860  
 λακτοσυλκεραμίδιο (LacCer) 1318  
 λακτουλόζη 860  
 λακτουπεροξειδάση (LPO) 563  
 λανθάνιο 695  
 λεκιθίνη 275  
 λευκίνη. Δείτε αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου (BCAAs)  
 λευκοτριένια 759  
 λιθοχολικό οξύ 817  
 λινολεϊκό οξύ (LA) 755  
 λιπαρά οξέα 751  
   δομή 752  
   ονοματολογία 753  
 λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFA) 814  
 λιπίδια 751  
   ταξινόμηση 751  
 λιποαμίδιο 1187  
 λιποϊκό οξύ 1187  
   ανεπάρκεια 1197  
   απέκκριση 1191  
   απορρόφηση 1190  
   ασφάλεια λήψης 1204  
     αλληλεπιδράσεις 1204  
     ανεπιθύμητες ενέργειες 1204  
     προφυλάξεις 1204  
     τοξικότητα 1204  
     χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 1204  
 βιολογικός ρόλος 1191  
 ενδογενής βιοσύνθεση 1187  
 εξωγενώς προσλαμβανόμενο 1190  
   διατροφικές πηγές 1190  
   συμπληρώματα διατροφής 1190  
 ιστική πρόσληψη 1191  
 καταβολισμός 1191  
 μεταβολισμός 1187  
 στην κλινική πράξη 1198  
 συστηματική κυκλοφορία 1191  
 λιποκαλίνη 2 (LCN2) 461  
 λιποξίνες 760  
 λιποσωμιακές μορφές βιταμίνης C 291  
 λιποϋλλουσίνη 1187  
 λιποϋλ (οκτανούλ) μεταφοράση 2 1188  
 λιποϋλοσυνθάση 1188  
 λιποϋλτρανοφεράση 1 (LIPT 1) 1188  
 λιχενάνη 1308  
 λουμικάνη 1337  
 λουμιστερόλη 302  
 λουτεΐνη. Δείτε καροτενοειδή  
 λουτεολίνη 1240  
 λυκοπένιο. Δείτε καροτενοειδή  
 λυκοπεννοδερμία 136  
 λυσίνη 1005  
   απορρόφηση 1006  
   ασφάλεια λήψης 1012  
     αλληλεπιδράσεις 1013  
     ανεπιθύμητες ενέργειες 1012  
     αντενδείξεις χορήγησης 1012

    προφυλάξεις χορήγησης 1012  
     χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 1013  
 βιολογικός ρόλος 1006  
 διατροφικές συστάσεις 1009  
 ενδοκυττάριος μεταβολισμός 1006  
 εξωγενώς προσλαμβανόμενη 1005  
   διατροφικές πηγές 1005  
   συμπληρώματα διατροφής 1005  
 ιστική κατανομή 1006  
 μεταβολισμός 1005  
 στην κλινική πράξη 1010

**M**

μαγγάνιο 605  
   ανεπάρκεια 610  
     αιτιοπαθογένεια 610  
     αξιολόγηση status 610  
     κλινική εικόνα 610  
   απέκκριση 606  
   αποθήκευση 606  
   απορρόφηση 605  
   ασφάλεια λήψης 611  
     αλληλεπιδράσεις 613  
     ανεπιθύμητες ενέργειες 611  
     αντενδείξεις 612  
     καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 613  
     προφυλάξεις 612  
     τοξικότητα 611  
     χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 613  
 βιολογικός ρόλος 608  
 διατροφικές πηγές 608  
 διατροφικές συστάσεις 608  
 ιστική κατανομή 606  
 μεταβολισμός 605  
 στην κλινική πράξη 610  
 στο πόσιμο νερό 609  
 συμπληρώματα διατροφής 610  
 συστηματική κυκλοφορία 606  
 μαγγανισμός 611  
 μαγνήσιο 423  
   ανεπάρκεια 429  
     αξιολόγηση status 429  
   απέκκριση 427  
   αποθήκευση 426  
   απορρόφηση 424  
   ασφάλεια λήψης 445  
     αλληλεπιδράσεις 446  
     ανεπιθύμητες ενέργειες 445  
     αντενδείξεις 446  
     προφυλάξεις 446  
     χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 446  
 βιολογικός ρόλος 427  
 διατροφικές πηγές 429  
 διατροφικές συστάσεις 428  
 ιστική κατανομή 426  
 μεταβολισμός 424  
 στην κλινική πράξη 435  
 συμπληρώματα διατροφής 429  
 υποκλινική ανεπάρκεια 430

- μαλιβιδίνη 1244
- μαλεϋλακετοοξεικό 1046
- μαλονδιαλδεϋδή 1105
- μανιτάρι Maitake 1307
- μανιτάρι Shiitake 1308
- μαρεσίνες 760
- μαύρο τσάι 1252
- μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα (LNAA) 1084
- μεγαλίνη 252
- μεθακρυλική οξουρία 1070
- μεθειονίνη 985
  - αλληλεπιδράσεις 998
  - απορρόφηση 985
  - ασφάλεια λήψης 996
    - ανεπιθύμητες ενέργειες 996
    - αντενδείξεις χορήγησης 997
    - προφυλάξεις χορήγησης 997
  - χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 998
- βιολογικός ρόλος 988
- διατροφικές συστάσεις 989
- ενδοκυττάρια μεταβολισμός 986
- εξωγενώς προσλαμβανόμενη 985
  - διατροφικές πηγές 985
  - συμπληρώματα διατροφής 985
- μεταβολισμός 985
  - στην κλινική πράξη 990
- μεθυλογλουτάμη 1105
- μεθυλοθειαδενοσίνη (MTA) 986
- μεθυλοκοβαλαμίνη 251
- μεθυλοκυκλοπενταδιενύλιο-μαγγάνιο-τρικαρβονύλιο (MMT) 612
- μεθυλομπλονική οξυαιμία 1070
- μελατονίνη 1121
- μεναδιόν. Δείτε βιταμίνη Κ
- μενακινόνες. Δείτε βιταμίνη Κ
- μέση απαίτηση ή μέση εκτιμώμενη απαίτηση (Average Requirement - EAR) 81
- μεταβαναδικό νάτριο 660
- μεταγραφικός παράγοντας MTF-1 504
- μέταλλα 389
  - βασικές έννοιες 391
  - βιολογικός ρόλος 394
  - διατροφική πρόσληψη 394
  - ταξινόμηση 393
    - ιχνοστοιχεία (απαραίτητα μικρομέταλλα) 394
    - μακρομέταλλα 393
  - τοξικότητα 395
- μεταλλοθειονίνες (MT<sup>2+</sup>) 502
- μεταμόσχευση μικροχλωρίδας κοπράνων (MMK) 811, 828
- μεταπυριτικό νάτριο 667
- μεταπυριτικό υδροξειδίο του μαγνησίου 670
- μετατόπιση ιόντων κλωρίου 732
- μεταφορέας ABCG5 1289
- μεταφορέας ABCG8 1289
- μεταφορέας ASCT2 1020
- μεταφορέας CFTR 563
- μεταφορέας CHT 267
- μεταφορέας Ctr1 619
- μεταφορέας EAAT3 1020
- μεταφορέας Niemann-Pick C1 Like 1 (NCP1L1) 1289
- μεταφορέας OCT1 268
- μεταφορέας OCT2 268
- μεταφορέας OCT3 268
- μεταφορέας OCTN2 912
- μεταφορέας PCFT 235
- μεταφορέας RFC 235
- μεταφορέας SMVT 563
- μεταφορέας STRA6 117
- μεταφορέας γλυκόζης GLUT4 225
- μεταφορέας ριβοφλαβίνης RFVT1 153
- μεταφορέας ριβοφλαβίνης RFVT2 153
- μεταφορέας ριβοφλαβίνης RFVT3 153
- μεταφορέας ψευδαργύρου ZIP 14 461
- μεταφορείς CTL 267
- μη γλυκεριδικά λιπίδια 751
  - κηροί 751
  - στεροειδή 751
  - σφιγγολιπίδια (σφιγγομελίνες και γλυκολιπίδια) 751
- μη φλαβονοειδή 1239
- μικροϊονισμένο παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο 1362
- μιτοχονδριακή αναγωγή της αμιδοξίμης (mARC) 637
- μιτοχονδριακός αντιμεταφορέας της ορνθίνης/κιτρουλίνης (ORNT1) 1167
- μολυβδαινικό νάτριο 640
- μολυβδαίνιο 637
  - ανεπάρκεια 642
    - αιτιοπαθογένεια 643
    - αξιολόγηση status 642
  - απέκκριση 638
    - κλινική εικόνα 643
  - αποθήκευση 638
  - απορρόφηση 637
  - ασφάλεια λήψης 644
    - αλληλεπιδράσεις 645
    - ανεπιθύμητες ενέργειες 644
    - αντενδείξεις 644
    - καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 644
    - προφυλάξεις 644
    - τοξικότητα 644
    - χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 644
  - βιολογικός ρόλος 640
  - διατροφικές πηγές 640
  - διατροφικές συστάσεις 640
  - ιστική κατανομή 638
  - μεταβολισμός 637
    - στην κλινική πράξη 643
  - συμπληρώματα διατροφής 640
  - συστηματική κυκλοφορία 637
- μολυβδαίνιτης 637
- μονοϊωδοτυροσίνη (MIT) 564, 1043
- μονοκαρβοξυλικός μεταφορέας (MCT) 572
- μονομεθυλοτριανόλη (MMST) 670
- μονοπάτι διαθείωσης 196, 986, 1018
- μονοπάτι διάσωσης της μεθειονίνης 986
- μονοπάτι κυνουρενίνης 168, 175, 1117
- μονοπάτι πιπεκολικού 1006
- μονοπάτι σακχαροπίνης 1006
- μονοπάτι σακχαροπίνης 1006
- μονοφωσφορική θειαμίνη 141
- μοντέλο της βακτηριακής αλλόθεσης 826
- μοντέλο της διπλής κρούσεως 826

- μόρια που συντίθενται από χολίνη 268  
 μπαϊκαλεΐνη 1240  
 μπακανάνη 1337  
 μπεντονίτης 670  
 μπεταγλυκάνη 1338  
 μυϊκή ατροφία 1079  
   λόγω ακινησίας ή έλλειψης βαρύτητας 1079  
   προκαλούμενη από γλυκοκορτικοειδή 1080  
   στα πλαίσια καρκινικής καχεξίας 1079  
   σχετιζόμενη με γήρανση 1080  
   σχετιζόμενη με συστηματική φλεγμονή 1080  
 μυϊκή συμπτωματολογία σχετιζόμενη με την  
 λήψη στατινών (SAMS) 1224  
 μυοϊννοσπόλη 221  
   ανεπάρκεια 226  
   απέκκριση 223  
   ασφάλεια λήψης 229  
     αλληλεπιδράσεις 230  
     ανεπιθύμητες ενέργειες 229  
     αντενδείξεις 229  
     καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 230  
     προφυλάξεις 229  
     χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 229  
 βιολογικός ρόλος 223  
 διατροφικές πηγές 225  
 διατροφικές συστάσεις 225  
 διατροφικής προελεύσεως 222  
 ενδογενής σύνθεση 222  
 κυτταρική πρόσληψη 223  
 μεταβολισμός 222  
 στην κλινική πράξη 227  
 συστηματική κυκλοφορία 223  
 μυσσφαιρίνη (Mb) 464  
 μυρικήτίνη 1242
- N**
- N-ακετυλο-ρ-βενζοκινονιμίνη (NAPQI) 1029  
 N-ακετυλο-γλουταμινικό 954  
 N-ακετυλοκυστεΐνη (NAC) 1017  
   απορρόφηση 1018  
   ασφάλεια λήψης 1034  
     αλληλεπιδράσεις 1035  
     ανεπιθύμητες ενέργειες 1034  
     αντενδείξεις χορήγησης 1035  
     προφυλάξεις χορήγησης 1035  
   εξωγενώς προσλαμβανόμενη 1018  
     διατροφικές πηγές 1018  
     συμπληρώματα διατροφής 1018  
   μεταβολισμός 1018  
   στην κλινική πράξη 1028  
 N-ακετυλοσεροτονίνη 1121  
 N-ακετυλοτρανσφεράση 1121  
 νανισμός 580  
 ναρινγενίνη 1242  
 νάτριο 725  
   ανεπάρκεια 734  
     αξιολόγηση status 734  
     αξιολόγηση διατροφικής πρόσληψης 734  
     απέκκριση 728  
   απορρόφηση 725  
   βιολογικός ρόλος 731  
   διατροφικές πηγές 734  
   διατροφικές συστάσεις 732  
     και κίνδυνος νόσου 740  
   ιστική κατανομή 726  
   μεταβολισμός 725  
   ομοιοστασία 726  
   συστηματική κυκλοφορία 726  
   φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις 743  
   νάτριο-εξαρτώμενος μεταφορέας SVCT1 284  
   νάτριο-εξαρτώμενος μεταφορέας SVCT2 285  
   νεοφλαβονοειδή 1240  
   νευρομελανίνη 1045  
   νευροσφαιρίνη (NgB) 464  
   νιασίνη 167  
     ανεπάρκεια 174  
     αιμοπαθογένεια 174  
     θεραπεία 174  
     κλινική εικόνα 174  
     απέκκριση 168  
     απορρόφηση 167  
     ασφάλεια λήψης 177  
     αλληλεπιδράσεις 179  
     ανεπιθύμητες ενέργειες 177  
     αντενδείξεις 178  
     καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 179  
     προφυλάξεις 178  
     χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 178  
   βιολογικός ρόλος 170  
   διατροφικές πηγές 173  
   διατροφικές συστάσεις 172  
   ιστική κατανομή 168  
   μεταβολισμός 167  
   στην κλινική πράξη 174  
   συστηματική κυκλοφορία 168  
   νιασινογόνα 167  
   νιασιτίνη 167  
   νικοτιναμίδιο. Δείτε νιασίνη  
   νικοτινάμιο-αδενο-δινουκλεοτίδιο 167  
   νικοτινικό οξύ. Δείτε νιασίνη  
   N-η-μεθυλισταμίνη 1099  
   νιτρικά άλατα 566  
   νιτρική αναγωγή 849  
   νιτρικό νάτριο 725  
   νιτρικό οξειδίο 933  
     βιολογικός ρόλος 933  
     βιοσύνθεση 933  
   νιτροκοβαλαμίνη 251  
   N-οξειδίο της τριμεθυλαμίνης (TMAO) 829, 912  
   νορεπινεφρίνη 1043  
   νόσο με οσμή ούρων ως από σφένδαμο 1070  
   νόσος Beri-Beri 146  
     βαριατρικό Beri-Beri 147  
     νεογενικό Beri-Beri 147  
     ξηρά μορφή 147  
     υγρά μορφή 147  
   νόσος Hartnup 174  
   νόσος Kashin-Beck (ενδημική οστεοαρθρίτιδα) 549  
   νόσος Keshan (ενδημική μυοκαρδιοπάθεια) 549

νόσος Menkes 626  
 νόσος Menkes (MD) 1109  
 νόσος Wilson 514, 630  
 νόσος του Leiner 214  
 νουκλεολίνη 546  
 νουροκάνη 1337  
 ντεφενσίνες 813, 841  
 ντοπακινόνη 1045  
 ντοπαμινεργικοί υποδοχείς 1051  
 ντοπαμίνη 1043  
 νυκταλωπία 119

### Ξ

ξεχασμένο όργανο 805  
 ξυλο-ολιγοσακχαρίτες (XOS) 861

### Ο

οδός κυτιδίνης διφωσφοχολίνης 268  
 οικογένεια CD-44 1338  
 ολιγοσακχαρίτες σόγιας (SOS) 859  
 ολική 25-υδροξυβιταμίνη D. Δείτε πίνακα 14.1  
 ολική βιταμίνη D 308  
 ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα (TIBC) 461  
 ολοτρανσκοβαλαμίνη 252  
 ομογεντισικό οξύ 1046  
 ομοκαρνοσίνη 1099  
 ομοκυστινουρία 241  
 οξεία εξάντληση τρυπτοφάνης 1124  
 οξειδάση της αλδεΐδης 637  
 οξειδάση της ξανθίνης 563  
 οξειδάση της ξανθίνης (ξανθινοξειδάση) 637  
 οξειδάση του ομογεντισικού οξέος 1046, 1050  
 οξειδίο του αζώτου 933  
 οξικό οξύ 814  
 όξινη αμιδάση των N ακυλοαιθανολαμινών (NAAA) 1364  
 οξυγενάση της μυοϊνοσπόλης (MIOX) 223  
 οξυλιπίνες 759  
   δεκαοκτανοειδή 759  
   εικοσανοειδή 759  
   εικοσιδυονοειδή 759  
 οργανοποίηση ιωδίου 569  
 οργάνωση της θυρεοσφαιρίνης 569  
 ορθοβαναδικό νάτριο 657  
 ορθοπυρρικό οξύ 670  
 ορθοπυρρικό τετραμεθύλιο 667  
 ορνιθίνη 1165  
   απορρόφηση 1165  
   ασφάλεια λήψης 1170  
   αλληλεπιδράσεις 1171  
   ανεπιθύμητες ενέργειες 1170  
   αντενδείξεις χορήγησης 1170  
   προφυλάξεις χορήγησης 1170  
 βιολογικός ρόλος 1169  
 ενδογενής βιοσύνθεση 1165  
 εξωγενώς προσλαμβανόμενη 1165  
   διατροφικές πηγές 1165  
   συμπληρώματα διατροφής 1165  
 μεταβολισμός 1165  
 στην κλινική πράξη 1169

συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού 1167  
 συστηματική κυκλοφορία 1165  
 ορυζένινες 829  
 οστεογλυκίνη/μιμεκάνη 1337  
 οστεομοντουλίνη 1337  
 ουβικουιλίνωση 899  
 ουμπικινόλη. Δείτε συνένζυμο Q10  
 ουμπικινόνη. Δείτε συνένζυμο Q10  
 ουμπισεμικινόνη. Δείτε συνένζυμο Q10  
 ουροκανάση 1102  
 ουροκανική οξουρία 1104  
 οφθαλμοδερματικός αλφισμός 1051

### Π

παλμιτικό ασκορβύλιο 291  
 παλμιτικό ρετινύλιο 117  
 παλμιτοϋλαιθανολαμίδιο 1361  
   ασφάλεια λήψης 1371  
   αλληλεπιδράσεις 1371  
   ανεπιθύμητες ενέργειες 1371  
   προφυλάξεις 1371  
   χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 1371  
 βιολογική δράση 1365  
 ενδογενής βιοσύνθεση 1361  
 εξωγενώς λαμβανόμενο 1362  
 στην κλινική πράξη 1369  
 φαρμακοκινητική 1362  
   απέκκριση 1365  
   απορρόφηση 1362  
   ενδοκυττάριος μεταβολισμός 1364  
   ιστική κατανομή 1363  
 παλμιτυλοτρανσφεράση II της καρνιτίνης (CPT II) 909  
 παλμιτυλοτρανσφεράση I της καρνιτίνης (CPT I) 909  
 παντεθίνη 186  
   ασφάλεια λήψης 190  
   αλληλεπιδράσεις 190  
   ανεπιθύμητες ενέργειες 190  
   αντενδείξεις 190  
   καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 190  
   προφυλάξεις 190  
   χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 190  
 παντοθενικό οξύ 183  
 ανεπάρκεια 188  
 αιτιοπαθογένεια 188  
 αξιολόγηση status 189  
 και απόκριση στο στρες 189  
 απορρόφηση 183  
 ασφάλεια λήψης 190  
 αλληλεπιδράσεις 190  
 ανεπιθύμητες ενέργειες 190  
 αντενδείξεις 190  
 καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 190  
 προφυλάξεις 190  
 χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 190  
 βιολογικός ρόλος 183  
 διατροφικές πηγές 186  
 διατροφικές συστάσεις 186  
 ιστική κατανομή 183  
 μεταβολισμός 183



- στην κλινική πράξη 189
- συστηματική κυκλοφορία 183
- παντοθενόλη 186
- παράγοντας bios 207
- παράγοντας eIF4a3 545
- παράγοντας MyD88 833
- παράγοντας S 207
- παράγοντας W 207
- παράγοντας επιμήκυνσης της σεληνοκουστεΐνης (EFSec) 540
- παράγοντες αντισυσσωμάτωσης (anticaking agents) 670
- παράγοντες διαύγασης (clarifying agents) 670
- παράγοντες επικάλυψης (coating agents) 670
- παράγοντες στίλβωσης (glazing agents) 670
- παράδοξο της λευκίνης 1068
- παραθυλακικά κύτταρα 566
- παρβαλβουμίνη 1148
- παροδικός υποδοχέας βανιλλοειδών τύπου 1 (TRPV1) 1368
- πελαργονιδίνη 1244
- πελλάγρα 174
- πενδρίνη 569
- πεντοξειδίο του βαναδίου 662
- πεονιδίνη 1244
- πεπτίδιο τυροσίνης-τυροσίνης (PYY) 820
- περιοδικός πίνακας 391
- περλεκάνη 1337
- πετουνιδίνη 1244
- πεψίνη A 898
- πεψίνη B 898
- πηκτωματογόνοι παράγοντες (thickeners) 670
- πιεζοηλεκτρισμός 670
- πικολινικό βόριο 651
- πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς (Population Reference Intake - PRI) 81
- πλούσιες σε ισιδίνη γλυκοπρωτεΐνες 1097
- πλούσιες σε ισιδίνη πρωτεΐνες δέσμωσης ασβεστίου 1098
- πολλαπλή ανεπάρκεια καρβοξυλάσης 1070
- πολυουβικουπίνωση 899
- πολυφαινόλες 1239
- πουρινεργικοί υποδοχείς P2Y 170
- πουτρεσκίνη 986, 1167, 1169
- πράσινο τσάι (*Camellia sinensis*) 1173, 1265
- πρεβικάνη 1337
- πρεβιοτικά 805, 857
  - ασφάλεια λήψης 869
  - αλληλεπιδράσεις 869
  - ανεπιθύμητες ενέργειες 869
- είδη 858
  - συνθετικά 860
  - φυσικά 858
- μηχανισμοί βιολογικής δράσης 861
- ορισμός 857
- στην κλινική πράξη 864
  - ανοσορύθμιση 865
  - νευρολογικές παθήσεις 865
  - νοσήματα του γαστρεντερικού 864
  - οστικός μεταβολισμός 867
  - υπολιπιδαιμική δράση 867
- προανθοκυανιδίνες 1243
  - και επανειλημμένες ουρολοιμώξεις 1262
- προβιοτικά 805, 839
  - ανεπιθύμητες ενέργειες 855
  - είδη 839
  - ενστάσεις χρήσης 854
  - κριτήρια ταξινόμησης 842
  - μηχανισμοί βιολογικής δράσης 840
  - ορισμός 839
  - στην κλινική πράξη 842
    - νευροψυχιατρικά νοσήματα 852
    - νοσήματα διαταραχής της ανοσιακής απόκρισης 850
    - νοσήματα του γαστρεντερικού 843
    - νοσήματα του μεταβολισμού 850
    - φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις 856
- προβιταμίνη D3. Δείτε πίνακα 14.1
- προβιταμίνη A. Δείτε καροτενοειδή
- πρόδρομες ενώσεις βιταμίνης A 115
  - ανεπάρκεια 122
    - αιμοπαθογένεια 122
    - κλινική εικόνα 124
    - πληθυσμιακή κατανομή 122
  - αποθήκευση 117
  - απορρόφηση 115
  - ασφάλεια λήψης 126
    - ανεπιθύμητες ενέργειες 126
    - αντενδείξεις 127
    - καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 127
    - προφυλάξεις 127
    - τοξικότητα 126
    - χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 127
  - βιολογικός ρόλος 118
  - διατροφικές πηγές 122
  - διατροφικές συστάσεις 121
  - ιστική κατανομή 117
  - μεταβολισμός 115
    - στην κλινική πράξη 125
  - συστηματική κυκλοφορία 117
  - συσχέτιση μεταβολισμού με τον ψευδάργυρο 117
- προελαστάση 898
- προϊόντα μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) 1199
- προκαρβοξυλάση 898
- προλαμίνες 829
- προλίνη 1167
- προπιονική οξυαιμία 1070
- προπιονικό οξύ 814
- προπιονύλο-L-καρνιτίνη (GPLC) 911
- προστανοειδή 759
- προστατευτικός παράγοντας έναντι της βλάβης από το λεύκωμα του αυγού 207
- προστατευτικός παράγοντας X 207
- προτεκτίνες 760
- προ-χοληκαλσιφερόλη. Δείτε πίνακα 14.1
- πρωτεάσες 897
  - ενδοκυττάριας 897
  - εξωκυττάριας 897
- πρωτεάσωμα 899
- πρωτεΐνες STEAP 456
- πρωτεΐνες δέσμωσης φολικών 235
- πρωτεΐνες εξαρτώμενες από την βιταμίνη K (VKDPs) 369
- πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας 963
- πρωτεΐνες θερμικού σοκ 963
- πρωτεΐνες NOX 1196

πρωτεΐνη ATP7A 1109  
 πρωτεΐνη L30 546  
 πρωτεΐνη R 252  
 πρωτεΐνη SAMTOR 988  
 πρωτεΐνη Zyklopen 622  
 πρωτεΐνη Κλωθώ 689  
 πρωτεΐνη μεταφοράς της α-τοκοφερόλης (α-TTP) 347  
 πρωτεϊνικός μεταφορέας της αίμης (HCP1) 456  
 πρωτεϊνογενετικά αμινοξέα 893  
   μεταβολισμός 895  
     απορρόφηση αμινοξέων 897  
     δεξαμενή αμινοξέων 897  
     ενδογενής σύνθεση 899  
     ενδοκυττάρια πρωτεόλυση 899  
     ισοζύγιο αζώτου 901  
     καταβολισμός 901  
     μεταβολική επεξεργασία στο ήπαρ 900  
     ο ρόλος των σκελετικών μυών 901  
     πρωτεϊνοσύνθεση 899  
     ρύθμιση της συγκέντρωσης στο πλάσμα 901  
 πρωτεογλυκάνες 1337  
 πρωτοπαθής πολυδιψία 736  
 πύαρ 809  
 πυριδοξάλη. Δείτε βιταμίνη B6  
 πυριδοξαμίνη. Δείτε βιταμίνη B6  
 πυριδοξίνη 193. Δείτε βιταμίνη B6  
 πυριτίωση 675  
 πυριτικό ασβέστιο 670  
 πυριτικό ασβέστιο-αργίλιο 670  
 πυρίτιο 667  
   ανεπάρκεια 671  
     αξιολόγηση status 671  
     κλινική εικόνα 671  
   απέκκριση 668  
   απορρόφηση 667  
   ασφάλεια λήψης 675  
     αλληλεπιδράσεις 676  
     ανεπιθύμητες ενέργειες 675  
     αντενδείξεις 675  
     ενδημική βαλκανική νεφροπάθεια 675  
     καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 675  
     προφυλάξεις 675  
     τοξικότητα 675  
     χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 675  
   βιολογικός ρόλος 668  
   διατροφικές πηγές 670  
   διατροφικές συστάσεις 670  
   ιστική κατανομή 668  
   μεταβολισμός 667  
   μη διατροφικές πηγές 671  
   καλλυντικά 671  
   περιβαλλοντική έκθεση 671  
   προϊόντα ατομικής υγιεινής 671  
   φάρμακα 671  
   πρόσθετα πυριτίου στην βιομηχανία τροφίμων 670  
   στην κλινική πράξη 672  
   συμπληρώματα διατροφής 670  
   συστηματική κυκλοφορία 668  
 πυρίτιο βιογενούς προέλευσης 671  
 πυροσταφυλική δεϋδρογενάση 143

πυροφωσφοκινάση της θειαμίνης 142  
 πυροφωσφορική θειαμίνη 141  
 πυροφωσφορικό γερανυλγερανύλιο 1224  
 πυροφωσφορικό φαρνεσύλιο 1224

## P

ραχίτιδα ανθεκτική στη βιταμίνη D, εξαρτώμενη από μαγνήσιο 436  
 ρεσολβίνες 760  
 ρετινάλη. Δείτε πρόδρομες ενώσεις βιταμίνης A  
 ρετινοδεσμευτική πρωτεΐνη 117  
 ρετινοϊκό οξύ. Δείτε πρόδρομες ενώσεις βιταμίνης A  
 ρετινόλη. Δείτε πρόδρομες ενώσεις βιταμίνης A  
 ριβοζίδιο νικοτιναμίδης. Δείτε νιασίνη  
 ριβοφλαβίνη  
   ανεπάρκεια 157  
     αιτιοπαθογένεια 157  
     αλληλεπιδράσεις 163  
     ανεπιθύμητες ενέργειες 162  
     αντενδείξεις 162  
     αξιολόγηση status 158  
     θεραπεία 158  
     καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 162  
     κλινική εικόνα 157  
     προφυλάξεις 162  
     χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 162  
   απέκκριση 155  
   απορρόφηση 153  
   ασφάλεια λήψης 162  
   βιολογικός ρόλος 155  
   διατροφικές πηγές 156  
   διατροφικές συστάσεις 156  
   ιστική κατανομή 155  
   μεταβολισμός 153  
   στην κλινική πράξη 158  
   συστηματική κυκλοφορία 155  
 ρουτίνη 1252  
   και νόσος του Shambert 1262  
 ρουτοσίδες 1261  
 ρουτοσίδη. Δείτε ρουτίνη

## Σ

σαπερόνες 618  
 σελνίδιο 536  
 σελνίδιο του υδρογόνου 536  
 σελνικό 533  
 σελνίο 533  
   ανεπάρκεια 547  
     αιτιοπαθογένεια 548  
     αξιολόγηση status 547  
     κλινική εικόνα 549  
   απέκκριση 538  
   αποθήκευση 538  
   απορρόφηση 534  
   ασφάλεια λήψης 553  
     αλληλεπιδράσεις 555  
     ανεπιθύμητες ενέργειες 553  
     αντενδείξεις 555  
   καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 555

- προφυλάξεις 555
- τοξικότητα 554
- χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 555
- βιολογικός ρόλος 538
- διατροφικές πηγές 546
- διατροφικές συστάσεις 546
- ηπατικός μεταβολισμός 536
- ιστική κατανομή 537
- μεταβολισμός 533
- ομοιοστασία 538
- παράγοντες που καθορίζουν την
  - περιεκτικότητα της τροφής σε σελήνιο 533
- στην κλινική πράξη 549
  - θεραπεία νοσημάτων 551
  - πρόληψη νοσημάτων 549
- συμπληρώματα διατροφής 547
- συστηματική κυκλοφορία 536
- σεληνίτης 533
- σεληνοκυστεΐνη 533
- σεληνοκυστεϊνική δεσμευτική πρωτεΐνη 2 (SBP2) 540
- σεληνομεθειονίνη 533
- σεληνοπρωτεΐνες 533
- σεληνοπρωτεΐνη P (SEPP1) 536
- σεργιλίνες 1338
- σεροτονίνη 1120
- σερουλοπλασμίνη 456, 619, 622
- σηματοδοτικό μονοπάτι mTORC1 (μηχανιστικός στόχος της ραπαμυκίνης) 988, 1065, 1083
- σημείο Chvostek 407, 433
- σημείο Trousseau 407, 433
- σιδηροαποκριτικά στοιχεία (IRE) 467
- σίδηρο-θειο-πρωτεΐνες 464
- σιδηροθειούχα σύμπλοκα 464
- σιδηροπενία. Δείτε ανεπάρκεια σιδήρου
- σιδηρορρυθμιστικές πρωτεΐνες (IRP) 467
- σίδηρος 455
  - ανεπάρκεια 470
    - αιτιοπαθογένεια 471
    - αξιολόγηση του status 475
    - επιδημιολογικά χαρακτηριστικά 470
    - θεραπεία 476
    - κλινική εικόνα 475
  - απορρόφηση 455
    - απορρόφηση αιμικού (οργανικού) σιδήρου 456
    - απορρόφηση μη αιμικού (ανόργανου) σιδήρου 455
    - απορρόφηση φερριτίνης 456
    - παράγοντες που επηρεάζουν 456
  - ασφάλεια λήψης 488
    - αλληλεπιδράσεις 490
    - ανεπιθύμητες ενέργειες 488
    - αντενδείξεις 490
    - καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 490
    - προφυλάξεις 490
    - τοξικότητα 488
    - χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 490
  - διατροφικές πηγές 468
  - διατροφικές συστάσεις 468
  - ενδοκυττάριος μεταβολισμός και αποθήκευση 461
    - ασταθής δεξαμενή σιδήρου 461
    - ενσωμάτωση σε πρωτεΐνες 462
    - φερριτίνη 461
    - ιστική κατανομή και ανακύκλωση 464
    - και κίνδυνος χρόνιας νόσου 487
    - κυτταρική πρόσληψη 459
    - μεταβολισμός 455
    - παρεντερικά σκευάσματα 469
    - ρύθμιση της ομοιοστασίας 465
      - ενδοκυττάρια ρύθμιση 467
      - εξωκυττάρια ρύθμιση 466
    - στην κλινική πράξη 477
    - συμπληρώματα διατροφής 469
    - συστηματική κυκλοφορία 459
    - φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα (από του στόματος) 469
  - σιδηροφυλλίνη 459
  - σικαλίνες 829
  - σιτιογενής ραχίτιδα 317
  - σιτοστερολαιμία 1289
  - σκορ αμινοξέων (AAS) 1005
  - σκορβούτο 292
  - σοφορίνη. Δείτε ρουτίνη
  - σπερμιδίνη 986, 1169
  - σπερμίνη 986, 1169
  - σταθεροποιημένο με χολίνη, ορθοπυρρικό οξύ (ch-OSA) 671
  - σταθεροποιημένος πολυπυρρικός τρισθενής σίδηρος 695
  - σταθεροποιητές (stabilizers) 670
  - στιβάδα επιδιάλυτωσης μαγνησίου 425
  - στιγμαστερόλη 1287
  - στοιχεία αναγνώρισης μετάλλων (MRE) 504
  - συγγενής ατρανοφερρηναιμία 474
  - συζευγμένο λινολεϊκό οξύ (CLA) 815
  - συμβιωτικά 805, 871
    - ασφάλεια λήψης 872
    - είδη 871
    - μηχανισμοί βιολογικής δράσης 871
    - ορισμός 871
    - στην κλινική πράξη 872
  - συμμεταφορέας NaPi-I 681
  - συμμεταφορέας NaPi-IIa 681
  - συμμεταφορέας NaPi-IIb 681
  - συμμεταφορέας NaPi-IIc 681
  - συμμεταφορέας NaPi-III 681
  - συμμεταφορέας NIS 563
  - συμμετρική διμεθυλαργινίνη (SDMA) 932
  - συμπαράγοντας του μολυβδαινίου (MoCo) 638
  - συμπληρώματα διατροφής 78
    - ασφάλεια χρήσης 95
      - ανεπιθύμητες ενέργειες 95
      - φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις 96
    - ρόλος στην κλινική πράξη 83
    - ταξινόμηση/είδη 80
    - σύμπλοκα πυρρικών 667
    - σύμπλοκα υδροξυαμινοπυρρικού (HAS) 675
    - συνδεκάνες 1337
    - συνδετίνη 133
    - σύνδρομο Korsakoff 147
    - σύνδρομο MELAS 944, 1154
    - σύνδρομο Pendred 569
    - σύνδρομο ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη 736
    - σύνδρομο ανεπάρκειας αργινίνης 938
    - σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής

ορμόνης (SIADH) 736  
 σύνδρομο αυτοανοσίας ινσουλίνης 1204  
 σύνδρομο αυτοανοσίας ινσουλίνης (IAS) 96  
 σύνδρομο γάλακτος-αλκάλειας 413  
 σύνδρομο εγκεφαλικής απώλειας άλατος (CSWS) 736  
 σύνδρομο επανασίτισης 691  
 σύνδρομο ηωσινοφιλίας-μυαλγίας (EMS) 1132  
 συσχέτιση της 5-HTP με 1132  
 συσχέτιση της τρυπτοφάνης με 1132  
 σύνδρομο ινιακών κεράτων 626  
 σύνδρομο μικροελλείμματος 22q11.2 994  
 σύνδρομο οσμής ψαριού 278  
 σύνδρομο υπερορνηθιναιμίας-υπεραμμωνιαμίας-ομοκιτρολινουρίας (HHH) 1167  
 συνενεργοποιητής PPAR $\alpha$ -1b 172  
 συνένζυμο Q10 1211  
 ανεπάρκεια 1219  
 απέκκριση 1216  
 απορρόφηση 1214  
 ασφάλεια λήψης 1230  
 αλληλεπιδράσεις 1231  
 ανεπιθύμητες ενέργειες 1230  
 προφυλάξεις 1231  
 τοξικότητα 1230  
 χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 1231  
 βιολογικός ρόλος 1216  
 ενδογενής βιοσύνθεση 1211  
 εξωγενώς προσλαμβανόμενο 1212  
 διατροφικές πηγές 1212  
 συμπληρώματα διατροφής 1212  
 ιστική κατανομή 1215  
 ιστική πρόσληψη 1215  
 καταβολισμός 1216  
 μεταβολισμός 1211  
 στην κλινική πράξη 1220  
 συστηματική κυκλοφορία 1214  
 συνένζυμο R 207  
 συνένζυμο A 183  
 συνθάση της 1-φωσφορικής μυοϊνοσιτόλης 222  
 σύνθετα λιπίδια 751  
 συνθετάση γλουταμίνης 953  
 συνθετάση σεληνοφωσφορικού 2 (SPS2) 540  
 συνθετάση της μεθειονίνης 986  
 συνθετάση του λιποϊκού οξέος (LIAS) 1188  
 συνθετάση του οξειδίου του αζώτου 933  
 ενδοθηλιακή ισομορφή (eNOS) 933  
 επαγωγίμη ισομορφή (iNOS) 933  
 νευρωνική ισομορφή (nNOS) 933  
 συνθετικά ρετινοειδή 115  
 συνιστώμενες διαιτητικές παροχές (Recommended Dietary Allowances, RDAs) 80  
 συνιστώμενες προσλήψεις θρεπτικών συστατικών (Recommended Nutrient Intakes) 81  
 συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη (Recommended Dietary Allowance - RDA) 82  
 συνιστώμενη πρόσληψη θρεπτικού συστατικού (Recommended Nutrient Intake - RNI) 82  
 συνουκλείνοπάθειες 836  
 συντελεστής ενεργοποίησης της αναγωγής της γλουταθειόνης 158

συντελεστής της δραστηριότητας της τρανσκετολάσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων 143  
 συσσωρευτές σεληνίου 546  
 σύστημα ουβικουϊνίνης-πρωτεασώματος 1079  
 σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) 727  
 σύστημα Ωμέγα 751  
 σφιγγομυελίνη 267  
 σχετιζόμενη με φριζάρισμα πρωτεΐνη 4 (FRP-4).  
 Δείτε φωσφατονίνες  
 σχήμα Sippy 415  
 σωματία Lewy 835

## T

ταλκ 670  
 τασεούποδοχείς 727  
 ταυρίνη 1141  
 ανεπάρκεια 1149  
 απέκκριση 1145  
 απορρόφηση 1144  
 ασφάλεια λήψης 1157  
 αλληλεπιδράσεις 1158  
 ανεπιθύμητες ενέργειες 1157  
 αντενδείξεις χορήγησης 1157  
 βιολογικός ρόλος 1146  
 ενδογενής βιοσύνθεση 1141  
 εξωγενώς προσλαμβανόμενη 1143  
 βρεφικές φόρμουλες διατροφής 1144  
 διαλύματα ολικής παρεντερικής σίτισης 1144  
 διατροφικές πηγές 1143  
 συμπληρώματα διατροφής 1144  
 ιστική κατανομή 1145  
 ιστική πρόσληψη 1144  
 μεταβολισμός 1141  
 ρύθμιση της ομοιοστασίας 1145  
 στην κλινική πράξη 1150  
 συστηματική κυκλοφορία 1144  
 ταυροσυζευγμένα χολικά οξέα 1146  
 ταχυστερόλη 302  
 τετραβορικό νάτριο 651  
 τετραορλιποϊκό οξύ 1191  
 τετραϋδροβιοπτερίνη (BH4) 1042  
 τεχνολογία βιοτίνης-στρεπταβιδίνης 216  
 τοκοτριενόλες. Δείτε βιταμίνη E  
 τοκοφερόλες. Δείτε βιταμίνη E  
 τρανσαμίνωση της τυροσίνης 1050  
 τρανσαμίνωση 902  
 τρανσθυρετίνη 570  
 τρανσκαρβαμύλωση της ορνιθίνης (OTC) 1167  
 τρανσκετολάση 143  
 τρανσκοβαλαμίνες 252  
 τρανσκουπρεΐνη (Tc) 619  
 τρανσλοκάση της ορνιθίνης. Δείτε μιτοχονδριακός αντιμεταφορέας της ορνιθίνης/κιτροουλίνης (ORNT1)  
 τρανσφεράση του φορμαμινογλουταμινικού 1102  
 τρανσφερίνη (σιδηροφυλλίνη) 459  
 τριμεθυλαμίνη 820, 829, 912  
 τριμεθυλαμίνη (TMA) 278  
 τριμεθυλαμινουρία 278  
 τριμεθυλοσεληνόνιο 538

τριπυρρικό μαγνήσιο 670  
 τρισθενές χρώμιο 593  
 τριφωσφατάσης της θειαμίνης 142  
 τριφωσφορική θειαμίνη 141  
 τροξερουτίνη 1261  
 τρυπταμίνη 1121  
 τρυπτοφάνη 1115  
   απορρόφηση 1116  
   ασφάλεια λήψης 1132  
     αλληλεπιδράσεις 1133  
     ανεπιθύμητες ενέργειες 1132  
     αντενδείξεις χορήγησης 1133  
     προφυλάξεις χορήγησης 1133  
   βιολογικός ρόλος 1117  
   διατροφικές πηγές 1124  
   διατροφικές συστάσεις 1124  
   είσοδος στο ΚΝΣ 1116  
   και σεροτονινεργική λειτουργία στο ΚΝΣ 1124  
   μέθοδοι τροποποίησης του μεταβολισμού στο ΚΝΣ 1124  
   μεταβολική τύχη 1116  
   μεταβολισμός 1115  
     από το εντερικό μικροβίωμα 1115  
   στην κλινική πράξη 1128  
   συμπληρώματα διατροφής 1124  
   συστηματική κυκλοφορία 1116  
 τσάι Oolong 1252  
 τσαπερόνες 963  
 τυροσιναιμίες 1050  
   τύπου I 1050  
   τύπου II 1050  
   τύπου III 1050  
 τυροσινάση 1045  
 τυροσίνη 1041  
   ασφάλεια λήψης 1059  
     αλληλεπιδράσεις 1060  
     ανεπιθύμητες ενέργειες 1059  
     αντενδείξεις χορήγησης 1059  
     προφυλάξεις χορήγησης 1060  
   βιολογικός ρόλος 1051  
   διατροφικές πηγές 1054  
   μεταβολισμός 1043  
   στην κλινική πράξη 1058  
   συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού 1046  
   συμπληρώματα διατροφής 1055

## Υ

υαλεκτάνες 1337  
 υαλουρονικό οξύ 1335  
 υδρόθειο (σουλφίδιο του υδρογόνου-H<sub>2</sub>S) 989, 1024  
 υδρολάση της S-αδενοσυλ-ομοκυστεΐνης (SAHH / AHCY) 986  
 υδρολάση του ακετοξικού φουμαρυλίου 1050  
 υδρολάση του αμιδίου των λιπαρών οξέων (FAAH) 1364  
 υδροξυμειθυλορουτοσίδες 1261  
 υδροξυμαπατίτης 679  
 υδροξυκοβαλαμίνη 251  
 υδροξυλάση της τρυπτοφάνης (TPH) 1120  
   TPH1 1120  
   TPH2 1120  
 υδροξυλάση της τυροσίνης 1045

υδροξυλάση της φαινυλαανίνης (PAH) 1042  
 υδροξυ-μεθυλο-τρανσφεράση της σερίνης (SHMT) 196  
 υδροσελίνιο 536  
 υδροσμήνη 1262  
 υδροχλωρική γλυκοζαμίνη 1340  
 υδροχλωρική σεβελαμέρη 694  
 υπασβεστιαμία 407  
   αίτια 407  
   θεραπεία 409  
   κλινική εικόνα 407  
 υπερασβεστιαμία 413  
 υπερβαλιναιμία 1070  
 υπερβιταμίνωση D 337  
 υπερβιταμίνωση A 126  
 υπερκαλναιμία 717  
 υπερλευκιναιμία-ισολευκιναιμία 1070  
 υπερλυσιναιμία 1012  
 υπερμαγνησισαμία 445  
 υπερνατρίαμία 742  
 υπερομοκυστεΐναιμία 241  
 υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GPx) 538  
 υπέρ-οργανισμός 805  
 υπερσυσσωρευτές σεληνίου 546  
 υπερτριγλυκεριδαιμία επαγόμενη από ρετινοειδή 782  
 υπερφαινυλαανιναιμίες 1049  
   απλή επίμονη υπερφαινυλαανιναιμία 1049  
   απλή παροδική υπερφαινυλαανιναιμία 1049  
   άτυπη ή κακοήθης φαινυλκετονουρία 1049  
   κλασσική φαινυλκετονουρία 1049  
 υπερφόρτωση με σίδηρο 485  
   δευτεροπαθής υπερφόρτωση 486  
   πρωτοπαθής υπερφόρτωση 485  
 υπερφωσφαταιμία 692  
 υπερχλωραιμία 743  
 υπερχλωρικό ανιόν 566  
 υπό/α-τρανσφερριναίμια 485  
 υπόγειες άλμες 562  
 υποδοχέας 24p3R 461  
 υποδοχέας AroER2 537  
 υποδοχέας CD36 131  
 υποδοχέας GPR109A 171  
 υποδοχέας GPR109A του νικοτινικού οξέος 177  
 υποδοχέας HCA2 171  
 υποδοχέας NMDA 442  
 υποδοχέας RBP 117  
 υποδοχέας SR-BI 131  
 υποδοχέας T1R1 1173  
 υποδοχέας T1R3 1173  
 υποδοχέας Tfr 1 459  
 υποδοχέας Tfr 2 459  
 υποδοχέας THTR-1 142  
 υποδοχέας THTR-2 142  
 υποδοχέας TRPM6 424  
 υποδοχέας TRPM7 424  
 υποδοχέας TRPV6 398  
 υποδοχέας κουμπιλίνης 252  
 υποδοχέας συμπληρώματος 3 (CR3) 1318  
 υποδοχείς αναγνώρισης μοριακών προτύπων (PRRs) 1318  
 υποδοχείς ασιαλογλυκοπρωτεΐνης 252  
 υποδοχείς ισταμίνης 1099, 1101

υποδοχείς ρετινοϊκού οξέος 119  
 υποδοχείς ρητινοειδούς X 119  
 υποδοχείς της τρανσφερρίνης (TfR) 459  
 υποδοχείς των κανναβινοειδών CB1 1368  
 υποδοχείς των κανναβινοειδών CB2 1368  
 υπόθεση της μικροκλωρίδας 834  
 υπόθεση της υγιεινής 833  
 υπόθεση του Stevens 851  
 υπόθεση του διπλού χτυπήματος 835  
 υποκαλιαιμία 713  
   αίτια 713  
   θεραπεία 715  
   κλινική εικόνα 714  
 υποκαρντιναιμία 915  
 υπομαγνησιαιμία 433  
   αίτια 433  
   θεραπεία 435  
   κλινική εικόνα 433  
 υπομειθιονιαιμία 241  
 υπονατρίαση 734  
   αίτια 734  
   θεραπεία 737  
   κλινική εικόνα 736  
 υποταυρίνη 1142  
 υποφωσφαταιμία 690  
   αίτια 690  
   θεραπεία 692  
   κλινική εικόνα 691  
 υποκλωριώδες (υποκλωρικό) οξύ (HClO) 1148

## Φ

φαινόμενο Wolff-Chaikoff 584  
 φαινόμενο των υγιών μεταναστών 834  
 φαινυλαιθυλαμίνη 1043  
 φαινυλακεταλδεΐδη 1043  
 φαινυλαλανίνη 1041  
   ασφάλεια λήψης 1059  
   αλληλεπιδράσεις 1060  
   ανεπιθύμητες ενέργειες 1059  
   αντενδείξεις χορήγησης 1059  
   προφυλάξεις χορήγησης 1060  
   βιολογικός ρόλος 1051  
   διατροφικές πηγές 1054  
   μεταβολισμός 1041  
   στην κλινική πράξη 1056  
   συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού 1046  
   συμπληρώματα διατροφής 1055  
 φαινυλοακετυλογλουταμίνη 1043  
 φαινυλοβουτυρικό νάτριο 1167, 1168  
 φαινυλοξικό 1043  
 φαινυλοξικό νάτριο 1167, 1168  
 φαινυλπυρουβικό 1043  
 φαιομελανίνη 1045  
 φερμουάρ λευκίνης 504  
 φερρίνη 461  
 φερροπορτίνη 456  
 φθοροαπατίτης 679  
 φιλαγγίνη 1098  
 φισετίνη 1242  
 φλάβανο-3-όλες 1243  
 φλαβανόλες 1243  
 φλαβανόνες 1242  
 φλάβινο-αδένινο-δινουκλεοτίδιο 153  
 φλάβινο-μονοκλωνοτίδιο 153  
 φλαβόνες 1240  
 φλαβονοειδή 1239  
   απέκκριση 1247  
   απορρόφηση 1246  
   ασφάλεια λήψης 1267  
   αλληλεπιδράσεις 1270  
   ανεπιθύμητες ενέργειες 1267  
   προφυλάξεις 1270  
   χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 1270  
   βιολογικός ρόλος 1247  
   διατροφικές πηγές 1250  
   μετα-απορροφητικός μεταβολισμός 1247  
   μεταβολισμός 1244  
   συμπληρώματα διατροφής 1252  
   συστηματική κυκλοφορία 1247  
   ταξινόμηση 1240  
   χημική δομή 1239  
 φλαβονοειδή του κίτρου 1252  
 φλαβονόλες 1242  
 φλαβοπρωτεΐνες 153  
 φλαβοσυνένζυμα 155  
 φλαγγελίνη 820  
 φολασίνη. Δείτε φολικά  
 φολικά 233  
   απορρόφηση 233  
   ιστική κατανομή 235  
   κυτταρική πρόσληψη 235  
   μεταβολισμός 233  
   συστηματική κυκλοφορία 235  
 φολικό οξύ 233  
   αλληλεπιδράσεις 246  
   ανεπάρκεια 240  
   αιτιοπαθογένεια 240  
   αξιολόγηση του status 242  
   θεραπεία 242  
   κλινική εικόνα 241  
   βιολογικός ρόλος 237  
   διατροφικές πηγές 239  
   διατροφικές συστάσεις 238  
 φολινικό οξύ 239  
 φορμαμινογλουταμινική οξουρία 1104  
 φορμαμινογλουταμινικό (FIGLU) 1102  
 φόρτιση με ισιδίνη (δοκιμή απέκκρισης FIGLU) 1102  
 φόρτιση τρυπτοφάνης 1124  
 φουμαρικό οξύ 1046  
 φουμαρυλοπυρουβικό 1046  
 φρουκτάνες 859  
 φρουκτοβορικό ασβέστιο 651  
 φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες (FOS) 859  
 φρυνόδερμα 125  
 φυλλικό οξύ 233  
   ασφάλεια λήψης 245  
   αλληλεπιδράσεις 246  
   ανεπιθύμητες ενέργειες 245  
   αντενδείξεις 246

- καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 246  
 προφυλάξεις 246  
 χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 246  
 στην κλινική πράξη 242  
 φυλλοκινόνη. Δείτε βιταμίνη Κ  
 φυτικές στανόλες. Δείτε φυτοστερόλες  
 φυτικές στερόλες. Δείτε φυτοστερόλες  
 φυτομεναδιόνη. Δείτε βιταμίνη Κ  
 φυτοστερόλες 1287  
 απορρόφηση 1288  
 ασφάλεια λήψης 1296  
 αλληλεπιδράσεις 1298  
 ανεπιθύμητες ενέργειες 1296  
 αντενδείξεις 1298  
 προφυλάξεις 1298  
 χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 1298  
 βιολογικές δράσεις 1289  
 διατροφικές πηγές 1291  
 εμπλουτισμένα τρόφιμα 1292  
 εντεροπατικός κύκλος 1288  
 μεταβολισμός 1288  
 στην κλινική πράξη 1293  
 συμπληρώματα διατροφής 1293  
 συστηματική κυκλοφορία 1289  
 χημική δομή 1287  
 φυτοχημικά 70  
 φωσφατάση της 1-μυοϊνοσιτόλης 222  
 φωσφατιδουλοαιθανολαμίνη 267  
 φωσφατιδουλοαιθανολαμίνη-N-μεθυλοτρανσφεράση (PEMT) 267  
 φωσφατιδυλοχολίνη 267  
 ασφάλεια λήψης 278  
 αλληλεπιδράσεις 279  
 ανεπιθύμητες ενέργειες 278  
 αντενδείξεις 278  
 προφυλάξεις 279  
 χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 279  
 στην κλινική πράξη 275  
 φωσφατονίνες 682  
 φωσφογλυκοπρωτεΐνη εξωκυττάριας ουσίας (MEPE).  
 Δείτε φωσφατονίνες  
 φωσφοϊνοσιπίδια 222  
 φωσφοπαντεθεινή 183  
 φωσφοπαντεθεινυλίωση 186  
 φωσφορικό κάλιο 711  
 φωσφορικό-νικοτινάμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο 167  
 φωσφοροδεσμευτικά 694  
 αλάτων μαγνησίου 694  
 αλάτων μαγνησίου / ασβεστίου 694  
 με βάση το αλουμίνιο 694  
 με βάση το ασβέστιο 694  
 φώσφορος 679  
 ανεπάρκεια 689  
 αξιολόγηση status 689  
 διατροφική ανεπάρκεια 690  
 απέκκριση 684  
 απορρόφηση 679  
 ασφάλεια λήψης 692  
 αλληλεπιδράσεις 695  
 ανεπιθύμητες ενέργειες 692  
 αντενδείξεις 695  
 καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 695  
 προφυλάξεις 695  
 τοξικότητα 692  
 βιολογικός ρόλος 686  
 διατροφικές πηγές 688  
 διατροφικές συστάσεις 687  
 ιστική κατανομή 683  
 μεταβολισμός 679  
 ομοιοστασία 684  
 στην κλινική πράξη 692  
 συμπληρώματα διατροφής 689  
 συστηματική κυκλοφορία 682  
 φωσφοφρουκτοκινάση (PFK) 1169  
 φωσφοχολίνη 267  
 φωσφοχολίνη κυτιδυλοτρανσφεράση (PCT) 268
- ## X
- χαλκοένζυμο 622  
 χαλκοπρωτεΐνες 622  
 χαλκός 617  
 ανεπάρκεια 625  
 αιμοπαθογένεια 626  
 αξιολόγηση status 625  
 κλινική εικόνα 626  
 απέκκριση 621  
 αποθήκευση 619  
 ασφάλεια λήψης 630  
 αλληλεπιδράσεις 631  
 ανεπιθύμητες ενέργειες 630  
 αντενδείξεις 631  
 καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 631  
 προφυλάξεις 631  
 τοξικότητα 630  
 χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 631  
 βιολογικός ρόλος 622  
 διατροφικές πηγές 624  
 διατροφικές συστάσεις 624  
 ηπατικός μεταβολισμός 619  
 ιστική κατανομή 619  
 στην κλινική πράξη 628  
 συμπληρώματα διατροφής 625  
 συστηματική κυκλοφορία 619  
 χασματοσυνδέσεις 133  
 κλωραμίνη της ταυρίνης (TauCl) 1155  
 κλώριο 725  
 ανεπάρκεια 737  
 αξιολόγηση status 737  
 αξιολόγηση διατροφικής πρόσληψης 737  
 διατροφική ανεπάρκεια 737  
 απέκκριση 729  
 απορρόφηση 728  
 βιολογικός ρόλος 731  
 διατροφικές πηγές 734  
 διατροφικές συστάσεις 732  
 και κίνδυνος νόσου 740  
 ιστική κατανομή 729  
 μεταβολισμός 728

ομοιοστασία 728  
 συστηματική κυκλοφορία 729  
 φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις 743  
 χλωριούχο κάλιο 711  
 χλωριούχο μολυβδαίνιο 640  
 χλωριούχο νάτριο 725  
 διατροφική πρόσληψη και κίνδυνος νόσου 738  
 τοξικότητα 742  
 χλωριούχος χολίνη 274  
 χλωροπατίτης 679  
 χοληκαλσιφερόλη. Δείτε πίνακα 14.1  
 χολίνη 267  
 ανεπάρκεια 275  
 αιτιοπαθογένεια 275  
 αξιολόγηση του status 275  
 κλινική εικόνα 275  
 απέκκριση 269  
 απορρόφηση 267  
 ασφάλεια λήψης 278  
 αλληλεπιδράσεις 279  
 ανεπιθύμητες ενέργειες 278  
 αντενδείξεις 278  
 καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 279  
 προφυλάξεις 279  
 χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 279  
 βιολογικός ρόλος 269  
 διατροφικές πηγές 274  
 διατροφικές συστάσεις 273  
 ενδογενής σύνθεση 267  
 εξωγενής πρόσληψη 267  
 ιστική κατανομή 267  
 μεταβολισμός 267  
 στην κλινική πράξη 275  
 χολοκυστοκινίνη (CCK) 820  
 χορδίνες 829  
 χρυσίνη 1240  
 χρώμιο 593  
 ανεπάρκεια 598  
 αιτιοπαθογένεια 598  
 αξιολόγηση status 598  
 κλινική εικόνα 598  
 αποθήκευση 594  
 απορρόφηση 593  
 ασφάλεια λήψης 600  
 αλληλεπιδράσεις 600  
 ανεπιθύμητες ενέργειες 600  
 αντενδείξεις 600  
 καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 600  
 χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 600  
 βιολογικός ρόλος 596  
 διατροφικές πηγές 597  
 διατροφικές συστάσεις 596  
 ιστική κατανομή 594  
 μεταβολισμός 593  
 στην κλινική πράξη 599  
 συμπληρώματα διατροφής 597  
 συστηματική κυκλοφορία 594  
 χρωμοντουλίνη 596  
 χυμοθρυψίνη 898  
 χυμοθρυψινογόνο 898

X-φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμία 691

## Ψ

ψευδάργυρος 499  
 ανεπάρκεια 508  
 αιτιοπαθογένεια 509  
 αξιολόγηση status 508  
 κλινική εικόνα 511  
 απέκκριση 501  
 απορρόφηση 499  
 ασφάλεια λήψης 522  
 αλληλεπιδράσεις 524  
 ανεπιθύμητες ενέργειες 522  
 αντενδείξεις 523  
 καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 523  
 προφυλάξεις 523  
 τοξικότητα 522  
 χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 523  
 βιολογικός ρόλος 504  
 διατροφικές πηγές 507  
 διατροφικές συστάσεις 506  
 ιστική κατανομή 500  
 μεταβολισμός 499  
 ομοιοστασία 502  
 στην κλινική πράξη 511  
 θεραπεία νοσημάτων 514  
 πρόληψη νοσημάτων 511  
 συμπληρώματα διατροφής 507  
 συστηματική κυκλοφορία 500  
 ψυχοβιοτικά 852

## Ω

Ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα 753  
 ασφάλεια λήψης 788  
 αλληλεπιδράσεις 791  
 ανεπιθύμητες ενέργειες 788  
 καθορισμός ανώτατου επιπέδου ανεκτής πρόσληψης 791  
 βιολογικές δράσεις 758  
 διατροφικές πηγές 765  
 διατροφικές πηγές α-λινολενικού οξέος 765  
 διατροφικές πηγές δοκοσαεξανόικου οξέος 766  
 διατροφικές πηγές εικοσιπεντανοϊκού οξέος 766  
 διατροφικές συστάσεις 768  
 διατροφική ανεπάρκεια 771  
 στην κλινική πράξη 772  
 θεραπεία νοσημάτων 778  
 πρωτογενής πρόληψη 772  
 συμπληρώματα διατροφής 767  
 σύνθεση και μεταβολισμός 755  
 συσχέτιση με τη φλεγμονώδη απόκριση 761  
 ταξινόμηση 753  
 Ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα 753  
 βιολογικές δράσεις 758  
 διατροφικές πηγές 765  
 διατροφικές πηγές αραχιδονικού οξέος 767  
 διατροφικές πηγές λινολεϊκού οξέος 766  
 διατροφικές συστάσεις 768  
 στην κλινική πράξη 784  
 συμπληρώματα διατροφής 767



σύνθεση και μεταβολισμός 755  
 συσχέτιση με τη φλεγμονώδη απόκριση 761  
 ταξινόμηση 753  
 ωθηκικό παράδοξο της D-Chiro-ινοσιτόλης 227  
 ωσμωυποδοχείς 727

**A**

ADP-ριβουσίωση 170  
 all-rac-α-τοκοφερόλη. Δείτε βιταμίνη E  
 aluminum hypothesis 674  
 atox 1 618  
 ATP7A 618  
 ATP7B 618  
 ATP-TPP φωσφοτρανσφεράση 142

**B**

BCO1 131  
 BCO2 131  
 bertholletia excels 546  
 Bifidobacterium (γένος) 840  
 black currant Seed oil 768  
 borage Seed oil 768

**C**

calbindin D9k 398  
 caliche 562  
 Cav1.3 398  
 CCS 618  
 CDP-χολίνη 268, 274  
   ασφάλεια λήψης 278  
   ανεπιθύμητες ενέργειες 278  
   αντενδείξεις 278  
   προφυλάξεις 279  
   χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 279  
   στην κλινική πράξη 275  
 cis-ουροκανικό 1102  
 cod liver oil 767  
 cox 17 618  
 CRBPII 117  
 C-τύπου λεκτίνες 813

**D**

dI-α-τοκοφερόλη. Δείτε βιταμίνη E  
 DOPA (διϋδροξυφαινυλαλανίνη) 1045  
 d-α-τοκοφερόλη. Δείτε βιταμίνη E  
 D-παντοθενικό ασβέστιο 186  
 D-παντοθενικό νάτριο 186

**E**

Ester-C 291  
 evening primrose oil 768

**F**

fish oil 767  
 flax Seed oil 767  
   ανεπιθύμητες ενέργειες 788

**G**

griffonia simplicifolia 1124

Guthrie Screening Test 1050

**I**

IMP 455  
 Insomnia Severity Index - ISI 443  
 Integrin-mobilferrin pathway 455

**K**

krill oil 767

**L**

Lactobacillus (γένος) 839  
 Lentinan 1303  
 Lentinus edodes 1303  
 L-τρογική L-καρνιτίνη (LCLT) 911

**M**

MK-2. Δείτε βιταμίνη K  
 MK-3 367  
 MK-4 367  
 MK-5 367  
 MK-6 367  
 MK-7. Δείτε βιταμίνη K  
 MK-8 367  
 MK-9. Δείτε βιταμίνη K  
 MK-10 367  
 MK-11 367  
 MK-12 367  
 MK-13 367  
 MK-14 367  
 MONO-Si 671  
 MSM (μέθυλο-σουλφομεθάνη) 1345

**N**

NAD 167  
 NAD/NADH επιμεράση 222  
 NADP 167  
 NADP (φωσφορικό νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο) 1119  
 NAD αποακετυλίωση 170  
 NAD (νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο) 1119  
 NCX1 398  
 NG-μονομέθυλ-L-αργινίνη (NMMA) 932  
 NMF (Natural Moisturizing Factor) 1102  
 NOD επίμυες 833  
 nutraceuticals 69  
   ορισμός 69  
   βιολογικές δράσεις 75  
   ταξινόμηση 69  
   μη παραδοσιακά ή τεχνητά 73  
   παραδοσιακά ή φυσικά 69

**O**

omega 3 index 771  
 Omega 3 Index. Δείτε Δείκτης Ωμέγα 3  
 O-δεσμέθυλο-ανγκολεσίνη 1264

**P**

PLP-εξαρτώμενα ένζυμα 194

PMCA1 398  
PRELP 1337  
PureWay-C 291  
psynogenol 1254  
p-υδροξυ-φαινυλπυρουβικό 1046

**R**

RAR $\alpha$  119  
RAR $\beta$  119  
RAR $\gamma$  119  
RBP 117  
Rose Hip (εκχύλισμα αγριοτριανταφυλλιάς) 1345  
RXR $\alpha$  119  
RXR $\beta$  119

**S**

Saccharomyces cerevisiae boulardii 840  
SECIS αλληλουχία βάσεων 540  
SelH 540  
SelI 540  
SelK 540  
SelM 540  
SelN 540  
SelO 540  
SelP/SepP 540  
SelR 540  
SelS 540  
SelT 540  
SelV 540  
SelW 540  
starflower Seed oil 768  
S-αδενοσυλομεθειονίνη (SAMe) 196, 238, 986, 988, 1018  
    ασφάλεια λήψης 999  
    αλληλεπιδράσεις 999  
    ανεπιθύμητες ενέργειες 999  
    αντενδείξεις χορήγησης 999  
    προφυλάξεις χορήγησης 999  
    χορήγηση στην κύηση και τη γαλουχία 999  
    βιολογικός ρόλος 988  
    στην κλινική πράξη 991  
    σύνθεση 988  
S-αδενοσυλ-ομοκυστεΐνη (SAH) 986, 1018

**T**

TauT μεταφορέας 1145  
trans-ουροκανικό 1102

**V**

vanadium hypothesis 662  
vegan DHA 767

**Z**

ZIP μεταφορείς 499  
ZnT πρωτεΐνες 502  
Zyosan 1303

# NUTRA CEUTICALS



LAMBERTS  
THE PROFESSIONAL RANGE

